algestona acetofenida + enantato de estradiol

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Solução injetável

150 mg/mL + 10 mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
algestona acetofenida + enantato de estradiol
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999".

APRESENTAÇÕES
Solução injetável de 150 mg/mL + 10 mg/mL. Embalagem contendo 1, 50* ou 100* ampolas de 1 mL.
*Embalagem hospitalar

USO INTRAMUSCULAR
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada ampola de 1 mL contém:
algestona acetofenida*..... 150 mg
enantato de estradiol**.....10 mg
veículo*** q.s.p.....1 mL
*equivalente a 115,8 mg de algestona.
**equivalente a 7,1 mg de estradiol.
***benzoato de benzila, álcool benzílico e óleo de gergelim.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O algestona acetofenida + enantato de estradiol é indicado como contraceptivo injetável de uso mensal.
O algestona acetofenida + enantato de estradiol pode também ser utilizado no controle de irregularidades menstruais e como medicação supletiva estrógeno-progestacional.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A proporção posológica entre DHPA e E2EN (150 mg: 10 mg) foi selecionada com base em estudos comparativos por seu adequado balanço entre benefício e risco. Ao comparar esta posologia com a dos anticoncepcionais orais, deve-se ter em mente que os componentes ativos de algestona acetofenida + enantato de estradiol não são derivados sintéticos de concentração igual àquelas utilizadas por via oral, em microgramas, mas são derivados dos hormônios naturais do organismo que, para produzir efeitos similares, são aplicados por via parenteral, em miligramas.

O algestona acetofenida + enantato de estradiol provê um estrógeno natural (estradiol), diferentemente dos estrógenos sintéticos utilizados nos contraceptivos orais combinados (COC). Como o estradiol é análogo aos estrógenos fisiológicos, sua ação é mais curta e menos potente do que os estrógenos sintéticos dos COCs. O tipo e a magnitude dos efeitos colaterais relacionados ao enantato de estradiol presente em algestona acetofenida + enantato de estradiol podem ser diferentes dos apresentados por usuárias de COCs. Estudos com DHPA + E2EN mostraram pouco ou nenhum efeito sobre a pressão arterial, hemostasia e coagulação, metabolismo de carboidratos e lipídeos e função hepática em comparação aos COCs.

A tolerabilidade local da associação de algestona acetofenida + enantato de estradiol é satisfatória e a sistêmica corresponde à dos anticoncepcionais injetáveis combinados atualmente em uso no mercado. A aceitação deste método varia, mas em geral, é positiva: foi observado que a taxa de continuidade/persistência após 12 ciclos do uso é cerca de 60% (os principais motivos para a descontinuidade são razões pessoais, e não médicas; e a principal razão médica é relacionada ao ciclo menstrual (4-5%), sendo sangramentos irregulares a mais frequente (2-3%).
A associação de algestona acetofenida + enantato de estradiol é uma alternativa válida à contracepção oral para as mulheres sendo particularmente adequada para mulheres que – embora possam receber contraceptivos hormonais – não querem ou não podem tomar comprimidos regularmente por intolerância. Podem ocorrer gestações na proporção de 3 a 17 casos para cada 10.000 mulheres que utilizarem o produto durante 1 ano.

Referências bibliográficas

1. WHO - Improving access to quality care in family planning. Medical eligibility criteria for initiating and continuing use of contraceptive methods. An update of selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd edition published 2005; Mise à jour 2008.Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008;:1-4
2. Coutinho EM, Spinola P, Barbosa I, Gatto M, Tomaz G, Morais K, et al. Multicenter, double-blind, comparative clinical study on the efficacy and acceptability of a monthly injectable contraceptive combination of 150 mg dihydroxyprogesterone acetophenide and 10 mg estradiol enanthate compared to a monthly injectable

contraceptive combination of 90 mg dihydroxyprogesterone acetophenide and 6 mg estradiol enanthate. Contraception 1997; 55: 175 -181.
3. Heinemann L. Chapter 6: Epidemiological assessment of cardiovascular effects of hormonal contraception. In: Safety Requirements for Contraceptive Steroids. Michal F, Cambridge University Press: Cambridge 1987; 113-125. (R97-0862).
4. Melo NR, Oliva-Filho WM, Freitas SRMS, Sacilotto M, Silva CS, Vargas R, D'Amico E, Chamone D, Pinotti JA. Evaluation of the hemostasis with the administration of estro-progestative association in a monthly injectable form. 14 World Cong on Fertility and Sterility, Caracas, 22 - 27 Nov 1992. 1992; 37.
5. Rustian A A. Clinical investigation during ten years of anticonception injected monthly. Invest Med Int 1980; 7: 27 -31.
6. Wiemeyer JC, Vidal M, Gallardo E. Experiences with dihydroxyprogesterone acetophenide (DHPA) 150 mg plus estradiol enanthate (E2EN) 10 mg as a once a month injectable contraceptive in Latin America. 9th Int Cong of the Society for the Advancement of Contraception, Guatemala City, 7 - 10 Mar 1995 Adv Contracept 1995; 11 (1) :58 -59.
7. Salas Diaz R, Wiemeyer JCM, Mercado FF, Martinez Alcala FO. New possibilities concerning the potency of estrogens as monthly injectable contraceptive. Compend Invest Clin Lat Am 1992; 12 (2):56 -60.
8. Wiemeyer JCM. Perspectives in hormonal contraception: topics about injected contraceptive agents. Int Symp on Hormone Therapy and Human Reproduction, Salvador, 17 - 19 Sep 1989 1989; 45-49.
9. Simpson JL, Phillips OP. Spermicides, hormonal contraception and congenital malformations. Advances in Contraception 1990; 6: 141-147.
10. Recio R, Garza-Flores J, Schiavon R, Reyes A, Diaz-Sanchez V, Valles V, Cruz D Luz de la, Oropeza G, Perez-Palacios G. Pharmacodynamic assessment of dihydroxyprogesterone acetophenide plus estradiol enanthate as a monthly injectable contraceptive. Contraception 1986; 33(6):579-589.
11. Roncales Mateo JM, Navarro M, Gomez Calatayud JM. Clinical evaluation of a once-a-month injectable contraceptive. 8th Ann Mtg on Advances in Contraception, Barcelona, 28 - 31 Oct 1992. Adv Contracept 1992; 8(3):236-237.
12. Wallach EE, Garcia CR. Contraception with an intramuscular estrogen-progestogen preparation administered monthly. (Experience with 4512 cycles of use). Contraception 1970; 1(3):185-207.
13. Dr. Marchese Marco - Periodic Safety Update Report - PSUR BR oct, 24th 2008.
14. Pupkin M, Rosenberg D, Guerrero R, Zarnatu J. Long-acting injectable steroids as contraceptives. A comparative study of 2 agents. Report to VIth World Congr. Obstet. Gynec., New York, 1970; 114: Abstr. 12.
15. Wiemeyer JCM, Sagasta CL, Roncales-Mateo JM, Lavarello ACM, Angel de Toro LA, Salas-Diaz R. Multicentred clinical study of the metabolic effect of the monthly injectable contraceptive containing dihydroxyprogesterone acetophenide 150 mg + estradiol enanthate 10 mg. Contraception 1990; 42(1):13-28.
16. Wiemeyer JCM, Guerreiro RB, Fernandez M, Sagasta CL. Experimental findings on the estrogenic activity of estradiol enantate. Drug Res 1986; 36 (II) (11):1667-1670.
17. Moguilevsky JA, Wiemeyer JCM, Sagasta CL, Leiderman S. Estrogenic activities of estradiol enantate and ethinylestradiol compared at a clinical level. Drug Res 1986; 36(II) (11):1671-1674.
18. Bossemeyer R, Bossemeyer D, Barbosa LCR, et al. Multicentric trial with dihydroxiprogesterone acetophenide and estradiol enanthate as a contraceptive monthly. XII Congresso Brasileiro de Reprodução humana, Porto Alegre, Brazil, November 1986.
19. Toppozada MK. Existing once-a-month combined injectable contraceptives. Contraception 1994; 49 (4): 293-301.
20. Felton HT, Hoelscher EW, Swartz DP. Evaluation of use of an injectable progestin-estrogen for contraception. Fertil Steril 1965; 16(5):665-676.
21. Rizkallah TH, Taymor ML. Ovulation inhibition with a long-acting injectable; II. The cycling effects of varying progestagen-estrogen combinations. Am J Obstet Gynecol 1966; 94(2):161-164.
22. Rutherford RN, Banks AL, Coburn WA. Deladroxate for the prevention of ovulation. 20th Ann Meeting of the American Society for the Study of Sterility, Miami, 15 - 17 May 1964. Fertil Steril 1964; 15(6):648-652.
23. Lerner LJ, Yiacas E, Borman A. Anti-fertility activity of the acetophenone and 2-acetofuran derivatives of 16-alpha, 17-alpha-dihydroxyprogesterone in the mouse. Int J Fertil 1964; 9(3):547-549.
24. Lerner, Yiacas, BianchiLerner LJ, Yiacas E, Bianchi A, Turkheimer AR, DePhillipo M, Borman A. Effect of the acetophenone derivative of 16 alpha, 17 alpha-dihydroxyprogesterone on the estrous cycle, mating, and fertility in the rat. Fertil Steril 1964; 15(1):63-73.
25. Benagiano G, Primiero FM. Long acting contraceptives. Present status. Drugs 1983; 25: 570-609.
26. Skegg DCG. Chapter 1: The epidemilogical assessment of the safety of hormonal contraceptives: A methodological review. In: Safety Requirements for Contraceptive Steroids. Michal F, Cambridge University Press: Cambridge 1987; 21-37.
27. Keifer WS, Lee AF, Scott JC. A clinical evaluation of a monthly injection for conception control. Am J Obstet Gynecol 1970; 107(3): 400-410.

28. Brakman P, Sobrero AJ, Astrup T. Effects of different systemic contraceptives on blood fibrinolysis. Am J Obstet Gynecol 1970; 106 (2):187-192.
29. Plesner R. Contraception by an injectable, long-acting oestrogen-progesteron agent. Acta Endocrinol (Kbh) 1969; 61:494-508.
30. Pereira de Carvalho WD, Madi O, Duarte de Araujo RL, Pimenta SM, Moreira CRX. Contraception with single monthly dose for dihydroxiprogesterone acetophenide and estradiol enanthate. J Bras Ginecol 1986; 96 (1): 51 - 55.
31. Wiemeyer JCM, Fernandez M, Sagasta CL, Moguilevsky JA. Estudos. Pharmacokinetic studies with estradiol enanthate in climateric women. J Bras Ginecol 1987; 97: 9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

O algestona acetofenida + enantato de estradiol é um anticoncepcional injetável que se aplica por via intramuscular, somente uma vez por mês. Trata-se da associação de dois princípios ativos: um gestágeno (algestona acetofenida - acetofenido de diidroxiprogesterona, DHPA) e um estrógeno (enantato de estradiol, E2EN).
A dose do gestágeno (DHPA 150 mg) confere ao algestona acetofenida + enantato de estradiol o seu principal mecanismo de ação anticoncepcional: o efeito anovulatório por supressão da secreção de gonadotrofinas hipofisárias. Os efeitos gestágenos acessórios (modificação do muco cervical, alterações endometriais e da motilidade tubária desfavoráveis à passagem e à capacidade do espermatozoide em promover a fecundação e a nidação) reasseguram a sua eficácia anticoncepcional.

A dose do estrógeno (E2EN 10 mg) assegura padrões de sangramento e desenvolvimento endometrial cíclico e previsível, de características em geral semelhantes às de uma menstruação normal. A presença de um estrógeno no produto corresponde às tendências mais modernas em anticoncepção injetável, tendo aceitação significativamente maior que os preparados que contêm exclusivamente gestágenos.

Farmacocinética

O algestona acetofenida + enantato de estradiol é uma solução oleosa administrada por via intramuscular. É distribuída para o tecido adiposo e continua na circulação durante todo o ciclo menstrual.

Após a aplicação de uma dose de algestona acetofenida + enantato de estradiol pela primeira vez, a concentração sérica máxima de estradiol é alcançada dentro de 6,3 dias. Entretanto, as concentrações séricas máximas de estradiol são obtidas mais cedo (4,2 dias) nas usuárias crônicas. Quando o enantato de estradiol (10 mg) foi administrado por via IM isoladamente em mulheres no climatério, foi identificado um volume de distribuição de 5.087 litros e meia-vida de eliminação de 5,57 dias. O enantato de estradiol é primariamente eliminado na urina como conjugados do ácido glicurônico e ácido sulfúrico. Foram também encontrados na urina enantato de estradiol não convertido, 2-metoxi-estrona e estrona.

A meia-vida da diidroxiprogesterona e dos seus metabólitos é de 24 dias. É excretada principalmente pelas fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O algestona acetofenida + enantato de estradiol não deve ser utilizado em mulheres que apresentam as seguintes condições, como estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) - Critérios de Elegibilidade Médica para Uso Contraceptivo de anticoncepcionais injetáveis combinados:

- Hipersensibilidade a qualquer componente da formulação do produto;
- Gravidez ou suspeita de gravidez;
- Amamentação (menos de 6 semanas pós-parto);
- Câncer de mama atual ou conhecido, ou suspeita de malignidade hormônio-dependente na mama ou órgão genital;
- Cefaleias graves (recorrentes, incluindo enxaqueca) com sintomas neurológicos focais;
- Hipertensão grave [Pressão Arterial (PA) > 180/110 mmHg];
- Doença vascular;
- Histórico atual ou pregresso de tromboflebite ou distúrbio tromboembólico [trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) ou acidente vascular cerebral (AVC), TVP/EP estabelecida em tratamento anticoagulante];
- Histórico atual ou pregresso de cardiopatia isquêmica (incluindo infarto do miocárdio) ou cardiopatia valvar complicada;
- Diabetes com nefropatia, retinopatia, neuropatia ou outra doença vascular, ou diabetes com duração superior a 20 anos;

- Lúpus eritematoso sistêmico com anticorpos antifosfolípides positivos;
- Presença ou histórico de distúrbios ou doenças do fígado, incluindo cirrose grave (descompensada), tumores do fígado (maligno: hepatocarcinoma), hepatite ativa, icterícia colestática da gravidez ou icterícia com o uso de anticoncepcional hormonal prévio, incluindo prurido grave da gravidez;
- Cirurgia de grande porte com imobilização prolongada;
- Sangramento uterino ou vaginal anormal;
- Tabagismo intenso (≥ 15 cigarros por dia) e idade acima de 35 anos.

Este medicamento é contraindicado durante a gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Apesar de algestona acetofenida + enantato de estradiol ser altamente eficaz, a prática e os estudos têm mostrado que podem ocorrer casos de gravidez, uma vez que, como todos os demais métodos de contracepção, este também não protege 100% das mulheres. A ocorrência desses casos de gravidez resulta de falhas do próprio método contraceptivo e/ou de outros fatores não relacionados ao medicamento.

Deve-se ter cautela se algestona acetofenida + enantato de estradiol for administrado nas seguintes situações:
- Histórico de hipertensão ou pressão arterial de 160-180 mmHg / 100-110 mmHg;
- Histórico familiar de doença vascular;
- Hiperlipidemia conhecida;
- Cirurgia de grande porte sem imobilização prolongada;
- Amamentação (6 semanas – 6 meses pós-parto);
- < 21 dias pós-parto (não amamentando);
- Histórico de câncer de mama ou histórico familiar de câncer de mama;
- Uso de determinados antibióticos, terapia antirretrovirais ou anticonvulsivantes;
- Tumores de fígado (benigno: adenoma hepatocelular);
- Doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa e doença de Crohn; contraceptivos hormonais combinados podem piorar esta condição);
- Síndrome hemolítica urêmica (contraceptivos hormonais combinados podem piorar esta condição).

Em tais casos, a utilização do medicamento exige um cuidadoso julgamento clínico, tendo em conta a gravidade da condição e a disponibilidade, praticabilidade e aceitabilidade de métodos alternativos de contracepção, assim como um cuidadoso acompanhamento.

Avaliação médica
Antes de iniciar o uso de algestona acetofenida + enantato de estradiol, assim como anualmente durante o seu uso, recomenda-se uma avaliação médica e ginecológica minuciosa e completa, incluindo exame de Papanicolau.
Deve-se evitar o uso do produto em adolescentes que ainda não apresentem ciclos menstruais em ritmo regular.

Distúrbios vasculares
Um aumento do risco de infarto do miocárdio tem sido atribuído ao uso de anticoncepcional hormonal combinado. Este risco ocorre principalmente em fumantes ou mulheres com outros fatores de risco subjacentes para doença arterial coronariana, como hipertensão, hipercolesterolemia, obesidade mórbida e diabetes.
Foi demonstrado que fumar em combinação com o uso de anticoncepcional hormonal combinado contribui substancialmente para a incidência de infartos do miocárdio em mulheres na faixa dos trinta anos de idade ou mais, com o tabagismo representando a maioria dos casos em excesso. As taxas de mortalidade associadas a doenças circulatórias têm demonstrado que aumentam substancialmente em fumantes com mais de 35 anos de idade ou mais e em não fumantes com mais de 40 anos de idade que usam contraceptivos hormonais combinados.

O tabagismo aumenta o risco de efeitos adversos cardiovasculares. Recomenda-se que mulheres tratadas com contraceptivos hormonais de qualquer tipo não fumem.

Os contraceptivos hormonais combinados podem agravar os efeitos de fatores de risco bem conhecidos, tais como hipertensão, diabetes, hiperlipidemias, idade e obesidade. Em particular, alguns progestogênios são conhecidos por diminuir as lipoproteínas de alta densidade (HDL) e causar intolerância à glicose, enquanto que os estrogênios podem criar um estado de hiperinsulinemia. Adicionalmente, alguns progestogênios podem elevar os níveis de LDL e tornar o controle de hiperlipidemias mais difícil. Além disso, hiperlipidemias são um fator de risco cardiovascular conhecido.

Os contraceptivos hormonais combinados têm demonstrado aumentar a pressão arterial. A incidência de hipertensão aumenta com concentrações crescentes de progestágenos. O algestona acetofenida + enantato de estradiol é contraindicado em pacientes com hipertensão grave (vide "Contraindicações"). Mulheres com história de hipertensão, doenças relacionadas à hipertensão, ou doença renal devem ser encorajadas a utilizar outro método de contracepção. Se as mulheres optarem pelo uso de contraceptivos hormonais combinados estas devem ser cuidadosamente monitoradas e, se ocorrer elevação significativa da pressão arterial, o uso de algestona acetofenida + enantato de estradiol deverá ser descontinuado. Efeitos semelhantes sobre os fatores de risco têm sido associados a um risco aumentado de doença cardíaca. O algestona acetofenida + enantato de estradiol deve ser usado com precaução em mulheres com fatores de risco para doenças cardiovasculares.

Quanto ao tromboembolismo, um risco aumentado de doenças tromboembólicas e trombóticas associadas com o uso de contraceptivos hormonais combinados está bem estabelecido. Um aumento do risco de complicações tromboembólicas pós-operatórias tem sido relatado com o uso de contraceptivos hormonais combinados. O risco relativo de trombose venosa em mulheres que têm condições predisponentes é ainda maior em comparação com as mulheres sem tais condições médicas. Se possível, os contraceptivos devem ser interrompidos pelo menos 4 semanas antes e por 2 semanas após a cirurgia eletiva de um tipo associado a um aumento do risco de tromboembolismo e durante e ao longo da imobilização prolongada.

Uma vez que o período pós-parto imediato também está associado a um risco aumentado de tromboembolismo, os contraceptivos hormonais combinados, como algestona acetofenida + enantato de estradiol, devem ser iniciados não antes que 21 dias após o parto (vide "Contraindicações"). O médico deve estar alerta para as primeiras manifestações de distúrbios trombóticos (tromboflebite, embolia pulmonar, doenças cerebrovasculares e trombose da retina). Se alguma destas manifestações ocorrer ou se suspeitar-se de sua ocorrência, algestona acetofenida + enantato de estradiol não deve ser readministrado.

Os contraceptivos hormonais combinados têm demonstrado aumentar tanto os riscos relativos quanto os atribuíveis de eventos cerebrovasculares (trombóticos e acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos), embora, em geral, o risco seja maior entre as mais velhas (> 35 anos) e mulheres hipertensas que também fumam. A hipertensão foi encontrada como sendo um fator de risco para usuárias e não usuárias, para ambos os tipos de acidentes vasculares cerebrais, enquanto que o tabagismo interagiu para aumentar o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico.

Carcinoma dos órgãos reprodutores e mamas
O risco de câncer de mama pode ser ligeiramente aumentado entre as usuárias atuais e recentes de contraceptivos orais combinados, este risco excessivo diminui ao longo do tempo após a descontinuação do produto. Além disso, os cânceres de mama diagnosticados em usuárias de contraceptivos orais atuais ou não já tendem a ser menos invasivos do que em não-usuárias. O risco de câncer de mama não aumenta com a duração do uso e não há relação encontrada com a dose ou tipo de esteroide. Mulheres que atualmente têm ou tiveram câncer de mama não devem usar contraceptivos hormonais combinados porque o câncer de mama é um tumor com sensibilidade hormonal.

Alguns estudos sugerem que o uso de contraceptivos orais tem sido associado com um aumento do risco de neoplasia intraepitelial cervical em algumas populações de mulheres. Um aumento nas estimativas de risco relativo de câncer cervical invasivo de células escamosas tem sido associado com a utilização de medroxiprogesterona em mulheres que foram inicialmente expostas antes da idade de 35 anos. Apesar de muitos estudos sobre a relação entre o uso de contraceptivos orais e câncer de mama e do colo do útero, uma relação de causa e efeito não foi estabelecida. Não há estudos de longo prazo realizados com algestona acetofenida + enantato de estradiol para avaliar o risco para o carcinoma dos órgãos reprodutivos.

Sangramento vaginal inexplicável ou irregularidades de sangramento
A maioria das mulheres que usa contraceptivo teve alteração nos padrões de sangramento menstrual, incluindo amenorreia. Padrões de sangramento alterados incluem sangramento frequente, sangramento irregular, sangramento prolongado, sangramento não frequente, e amenorreia. Se o sangramento anormal associado com algestona acetofenida + enantato de estradiol persistir ou se agravar, uma investigação adequada deve ser instituída para descartar a possibilidade de patologia orgânica, e deve ser instituído tratamento adequado, se necessário. Em caso de amenorreia, a possibilidade de gravidez deve ser investigada e excluída.

Lesões oculares
Houve relatos de casos clínicos de trombose da retina associada com o uso de contraceptivos orais. A administração do contraceptivo algestona acetofenida + enantato de estradiol injetável mensalmente deve ser interrompida se houver perda inexplicável parcial ou total da visão, desencadeamento de proptose ou diplopia, papiledema ou lesões vasculares da retina. Medidas diagnósticas e terapêuticas adequadas devem ser tomadas imediatamente.

Distúrbios hepáticos
Doenças do fígado [cirrose grave (descompensada), hepatite viral]:
Hormônios esteroides podem ser fracamente metabolizados em pacientes com função hepática comprometida. Os distúrbios agudos ou crônicos da função hepática poderão exigir a descontinuação de uso dos contraceptivos até que os marcadores da função hepática voltem ao normal e a causalidade dos contraceptivos tiver sido excluída.

Tumores hepáticos (benignos: adenoma hepatocelular):
Adenomas hepáticos benignos estão associados ao uso de contraceptivos orais, embora a incidência de tumores benignos seja rara. A ruptura de adenomas hepáticos benignos pode causar a morte através de hemorragia intra-abdominal.

Efeitos na ovulação
O algestona acetofenida + enantato de estradiol inibe a ovulação de maneira transitória e não é causa de esterilidade a posteriori. No entanto, deve-se ter em conta que, como ocorre com outros anticoncepcionais hormonais, o ciclo ovulatório natural pode ser interrompido por 2 a 3 meses após a suspensão do tratamento.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas
Não há estudos sobre potenciais efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, as pacientes devem ser avisadas que podem surgir efeitos indesejáveis como tontura durante o tratamento com algestona acetofenida + enantato de estradiol. Assim, recomenda-se cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas. Se a paciente tiver tonturas, deve ser orientada a evitar tarefas potencialmente perigosas como dirigir ou operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação
Gravidez
O algestona acetofenida + enantato de estradiol não deve ser usado para testes de gravidez.
Pouco se sabe sobre efeitos ao feto se este ou outros contraceptivos injetáveis combinados forem usados durante a gravidez, contudo os riscos da exposição fetal a outros contraceptivos hormonais não são conhecidos.
Em aproximadamente 3 semanas após o parto, a coagulação sanguínea e a fibrinólise normalizam-se e algestona acetofenida + enantato de estradiol pode ser usado a partir deste período em mulheres que não estejam amamentando.

Após abortamento o tratamento com algestona acetofenida + enantato de estradiol pode ser iniciado imediatamente.

Lactação
O algestona acetofenida + enantato de estradiol é contraindicado durante a amamentação nas primeiras 6 semanas após o parto.
Nos 6 primeiros meses após o parto, durante a amamentação, o uso de contraceptivos combinados injetáveis pode diminuir a quantidade e a qualidade do leite materno e assim afetar a saúde do bebê. Adicionalmente, alguns medicamentos contraceptivos hormonais passam para a criança no leite materno. Alguns efeitos adversos na criança têm sido relatados, incluindo amarelamento da pele (icterícia) e ginecomastia. Portanto o uso de algestona acetofenida + enantato de estradiol não é recomendado durante a amamentação.

Fertilidade
O algestona acetofenida + enantato de estradiol não causa esterilidade a posteriori.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.
O algestona acetofenida + enantato de estradiol está classificado na categoria C de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos ou fitoterápicos que induzem certas enzimas, incluindo o citocromo P450 3A4 (CYP3A4) podem reduzir a eficácia de contraceptivos ou aumentar o sangramento de escape. Tal como sucede com os anticoncepcionais hormonais em geral, o uso concomitante de algestona acetofenida + enantato de estradiol com rifampicina, rifabutina, griseofulvina e ritonavir (inibidores de protease potencializados) pode reduzir a eficácia contraceptiva do produto ou provocar irregularidades menstruais. Alguns outros medicamentos ou fitoterápicos que podem reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais incluem bosentana e produtos contendo erva de São João.
O uso concomitante de anticonvulsivantes como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina e felbamato estimulam o metabolismo de contraceptivos esteroides orais, podendo assim também reduzir a eficácia contraceptiva de algestona acetofenida + enantato de estradiol. O topiramato pode também induzir o metabolismo de contraceptivos esteroides, mas a interação parece ser clinicamente irrelevante com doses diárias de 200 mg ou menos. Com o uso concomitante de lamotrigina, entretanto, ocorre uma interação reversa, em que os contraceptivos hormonais estimulam o metabolismo da lamotrigina e reduzem suas concentrações plasmáticas em 40-65% no estado de equilíbrio, potencialmente levando a piora do controle das crises epilépticas ou sinais de toxicidade quando o contraceptivo é cessado.

Os contraceptivos hormonais podem alterar a eficácia do tratamento com antirretrovirais, anti-hipertensivos, hipnóticos, hipoglicemiantes, anticoagulantes e antidepressivos.

A coadministração de atorvastatina e de certos contraceptivos contendo etinilestradiol aumenta os valores da AUC para o estradiol em aproximadamente 20%. Inibidores do CYP3A4 tais como o itraconazol ou cetoconazol podem aumentar as concentrações plasmáticas hormonais.
Alterações significativas (aumento ou diminuição) da concentração plasmática de estrogênio e progestina têm sido observadas em alguns casos de coadministração com inibidores de protease de HIV / HCV ou com inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa.
Houve relatos de gravidez ao tomar contraceptivos hormonais e antibióticos, mas os estudos de farmacocinética clínica não demonstraram efeitos consistentes de antibióticos nas concentrações plasmáticas de esteroides sintéticos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armaznar em temperatura ambiente (de 15°C a 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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
Ampola de vidro âmbar contendo uma solução límpida, na cor amarela.

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 dose recomendada de algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg/mL de algestona acetofenida e 10 mg/mL de enantato de estradiol) é a administração de uma ampola entre o 7º e 10º dia (preferivelmente no 8º dia) após o início de cada menstruação. Contar o primeiro dia de sangramento menstrual como o dia número 1.

O algestona acetofenida + enantato de estradiol deve ser sempre administrado por via **intramuscular profunda**, preferencialmente na região glútea, ou alternativamente, no braço (região deltoide). **NÃO ADMINISTRAR POR VIA INTRAVENOSA.** Antes da administração deve ser feita antissepsia do local de aplicação. A injeção deve ser administrada lentamente, **sempre por um profissional qualificado e treinado.**
Após a administração, NÃO MASSAGEAR O LOCAL DE APLICAÇÃO e protegê-lo com uma compressa limpa, para evitar qualquer perda da solução.

Estas instruções devem ser estritamente seguidas para minimizar falhas na contracepção ou falta de eficácia.

Recomenda-se que a aplicação seja feita utilizando-se agulha tipo 30x8 com uma seringa calibrada para 1 mL, no mínimo. O conteúdo inteiro da ampola deve ser cuidadosamente aspirado para dentro da seringa e injetado evitando-se perdas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (≥ 1/10): cefaleia, dor abdominal superior, desconforto mamário, menstruação irregular.
Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10): flutuação do peso, nervosismo, tontura, náusea, vômitos, amenorreia, dismenorreia, hipomenorreia.
Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100): hipernatremia, depressão, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, neurite óptica, comprometimento da visão, intolerância a lentes de contato, comprometimento da audição, trombose arterial, embolia, hipertensão, tromboflebite, trombose venosa, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral trombótico, acidente vascular cerebral hemorrágico, câncer de mama, carcinoma de colo de útero, neoplasma hepático (benigno ou maligno), acne, prurido, reação cutânea, retenção hídrica, metrorragia, ondas de calor, reações no local da injeção (como dor, sangramento, hematoma, eritema, calor, nódulo, prurido, secreção ou inchaço) anormalidade em testes hepáticos.
Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1.000): transtornos da libido.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas
Náusea, vômito, mastodinia, desconforto nas mamas, cefaleias, retenção hidrossalina, alterações do sangramento endometrial e amenorreia.
Tratamento
Como não existem antídotos específicos, recomenda-se manter a paciente em observação, sob controle médico estrito e tratamento sintomático.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0583.0865

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 45.992.062/0001-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Produzido por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC 0800-747 60 00

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/12/2023

bula-prof-484731-GER-270122-v2

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. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III – DIZERES LEGAIS	VPS	Solução injetável de 150 mg/mL + 10 mg/mL. Embalagem contendo 1, 50* ou 100* ampola de 1 mL. *Embalagem hospitalar
27/03/2024	0386352/24-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.	VPS	Solução injetável de 150 mg/mL + 10 mg/mL. Embalagem contendo 1, 50* ou 100* ampola de 1 mL. *Embalagem hospitalar
24/03/2022	1363806/22-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável de 150 mg/mL + 10 mg/mL. Embalagem contendo 1, 50* ou 100* ampola de 1 mL. *Embalagem hospitalar.
12/02/2021	0574881/21-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 7. CUIDADOS DE	VP VPS	Solução injetável de 150 mg/mL + 10 mg/mL. Embalagem com 1, 50* ou 100* ampola de 1 mL. *Embalagem hospitalar.

							ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		
30/03/2017	0511522/17-1	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula– RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA	VPS	Solução injetável de 150 mg/mL + 10 mg/mL. Embalagem com 1, 50* ou 100* ampolas de 1 mL. *Embalagem Hospitalar.