ALLESTRA 20

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Drágeas
75 mcg + 20 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

Allestra 20
gestodeno
etinilestradiol

APRESENTAÇÕES
Drágeas 75 mcg + 20 mcg: embalagens com 1 ou 3 blísteres com 21 drágeas.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada drágea de Allestra 20 contém:
gestodeno.....75 mcg
etinilestradiol.....20 mcg
Excipientes: lactose monoidratada, sacarose, amido, celulose microcristalina, azul de indigotina (corante), croscarmelose sódica, dióxido de titânio, edetato dissódico di-hidratado, copolímero metacrilato butilato básico, estearato de magnésio, goma arábica, macrogol, povidona e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÃO
Allestra 20 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 das drágeas ou quando estas são tomadas incorretamente, ou ainda em casos de vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de uma drágea 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 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 em 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) demonstraram diminuir a incidência de cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica, tumores fibrocísticos 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 rapidamente 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 deste medicamento. 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 rapidamente 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 glicuronídios 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, ataque isquêmico transitório, angina pectoris);
- um 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 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 excipientes 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.

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 a mesma 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 a 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.
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 dispneia; 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 eventos 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);
- 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 mellitus, 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 do mesmo, 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 antifosfolipídios (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 metaanálise 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; porfiria; lúpus 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, ataque 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.

- **Redução da eficácia**

A eficácia dos COCs pode ser reduzida nos casos de esquecimento de tomada das drágeas (veja subitem "Drágeas esquecidas"), 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 as drágeas 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**

Allestra 20 é contraindicado durante a gravidez. Caso a usuária engravide durante o uso de Allestra 20, 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.
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 suspendido 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, tiroidiana, 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: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Efeitos de outras substâncias medicinais sobre Allestra 20

As interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos indutores das enzimas microssomais o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuaise 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 nucleosídios 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 outras substâncias medicinais

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 sadias 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

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua 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 Organolépticas
Drágea azul clara com superfície lisa brilhante, sem manchas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As drágeas devem ser ingeridas 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 drágeas, durante o qual deve ocorrer sangramento por privação hormonal (em 2 – 3 dias após a ingestão da última drágea). Este sangramento pode não haver cessado antes do início de uma nova cartela.

- **Início do uso de Allestra 20**

- Quando nenhum outro contraceptivo hormonal foi utilizado no mês anterior

No caso de a 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 Allestra 20

A usuária deve começar o uso de Allestra 20 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 Allestra 20

A usuária poderá iniciar o uso de Allestra 20 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 Allestra 20.

- Após abortamento de primeiro trimestre
Pode-se iniciar o uso de Allestra 20 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.

- **Drágeas esquecidas**

Se houver transcorrido **menos de 12 horas** do horário habitual de ingestão, a proteção contraceptiva não será reduzida. A usuária deve tomar imediatamente a drágea esquecida 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 das drágeas nunca deve ser interrompida por mais de 7 dias; 2) são necessários 7 dias de ingestão contínua das drágeas 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 a última drágea esquecida, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de duas drágeas. As drágeas restantes devem ser tomadas 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 drágeas forem esquecidas e mais perto estiverem do intervalo normal sem tomada de drágeas (pausa), maior será o risco de gravidez.

- Esquecimento na 2ª semana
A usuária deve ingerir imediatamente a última drágea esquecida, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de duas drágeas e deve continuar tomando o restante da cartela no horário habitual. Se nos 7 dias precedentes à primeira drágea esquecida, todas as drágeas tiverem sido tomadas conforme as instruções, não é necessária qualquer medida contraceptiva adicional. Porém, se isto não tiver ocorrido, ou se mais do que uma drágea tiver sido esquecida, 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 drágeas (pausa). No entanto, ainda se pode minimizar a redução da proteção contraceptiva ajustando o esquema de ingestão das drágeas. Se nos 7 dias anteriores à primeira drágea esquecida, 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 a última drágea esquecida imediatamente, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de duas drágeas e continuar tomando as drágeas 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 das drágeas.
2) Suspender a ingestão das drágeas da cartela atual, fazer um intervalo de pausa de até 7 dias sem ingestão de drágeas (incluindo os dias em que se esqueceu de tomá-las) e, a seguir, iniciar uma nova cartela.
Se não ocorrer sangramento por privação no primeiro intervalo normal sem ingestão de drágea (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 uma drágea, deve-se seguir o mesmo procedimento usado no subitem "Drágeas esquecidas".
Se a usuária não quiser alterar seu esquema habitual de ingestão, deve retirar a(s) drágea(s) adicional(is) de outra cartela.

- **Informações adicionais para populações especiais**

- Crianças e adolescentes
Allestra 20 é indicado apenas para uso após a menarca.

- Pacientes idosas
Não aplicável. Allestra 20 não é indicado para uso após a menopausa.

- Pacientes com insuficiência hepática
Allestra 20 é contraindicado em mulheres com doença hepática grave. Veja item "Contraindicações".

- Pacientes com insuficiência renal
Allestra 20 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

As reações adversas mais comumente reportadas com o uso de Allestra 20 são náuseas, dor abdominal, aumento de peso, cefaleia, humor deprimido, alterações de humor, dor nas mamas, hipersensibilidade dolorosa nas mamas. Elas ocorrem em ≥ 1% das usuárias. As reações adversas graves são tromboembolismo arterial e venoso.
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 (≥ 1/100)	Incomum (≥ 1/1.000 e< 1/100)	Rara (< 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 está ligeiramente aumentada 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há relatos de efeitos deletérios graves decorrentes da superdose. Os sintomas que podem ocorrer nestes casos são: náuseas, vômitos e sangramento por privação, que pode ocorrer até em meninas antes da menarca, se elas ingerirem acidentalmente o medicamento. Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0264
Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann CRF-SP nº 30.138

Fabricado por:
Blisfarma Indústria Farmacêutica Ltda.
Diadema – SP

Ou

Fabricado por:
Indústria Farmacêutica Melcon do Brasil S.A.
Anápolis – GO

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CAC
Central de Atendimento a Clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
05/12/2017	2259052/17-8	10450 – SIMILAR – 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? 9.O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? **VPS** 4.Contraindicações 6. Interações medicamentosas 9.Reações adversas 10.Superdose	VP/VPS	0,075 MG + 0,02 MG DRÁGEA
11/10/2016	2379256/16-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais	VP/VPS	0,075 MG + 0,02 MG DRÁGEA
01/08/2015	0680398/15-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? **VPS** 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP/VPS	0,075 MG + 0,02 MG DRÁGEA
07/08/2014	0642672/14-7	10450 – SIMILAR –	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto de bula de acordo com a RDC 47/09	VP/VPS	0,075 MG + 0,02 MG DRÁGEA

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12							
19/09/2013	0788249/13-1	10457- SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto de bula de acordo com a RDC 47/09	VP/VPS	0,075 MG + 0,02 MG DRÁGEA

ALLESTRA 30

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Drágeas
75 mcg + 30 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Allestra 30
gestodeno
etinilestradiol

APRESENTAÇÕES
Drágeas 75 mcg + 30 mcg: embalagens com 1 ou 3 blísteres com 21 drágeas.

USO ORAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada drágea de Allestra 30 contém:
gestodeno ..... 75 mcg
etinilestradiol .....30 mcg
Excipientes: lactose monoidratada, sacarose, amido, celulose microcristalina, corante vermelho FDC Nº 2, croscarmelose sódica, dióxido de titânio, edetato dissódico di-hidratado, estearato de magnésio, macrogol, povidona, talco, azul de indigotina (corante), goma arábica e copolímero metacrilato butilato básico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Allestra 30 está indicado como contraceptivo oral. Embora tendo eficácia bem estabelecida, há casos de gravidez em mulheres utilizando contraceptivos orais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia dos contraceptivos orais quando tomados corretamente e consistentemente, a probabilidade de falha é de 0,1 % por ano; contudo a falha durante o uso típico, na rotina do dia-a-dia, é de 5 % por ano para todos os contraceptivos [20-22.] A eficácia da maioria dos métodos de contracepção depende da seriedade/precisão com que é usado. A falha mais comum para os contraceptivos orais é a falha, perda, de uma ou mais drágeas (não uso).
Um estudo multicêntrico, aberto, controlado, realizado com 342 mulheres, por 12 ciclos de tratamento, sendo administrado 75 mcg de gestodeno e 30 mcg de etinilestradiol, por via oral em 168 mulheres (2.016 ciclos) e 150 mcg de desogestrel e 20 mcg de etinilestradiol, por via oral em 174 mulheres (2.088 ciclos), mostrou que ambos os regimes de contracepção são reprodutíveis com bom controle de ciclo e eficácia. Ocorreram 2 casos de gravidez no grupo de desogestrel e em ambos os casos houve descontinuação da pílula no ciclo de concepção e foram retiradas do estudo [23].
Os seguintes benefícios à saúde relacionados ao uso de contraceptivos orais combinados são confirmados pelos estudos epidemiológicos com formulações de contraceptivos orais combinados utilizando amplamente doses maiores que 35 mcg de etinilestradiol ou 50 mcg de mestranol:

Efeitos sobre a menstruação: melhora da regularidade do ciclo menstrual[1,2]; diminuição da perda de sangue e da incidência de anemia ferropriva[3,4]; diminuição da incidência de dismenorreia[4,5].
Efeitos relacionados à inibição da ovulação: diminuição da incidência de cistos ovarianos funcionais[6,7]; diminuição da incidência de gravidez ectópica[8,9].
Outros benefícios não-contraceptivos: diminuição da incidência de fibroadenomas e de doença fibrocística da mama[10,11]; diminuição da incidência de doença inflamatória pélvica aguda[12,13]; diminuição da incidência de câncer endometrial[14,15]; diminuição da incidência de câncer de ovário[16,17]; diminuição da gravidade de acne[18,19].

Referências

1- Brown S et al: The influence of method of contraception and cigarette smoking on menstrual patterns. Br J Obstet Gynaecol 95: 905-910, 1988.
2- Lachnit-Fixson U: Clinical investigation with a new triphasic oral contraceptive. (in) The Development of a New Triphasic Oral Contraceptive; RB Greenblatt, ed.; (MTP Press Limited, International Medical Publishers, 1980), pp. 99-107.
3- Rivera R et al: The effects of three different regimens of oral contraceptives and three different intrauterine devices on the levels of hemoglobin, serum iron and iron binding capacity in anemic women. Contraception 27(3): 311-327, 1983.
4- Larsson G et al: The influence of a low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. Contraception 46(4): 327-334, 1992.
5- Milsom I et al: The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrhea. Contraception 42(5): 497-506, 1990.
6- Lanes SF et al: Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. Am J Obstet Gynecol 166: 956-961, 1992.
7- Vessey M et al: Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. Br Med J 294(6586): 1518-1520, 1987.
8- WHO Task Force on Intrauterine Devices for Fertility Regulation: A multinational case-control study of ectopic pregnancy. Clin Repro Fertil 3(2): 131-143, 1985.
9- Zhang Z et al: An epidemiological study on the relationship of ectopic pregnancy and the use of contraceptives in Beijing - the incidence of ectopic pregnancy in the Beijing area. Contraception 50(3): 253-262, 1994.
10- Brinton LA et al: Risk factors for benign breast disease. Am J Epidemiol 113: 203-214, 1981.
11- Perdikaris AG et al: The effect of gestanone and ethinyl estradiol on benign breast disease. Clin Exper Obstet Gynecol 22(1): 28-31, 1995.
12- Wolner-Hansson P et al: Laparoscopic findings and contraceptive use in women with signs and symptoms suggestive of acute salpingitis. Obstet Gynecol 66: 233-238, 1985.
13- Panser LA and Phipps WR: Type of oral contraceptive in relation to acute, initial episodes of pelvic inflammatory disease. Contraception 43(1): 91-99, 1991.

14- WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Endometrial cancer and combined oral contraceptives. Int J Epidemiol 17: 263-269, 1988.
15- Vessey MP and Painter R: Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives findings in a large cohort study. Br J Cancer 71(6): 1340-1342, 1995.
16- Rosenberg L et al: A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. Am J Epidemiol 139(7): 654-661, 1994.
17- Rosenblatt KA et al: High-dose and low-dose combined oral contraceptives: protection against epithelial ovarian cancer and the length of the protective effect. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Eur J Cancer 28A(11): 1872-1876, 1992.
18- Lemay A et al: Attenuation of mild hyperandrogenic activity in postpubertal acne by a triphasic oral contraceptive containing low doses of ethinyl estradiol and d,l-norgestrel. J Clin Endocrinol Metab 71(1):8-14, 1990.
19- Mango D et al: Clinical and hormonal effects of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. Contraception 53(3): 163-170, 1996.
20- Trussell J and Kowal D: The essentials of contraception. (in) Contraceptive Technology, 17 Revised Edition, RA Hatcher et al, eds.; (New York: Ardent Media Inc., 1998), p. 211-221.
21- Jones EF and Forrest JD: Contraceptive failure rates based on the 1988 NSFG. Fam Plann Perspect 24(1): 12-19, 1992.
22- Trussell J and Kost K: Contraceptive failure in the United States: a critical review of the literature. Stud Fam Plann 18: 237-283, 1987.
23- Bassol S, et al. Latin american experience with two low-dose oral contraceptives containing 30 microg ethinylestradiol/75 microg gestodene and 20 microg ethinylestradiol/150 microg desogestrel. Contraception. 2000 Sep;62(3):131-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Allestra 30 é um contraceptivo oral que combina o componente estrogênico etinilestradiol e o componente progestogênico gestodeno.

Propriedades Farmacodinâmicas

Os contraceptivos orais combinados suprimem as gonadotrofinas de uma maneira que inibe a ovulação, o que leva a contracepção.

Propriedades Farmacocinéticas

O gestodeno é rápido e completamente absorvido pelo trato gastrintestinal. Não sofre metabolização de primeira passagem e está quase que completamente biodisponível após administração oral. No plasma, gestodeno liga-se amplamente às globulinas fixadoras dos hormônios sexuais (SHBG). Durante administrações repetidas, um acúmulo de gestodeno pode ser visto no plasma, com a fase de equilíbrio observada durante a segunda metade de um ciclo de tratamento. Entretanto, somente uma pequena fração (< 1%) do gestodeno total está presente na forma livre. O gestodeno é completamente metabolizado por redução do grupo 3-ceto e da dupla ligação delta-4, e por inúmeras hidroxilações. Nenhum metabólito farmacologicamente ativo do gestodeno é conhecido. Os metabólitos do gestodeno são excretados na urina (50%) e nas fezes (33%) com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente um dia. O etinilestradiol é rápido e completamente absorvido pelo trato gastrintestinal. Sofre intensa metabolização de primeira passagem hepática. A biodisponibilidade média está em torno de 45% com significante variação individual. O etinilestradiol liga-se fortemente a albumina e induz um aumento na concentração plasmática de SHBG. Após repetidas administrações por via oral, a concentração sanguínea de etinilestradiol aumenta em torno de 30-50%, atingindo a fase de equilíbrio durante a segunda metade de cada ciclo de tratamento. Após administração oral única, os níveis plasmáticos máximos de etinilestradiol são alcançados dentro de 1-2 horas. A curva de disposição mostra duas fases com meias-vidas de 1-3 horas e 10-14 horas aproximadamente.
O etinilestradiol é primariamente metabolizado por hidroxilação aromática, mas uma grande variedade de metabólitos hidroxilados e metilados são formados, estando presentes como metabólitos livres ou conjugados com glicuronídeos e sulfatos. Os metabólitos de etinilestradiol não são farmacologicamente ativos. O etinilestradiol conjugado é excretado pela bile e sujeito a recirculação êntero-hepática. A meia-vida de eliminação de etinilestradiol é de aproximadamente 10 horas. Cerca de 40% da droga é excretada na urina e 60% eliminada nas fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os contraceptivos orais combinados 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 vascular cerebral ou arterial coronariana;
Valvulopatias trombogênicas;
Distúrbios do ritmo cardíaco trombogênico;
Trombofilias hereditárias ou adquiridas;
Cefaleia com sintomas neurológicos focais tais como aura;
Diabetes com envolvimento vascular;
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, onde 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;
Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de Allestra 30.
Os contraceptivos orais combinados são contraindicados para uso concomitante com certos medicamentos antivirais contra o vírus da hepatite C (HCV), como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir e dasabuvir (vide item 5. Precauções e Advertências - Neoplasia hepática/doença hepática/hepatite C e item 6. Interações Medicamentosas).

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.
Allestra 30 é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Fumar aumenta o risco de efeitos colaterais cardiovasculares graves decorrentes do uso de contraceptivos orais combinados. Este risco aumenta com a idade e com a intensidade do consumo de cigarros (em estudos epidemiológicos, fumar 15 ou mais cigarros por dia foi associado a risco significantemente 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.

1. Tromboembolismo e trombose venosa e arterial

O uso de contraceptivos orais combinados 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 boas práticas clínicas. Para qualquer combinação específica de estrogênio/progestogênio, a posologia prescrita deve ser a que contenha a menor quantidade de estrogênio e progestogênio compatível com um baixo índice de falhas e com as necessidades individuais de cada paciente.

- **Tromboembolismo e trombose venosa**

O uso de contraceptivos orais combinados aumenta o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos.

Entre os eventos relatados estão trombose venosa profunda e embolia pulmonar (para informações sobre trombose vascular retiniana vide item 5. Advertências e Precauções – Lesões Oculares).

O uso de qualquer contraceptivo oral combinado apresenta risco aumentado de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos em comparação ao não uso. O aumento do risco é maior durante o primeiro ano em que uma mulher usa um contraceptivo oral combinado. 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 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 dose (<50 mcg 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.

Vários estudos epidemiológicos demonstraram que as mulheres usuárias de contraceptivos orais combinados com etinilestradiol, (particularmente 30 mcg), e progestogênio, como gestodeno, estão sob risco aumentado de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos em comparação às mulheres que usam contraceptivos orais combinados contendo menos de 50 mcg de etinilestradiol e o progestogênio levonorgestrel. Entretanto, dados de outros estudos não demonstraram este risco aumentado.

Para contraceptivos orais combinados contendo 30 mcg de etinilestradiol combinado a 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 contraceptivos orais combinados contendo levonorgestrel com menos de 50 mcg de etinilestradiol é de aproximadamente 20 casos por 100.000 mulheres-ano. Para Allestra 30, 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 contraceptivo oral combinado e ao aconselhar uma paciente na escolha do(s) método(s) contraceptivo(s). O risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos é ainda maior em mulheres com condições predisponentes para tromboembolismo e trombose venosos. Deve-se ter cuidado ao prescrever contraceptivos orais combinados nesses casos.

A seguir, exemplos de condições predisponentes para tromboembolismo e trombose venosos:

- obesidade
- cirurgia ou trauma com risco aumentado de trombose
- parto recente ou aborto no segundo trimestre
- imobilização prolongada
- idade avançada

Outros fatores de risco, que representam contraindicações para o uso de contraceptivos orais combinados estão apresentados no item 4. Contraindicações.

Relatou-se aumento de 2 a 4 vezes do risco relativo de complicações tromboembólicas pós-operatórias com o uso de contraceptivos orais combinados. O risco relativo de trombose venosa em mulheres predispostas é 2 vezes maior do que nas que não apresentam essas condições. Se possível, os contraceptivos orais combinados devem ser descontinuados:

- nas 4 semanas anteriores e nas 2 semanas posteriores a uma cirurgia eletiva com risco aumentado de trombose e durante imobilização prolongada.

Como o pós-parto imediato está associado ao aumento do risco de tromboembolismo, o uso de contraceptivos orais combinados não deve começar antes do 28º dia após o parto em mulheres não lactantes ou aborto no segundo trimestre.

- **Tromboembolismo e trombose arterial**

O uso de contraceptivos orais combinados aumenta o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais.

Entre os eventos relatados estão infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (AVC isquêmicos e hemorrágicos, ataque isquêmico transitório). Para informações sobre trombose vascular retiniana vide item 2. Lesões oculares.

O risco de eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais é ainda maior em mulheres com fatores de risco subjacentes.

Deve-se ter cuidado ao prescrever contraceptivos orais combinados para mulheres com fatores de risco para eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais.

A seguir, exemplos de fatores de risco para eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais:

- Fumo;
- Hipertensão;
- Dislipidemias;
- Obesidade;
- Idade avançada.

O risco de acidente vascular cerebral pode ser maior em usuárias de contraceptivo oral combinado que sofrem de enxaqueca (particularmente enxaqueca com aura).

Outros fatores de risco, que representam contraindicações para o uso de contraceptivos orais combinados estão apresentados no item 4. Contraindicações.

2. Lesões oculares

Houve relatos de casos de trombose vascular retiniana com o uso de contraceptivos orais combinados, que podem 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 contraceptivos orais combinados e avaliar imediatamente a causa.

3. Pressão arterial
Aumento da pressão arterial tem sido relatado em mulheres em uso de contraceptivos orais combinados.
Em mulheres com hipertensão, histórico de hipertensão ou doenças relacionadas à hipertensão (incluindo algumas doenças renais), pode ser preferível utilizar outro método de controle da natalidade. Se contraceptivos orais combinados forem usados nestes casos, um acompanhamento rigoroso deve ser feito; caso ocorra aumento significativo da pressão arterial, deve-se interromper o uso do contraceptivo oral combinado.
Aumento da pressão arterial associado ao uso de contraceptivo oral combinado, geralmente retorna aos valores basais com a interrupção do uso, e parece não haver diferença na ocorrência de hipertensão entre mulheres que já usaram e as que nunca tomaram contraceptivos orais combinados.
O uso de contraceptivo oral combinado é contraindicado em mulheres com hipertensão não- controlada (vide item 4. Contraindicações).

4. Carcinoma dos órgãos reprodutores
Carcinoma Cervical
O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção por papiloma vírus humano persistente.
Alguns estudos sugerem que o uso de contraceptivo oral combinado pode estar associado ao aumento do risco de neoplasia cervical intra-epitelial ou câncer cervical invasivo em algumas populações de mulheres.
Por exemplo, os resultados de uma metanálise de 24 estudos epidemiológicos indicaram que entre as atuais usuárias de contraceptivos orais, o risco relativo de câncer cervical invasivo aumentou de acordo com o aumento do tempo de uso. O risco relativo para 5 anos de uso ou mais *versus* mulheres que nunca utilizaram foi de 1,90 (intervalo de confiança de 95%; 1,69 - 2,13). O risco relativo diminui após a interrupção do uso e aos 10 anos ou mais não foi significativamente diferente das mulheres que nunca utilizaram.
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 anormal 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 metanálise de 54 estudos epidemiológicos relatou que o risco relativo (RR = 1,24) de diagnóstico de câncer de mama foi ligeiramente maior em mulheres que utilizaram contraceptivos orais combinados do que nas que nunca utilizaram. O aumento do risco desaparece gradualmente no transcorrer de 10 anos após a interrupção do uso de contraceptivos orais combinados. Esses estudos não forneceram 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 contraceptivos orais combinados (devido à monitorização clínica mais regular), dos efeitos biológicos dos contraceptivos orais combinados 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 contraceptivos orais combinados atuais e recentes foi pequeno em relação ao risco de câncer de mama ao longo da vida. O câncer de mama diagnosticado em mulheres que já utilizaram contraceptivos orais combinados tende a ser menos avançado clinicamente que o diagnosticado em mulheres que nunca os utilizaram.

5. Neoplasia hepática/doença hepática/ hepatite C.
Os adenomas hepáticos, em casos muito raros, e os carcinomas hepatocelulares, em casos extremamente raros, podem estar associados ao uso de contraceptivo oral combinado. O risco parece aumentar com o tempo de uso do contraceptivo oral combinado. A ruptura dos adenomas hepáticos pode causar morte por hemorragia intra-abdominal. Mulheres com história de colestase relacionada ao contraceptivo oral combinado e as que desenvolveram colestase durante a gravidez são mais propensas a apresentar colestase com o uso de contraceptivo oral combinado.
Se essas pacientes receberem um contraceptivo oral combinado, devem ser rigorosamente monitoradas, e o uso de contraceptivo oral combinado deve ser interrompido se colestase recorrer. Foi relatada lesão hepatocelular com o uso de contraceptivos orais combinados. A identificação precoce da lesão hepatocelular associada ao uso de contraceptivo oral combinado 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 contraceptivo oral combinado, utilizar um método de controle da natalidade não-hormonal e consultar seu médico.
Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem necessitar de descontinuação do uso de contraceptivos orais combinados até que a função hepática retorne ao normal.

Hepatite C
Durante os ensaios clínicos com pacientes tratados para infecções por HCV com os medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, elevações de transaminases (ALT) maiores que 5 vezes o limite superior do normal (LSN) ocorreram significativamente com mais frequência em mulheres que utilizaram medicamentos contendo etinilestradiol, como os contraceptivos orais combinados (vide item 4. Contraindicações e item 6. Interações Medicamentosas).

6. Enxaqueca/Cefaleia
Início ou exacerbação de enxaqueca ou desenvolvimento de cefaleia com padrão novo que seja recorrente, persistente ou grave requer a descontinuação do contraceptivo oral combinado e a avaliação da causa.
O risco de acidente vascular cerebral pode ser maior em usuárias de contraceptivo oral combinado que sofrem de enxaqueca (particularmente enxaqueca com aura) (vide item 4. Contraindicações).

7. Imune Angioedema
Os estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema, particularmente em mulheres com angioedema hereditário.

PRECAUÇÔES
1. Exame físico e acompanhamento
Antes do início do uso de contraceptivos orais combinados, deve ser realizado minucioso histórico individual, histórico familiar e exames físicos incluindo determinação da pressão arterial. Exames das mamas, fígado, extremidades e órgãos pélvicos também devem ser conduzidos. O exame de Papanicolau (colpocitologia oncótica) deve ser realizado se a paciente for sexualmente ativa ou se for indicado de alguma outra maneira.

Esses exames devem ser repetidos pelo menos anualmente durante o uso de contraceptivos orais combinados.
O primeiro retorno, acompanhamento, deve ocorrer 3 meses após o contraceptivo oral combinado ser prescrito. A cada consulta anual, os exames devem incluir os procedimentos realizados na consulta inicial, como descrito anteriormente.

2. Efeitos sobre os carboidratos e lipídios
Intolerância à glicose tem sido relatada em usuárias de contraceptivos orais combinados. Por isso, pacientes com intolerância à glicose ou *diabetes mellitus* devem ser acompanhadas criteriosamente enquanto estiverem recebendo contraceptivos orais combinados (vide item 4. Contraindicações).
Uma pequena parcela das usuárias de contraceptivos orais combinados pode apresentar alterações lipídicas. Métodos contraceptivos não hormonais devem ser considerados em mulheres com dislipidemias não-controladas. Hipertrigliceridemia persistente pode ocorrer em uma pequena parcela das usuárias de contraceptivos orais combinados. Elevações de triglicérides plasmáticos em usuárias de contraceptivos orais combinados podem resultar em pancreatite e outras complicações.
Os estrogênios aumentam os níveis séricos de lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol), enquanto que com agentes progestagênicos tem se relatado uma diminuição. Alguns progestogênios podem aumentar os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL- colesterol) e tornar o controle das dislipidemias mais difícil. O efeito resultante de um contraceptivo oral combinado 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 contraceptivo oral combinado.
Mulheres em tratamento para dislipidemia devem ser rigorosamente monitoradas se optarem pelo uso de contraceptivos orais combinados.

3. Sangramento genital
Algumas mulheres podem não apresentar hemorragia por supressão durante o intervalo sem drágeas. Se o contraceptivo oral combinado não foi utilizado de acordo com as orientações antes da ausência hemorragia por supressão ou se não ocorrer duas hemorragias por supressão consecutivas, deve-se interromper o uso e utilizar um método contraceptivo não-hormonal de controle da natalidade até que a possibilidade de gravidez seja excluída.
Pode ocorrer *spotting* em mulheres em tratamento com contraceptivos orais combinados, sobretudo nos primeiros três meses de uso. O tipo e a dose do progestogênio podem ser importantes. Se esse tipo de sangramento persistir ou recorrer, causas não- hormonais devem ser consideradas e condutas diagnósticas adequadas devem ser indicadas para excluir a possibilidade de gravidez, infecção, malignidades ou outras condições. Se essas condições forem excluídas, o uso contínuo de contraceptivo oral combinado ou a mudança para outra formulação podem resolver o problema.
Algumas mulheres podem apresentar amenorreia pós-pílula (possivelmente com anovulação) ou oligomenorreia, particularmente quando essas condições são preexistentes.

4. Depressão
Mulheres utilizando contraceptivos orais combinados com história de depressão devem ser observadas criteriosamente e o medicamento deve ser suspenso se a depressão reaparecer com gravidade. As pacientes que ficarem significantemente deprimidas durante o tratamento com contraceptivos orais combinados devem interromper o uso do medicamento e utilizar um método contraceptivo alternativo, na tentativa de determinar se o sintoma está relacionado ao medicamento.

5. Outras
As pacientes devem ser informadas que este produto não protege contra infecção por HIV (AIDS) ou outras doenças sexualmente transmissíveis.
Diarreia e/ou vômitos podem reduzir a absorção do hormônio, resultando na diminuição das concentrações séricas (vide item 8. Posologia e Modo de Usar Orientação em caso de vômitos e/ou diarreia e item 6. Interações Medicamentosas).

Gravidez
Se ocorrer gravidez durante o tratamento com contraceptivo oral combinado, as próximas administrações devem ser interrompidas. Não há evidências conclusivas de que o estrogênio e o progestogênio contidos no contraceptivo oral combinado prejudicarão o desenvolvimento do bebê se houver concepção acidental durante seu uso (vide item 4. Contraindicações).

Lactação
Pequenas quantidades de contraceptivos esteroidais e/ou metabólitos foram identificadas no leite materno e poucos efeitos adversos foram relatados em lactentes, incluindo icterícia e aumento das mamas. A lactação pode ser afetada pelos contraceptivos orais combinados, pois contraceptivos orais combinados podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Em geral, não deve ser recomendado o uso de contraceptivos orais combinados até que a lactante tenha deixado totalmente de amamentar a criança.
Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.
Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Uso Pediátrico
A segurança e eficácia dos contraceptivos orais combinados foram estabelecidas em mulheres em idade reprodutiva. O uso deste medicamento não é indicado antes da menarca.

Uso Geriátrico
Allestra 30 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.
O uso concomitante com os medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, com ou sem ribavirina, pode aumentar o risco de elevações de ALT (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções – Neoplasia hepática / doença hepática/ hepatite C).
Portanto, as usuárias de contraceptivos orais combinados devem mudar para um método contraceptivo alternativo (por exemplo, métodos contraceptivos somente com progestagênio ou não hormonais) antes de iniciar a terapia com medicamentos antivirais de HCV, como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir. Os contraceptivos orais combinados podem ser reiniciados 2 semanas após a conclusão do tratamento com um medicamento antiviral HCV.
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 produtos com etinilestradiol e substâncias que podem diminuir as concentrações séricas de etinilestradiol, recomenda-se que um método anticoncepcional não- hormonal (como preservativos e espermicida) seja utilizado além da ingestão regular de Allestra 30. No caso de uso prolongado dessas substâncias, os contraceptivos orais combinados 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 microssomais 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 gastrintestinal e, portanto, a absorção do etinilestradiol.
- substâncias indutoras das enzimas microssomais hepáticas, como rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, griseofulvina, topiramato, alguns inibidores de protease, modafinil.
- *Hypericum perforatum*, também conhecido como erva de São João, e ritonavir* (possivelmente por indução das enzimas microssomais hepáticas).

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

- atorvastatina.
- inibidores competitivos de sulfatações na parede gastrintestinal, como o ácido ascórbico (vitamina C) e o paracetamol (acetaminofeno).
- substâncias que inibem as isoenzimas 3A4 do citocromo P450, como indinavir, fluconazol e troleandomicina.

A troleandomicina pode aumentar o risco de colestase intra-hepática durante a administração concomitante com contraceptivos orais combinados.
O etinilestradiol pode interferir no metabolismo de outros fármacos por inibição das enzimas microssomais hepáticas ou indução da conjugação hepática do fármaco, particularmente por glicuronização. Consequentemente, as concentrações plasmáticas e teciduais podem aumentar (p. ex., ciclosporina, teofilina, corticosteroides) ou diminuir (p. ex., lamotrigina).
Em pacientes tratados com a flunarizina, relatou-se que o uso de contraceptivos orais aumenta o risco de galactorreia.
Houve relatos de gravidez quando os contraceptivos orais combinados (COCs) foram coadministrados com certos antibióticos (por exemplo, ampicilina, outras penicilinas e tetraciclinas).
As bulas dos medicamentos concomitantes devem ser consultadas para identificar possíveis interações.
*Embora o ritonavir seja um inibidor do citocromo P450 3A4, demonstrou-se que esse tratamento diminui as concentrações séricas de etinilestradiol (vide acima).

INTERAÇÃO COM EXAMES LABORATORIAIS
Efeitos sobre parâmetros laboratoriais:
O uso de contraceptivos orais combinados pode causar algumas alterações fisiológicas que podem refletir nos resultados de alguns exames laboratoriais, incluindo:

- parâmetros bioquímicos da função hepática (incluindo a diminuição da bilirrubina e da fosfatase alcalina), função tireoidiana (aumento dos níveis totais de T_3 e T_4 devido ao aumento da TBG [globulina de ligação à tiroxina], diminuição da captação de T_3 livre), função adrenal (aumento do cortisol plasmático, aumento da globulina de ligação a cortisol, diminuição do sulfato de deidroepiandrosterona [DHEAS]) e função renal (aumento da creatinina plasmática e clearance de creatinina);
- níveis plasmáticos de proteínas (carreadoras), como globulina de ligação a corticosteroide e frações lipídicas/lipoproteicas;
- parâmetros do metabolismo de carboidratos;
- parâmetros de coagulação e fibrinólise;
- diminuição dos níveis séricos de folato.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Allestra 30 se apresenta como drágeas de cor roxa, arredondadas e superfície lisa.
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15° e 30°C). Proteger da luz e umidade. Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da sua 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.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Não iniciar ou continuar o tratamento com Allestra 30 caso haja suspeita ou conhecimento de gravidez.

Como tomar Allestra 30
O blister de Allestra 30 contém 21 drágeas ativas. As drágeas devem ser tomadas seguindo a direção das setas marcadas no blister todos os dias e aproximadamente no mesmo horário. Tomar uma drágea por dia por 21 dias consecutivos, seguido de um intervalo de 7 dias sem a ingestão de drágeas. A embalagem seguinte deve ser iniciada após o intervalo de 7 dias sem a ingestão de drágeas. Após 2-3 dias da última drágea ter sido tomada, inicia-se, em geral, hemorragia por supressão que pode não cessar antes do início da embalagem seguinte.
Não iniciar ou continuar a o tratamento com Allestra 30 caso haja suspeita ou conhecimento de gravidez.

Como começar a tomar Allestra 30
Sem uso de contraceptivo hormonal no mês anterior: a primeira drágea de Allestra 30 deve ser tomada no 1º dia do ciclo natural (ou seja, o primeiro dia de sangramento menstrual). Pode- se iniciar o tratamento com Allestra 30 entre o 2º e o 7º dia, mas recomenda-se a utilização de método contraceptivo não hormonal (como preservativo e espermicida) nos primeiros 7 dias de administração de Allestra 30**.**

Quando se passa a usar Allestra 30 no lugar de outro contraceptivo oral: preferencialmente, deve-se começar a tomar Allestra

30 no dia seguinte a última drágea ativa de o contraceptivo oral combinado anterior ter sido ingerido, mas não mais tarde do que no dia após o intervalo sem drágeas ou após a ingestão da última drágea inativa do contraceptivo oral combinado anterior.

Quando se passa a usar Allestra 30 no lugar de outro método contraceptivo com apenas progestogênio (mini-pílulas, implante, dispositivos intrauterinos [DIU], injetáveis): pode-se interromper a mini-pílula em qualquer dia e deve-se começar a tomar Allestra 30 no dia seguinte. Deve-se iniciar o uso de Allestra 30 no mesmo dia da remoção do implante de progestogênio ou remoção do DIU. O uso de Allestra 30 deve ser iniciado na data em que a próxima injeção está programada.
Em cada uma dessas situações, a paciente deve ser orientada a utilizar outro método não hormonal de contracepção durante os 7 primeiros dias de administração de Allestra 30**.**

Após aborto no primeiro trimestre: pode-se começar a tomar Allestra 30 imediatamente. Não são necessários outros métodos contraceptivos.

Pós-parto: como o pós-parto imediato está associado a aumento do risco de tromboembolismo, o uso de Allestra 30 não deve começar antes do 28º dia após o parto em mulheres não- lactantes ou após aborto no segundo trimestre. Deve-se orientar a paciente a utilizar outro método não hormonal de contracepção durante os 7 primeiros dias de administração de Allestra30. Entretanto, se já tiver ocorrido relação sexual, a possibilidade de gravidez antes do início da utilização Allestra 30 deve ser descartada ou deve-se esperar pelo primeiro período menstrual espontâneo (vide item 5. Advertências e Precauções).

Conduta para quando a paciente esquecer-se de tomar Allestra 30:
A proteção contraceptiva pode ser reduzida se a paciente esquecer de tomar alguma drágea de Allestra 30 e, particularmente, se o esquecimento ultrapassar o intervalo livre sem drágeas.

- Se a paciente esquecer-se de tomar uma drágea de Allestra 30 e lembrar dentro de até 12 horas da dose usual, deve-se ingeri-la tão logo se lembre. As drágeas seguintes devem ser tomadas no horário habitual.
- Se a paciente esquecer-se de tomar uma drágea de Allestra 30 e lembrar mais de 12 horas após a dose usual ou se tiverem sido esquecidas duas ou mais drágeas, a proteção contraceptiva pode estar reduzida. A última drágea esquecida deve ser tomada tão logo se lembre, o que pode resultar na tomada de duas drágeas no mesmo dia. As drágeas seguintes devem ser ingeridas no horário habitual. Um método contraceptivo não-hormonal deve ser usado nos próximos 7 dias.
- Se a paciente tomar a última drágea ativa antes do fim do período de 7 dias no qual o uso de um método contraceptivo não hormonal é necessário, a próxima embalagem deve ser iniciada imediatamente; portanto não deve haver intervalo sem drágeas entre as embalagens. Isto previne um intervalo prolongado entre as drágeas, reduzindo, portanto, o risco de uma ovulação de escape. É improvável que ocorra hemorragia por supressão até que todas as drágeas da nova embalagem sejam tomadas, embora a paciente possa apresentar *spotting* nos dias em que estiver ingerindo as drágeas. Se a paciente não tiver hemorragia por supressão após a ingestão de todas as drágeas da nova embalagem, a possibilidade de gravidez deve ser descartada antes de se retomar a ingestão das drágeas.

Orientação em caso de vômitos e/ou diarreia
No caso de vômito **ou diarreia** no período de até 4 horas após a ingestão da drágea, a absorção pode ser incompleta. Neste caso, uma drágea extra, de outra cartela, deve ser tomada. (vide "Conduta para quando a paciente esquecer-se de tomar Allestra 30").

Proteção Contraceptiva Adicional*:*
Quando for necessária a utilização de proteção contraceptiva adicional, utilize métodos contraceptivos de barreira (por exemplo: diafragma ou preservativo). Não utilize os métodos da tabelinha ou da temperatura como proteção contraceptiva adicional, pois os contraceptivos orais modificam as alterações menstruais cíclicas, tais como 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 na tabela de acordo com sua frequência:
Muito Comum: >10%
Comum: >1% e ≤ 10%
Incomum: > 0,1% e ≤ 1%
Rara: > 0,01% e ≤ 0,1%
Muito Rara: ≤ 0,01%

O uso de contraceptivos orais combinados tem sido associado ao 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;
- Neoplasia cervical intra-epitelial e câncer cervical;
- Diagnóstico de câncer de mama;
- Tumores hepáticos benignos (p. ex., hiperplasia nodular focal, adenoma hepático).

Vide também item 5. Advertências e Precauções. e item 6. Interações Medicamentosas.

Classe de Sistema de Órgãos	**Reações Adversas**
Infecção e infestação Comum	Vaginite incluindo candidíase
Neoplasma benigno, maligno e inespecífico Muito raro	Carcinomas hepatocelulares
Distúrbios do sistema imune Raro	Reações anafiláticas/anafilactoides, incluindo casos muito raros de urticária, angioedema e reações graves com sintomas respiratórios e

	circulatórios
Muito Raro	Exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico
Distúrbios de metabolismo e nutrição	
Incomum	Alterações de apetite (aumento ou diminuição)
Raro	Intolerância à glicose
Muito Raro	Exacerbação da porfiria
Distúrbios psiquiátricos	
Comum	Alterações de humor, incluindo depressão, alterações de libido
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Cefaleia, incluindo enxaqueca
Comum	Nervosismo, tontura
Muito raro	Exacerbação da coreia
Distúrbios oculares	
Raro	Intolerância a lentes de contato
Muito raro	Neurite óptica*, trombose vascular retiniana
Distúrbios vasculares	
Muito raro	Piora das veias varicosas
Distúrbios gastrintestinais	
Comum	Náuseas, vômitos, dor abdominal
Incomum	Cólicas abdominais, distensão
Muito raro	Pancreatite, colite isquêmica
Frequência desconhecida	Doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn, colite ulcerativa)
Distúrbios hepatobiliares	
Raro	Icterícia colestática
Muito raro	Doença da vesícula biliar, incluindo cálculos biliares**
Frequência desconhecida	Lesão hepatocelular (p. ex., hepatite, função hepática anormal)
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Comum	Acne
Incomum	Erupções cutâneas (rash), cloasma (melasma), que pode persistir, hirsutismo, alopecia
Raro	Eritema nodoso
Muito raro	Eritema multiforme
Distúrbios renais e urinários	
Muito raro	Síndrome hemolítico- urêmica
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	
Muito Comum	Sangramento de escape/ spotting
Comum	Dor, sensibilidade e aumento das mamas, saída de secreção das mamas, dismenorreia, alteração do fluxo menstrual, alteração da secreção ectrópio cervical, amenorreia.
Distúrbios gerais e condições no local da administração	
Comum	Retenção hídrica/edema
Investigações	
Comum	Alterações de peso (ganho ou perda)
Incomum	Aumento da pressão arterial, alterações nos níveis séricos de lipídios, incluindo hipertrigliceridemia
Raro	Diminuição dos níveis séricos de folato***

* 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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed**, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

10. SUPERDOSE
Os sintomas da superdose com contraceptivos orais em adultos e crianças podem incluir náusea, vômito, sensibilidade nas mamas, tontura, dor abdominal, sonolência/fadiga; hemorragia por supressão pode ocorrer em mulheres. Não há antídoto específico e, se

necessário, a superdose é tratada sintomaticamente.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0264
Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann CRF-SP nº.
30.138

Fabricado por:
Blisfarma Indústria Farmacêutica Ltda
Diadema – SP

Ou

Fabricado por:
Indústria Farmacêutica Melcon do Brasil S.A.
Anápolis – GO

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
25/02/2019	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 2.Como este medicamento funciona? 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 8.Quais os males que este medicamento pode me causar? **VPS** 2.Resultados de eficácia 3.Características farmacológicas 5.Advertências e precauções 6.Interações medicamentosas 8.Posologia e modo de usar 9.Reações adversas	VP/VPS	0,075 MG + 0,03 MG DRÁGEAS
19/07/2018	0579655/18-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	0,075 MG + 0,03 MG DRÁGEAS
05/12/2017	2259052/17-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Quando não devo usar este medicamento? 4.O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	0,075 MG + 0,03 MG DRÁGEAS

							9.O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? **VPS** 4.Contraindicações 6. Interações medicamentosas e 9.Reações adversas 10. Superdose		
11/10/2016	2379256/16-6	10450 – SIMILAR – 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? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? **VPS** 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose Dizeres legais	VP/VPS	0,075 MG + 0,03 MG DRÁGEAS

19/09/2013	0788249/13-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto de bula de acordo com a RDC 47/09	VP/VPS	0,075 MG + 0,03 MG DRÁGEAS