enantato de noretisterona + valerato de estradiol

Cifarma Científica Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

50 mg/mL + 5 mg/mL

enantato de noretisterona - DCB: 06493
valerato de estradiol - DCB: 03612
Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome genérico: enantato de noretisterona (DCB: 06493) + valerato de estradiol (DCB: 03612)

APRESENTAÇÕES
Solução injetável – 50 mg/mL + 5 mg/mL – Embalagem contendo 1 ampola de 1 mL + seringa ou embalagem contendo 1 ampola de 1 mL.

USO INTRAMUSCULAR
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada ampola de 1 mL de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** contém:
enantato de noretisterona..... 50 mg
valerato de estradiol..... 5 mg
Excipientes q.s.p. ..... 1 mL
(benzoato de benzila e óleo de rícino).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÃO
O **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** é indicado para contracepção hormonal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Quando usado corretamente, o índice de falha é de aproximadamente 1% ao ano. O índice de falha pode aumentar quando os intervalos entre as injeções são prolongados.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades Farmacodinâmicas
O **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** previne a gravidez primeiramente inibindo a ovulação e alterando o muco cervical. O efeito produzido no endométrio é similar ao observado com o uso de contraceptivos orais combinados (COCs). Um padrão de sangramento semelhante à menstruação normal é obtido com o uso de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol**. Estudos de Segurança Pós Autorização (PASS) demonstraram que a frequência de diagnóstico de TEV (Tromboembolismo Venoso) varia entre 7 e 10 por 10.000 mulheres por ano que utilizam COC com baixa dose de estrogênio (< 0,05 mg etinilestradiol). Dados mais recentes sugerem que a frequência de diagnóstico de TEV é de aproximadamente 4 por 10.000 mulheres por ano não usuárias de COCs e não grávidas. Essa faixa está entre 20 a 30 por 10.000 mulheres grávidas ou no pós-parto. Um aumento adicional no risco de TEV em usuárias de contraceptivos injetáveis combinados (CICs) não pode ser excluído. A eficácia contraceptiva das injeções mensais de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** compara-se favoravelmente à eficácia de métodos que utilizam progestágenos isolados e à eficácia dos contraceptivos orais. Como **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** contém um estrogênio e um progestágeno, as precauções relacionadas ao seu uso são similares àquelas dos COCs. O componente estrogênico presente em **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** é um estrogênio natural e seus níveis sanguíneos alcançam os picos da fase pré-ovulatória do ciclo menstrual normal. O componente progestagênico, o enantato de noretisterona, exerce efeitos progestagênicos típicos em mulheres, tais como efeitos antigonadotrópicos, transformação secretória do endométrio e espessamento do muco cervical. O **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** apresenta efeitos favoráveis no metabolismo lipídico. Os contraceptivos injetáveis combinados como **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** demonstraram ter efeito mínimo na função hepática em usuárias saudáveis e não apresentam efeito de primeira passagem hepática. Entretanto, uma vez que os hormônios esteroides contidos em contraceptivos injetáveis combinados são metabolizados no fígado, eles poderiam, teoricamente, provocar efeitos adversos em mulheres cuja função hepática já estivesse comprometida.
Propriedades Farmacocinéticas
Os componentes farmacologicamente ativos, noretisterona e estradiol, encontram-se totalmente biodisponíveis após injeção intramuscular de enantato de noretisterona e valerato de estradiol. Após injeção intramuscular de 50 mg de enantato de noretisterona em combinação com 5 mg de valerato de estradiol, a concentração plasmática máxima de estradiol (média entre 852 e 1570 pmol/L) é atingida em aproximadamente 2 dias e a concentração plasmática máxima de noretisterona de 4,7 a 10,1 nmol/L em aproximadamente 4,1 a 4,8 dias após a injeção intramuscular. Uma vez que a meia-vida terminal de estradiol é consideravelmente mais curta que a de noretisterona (a qual, por sua vez, é decorrente das diferentes taxas de liberação dos ésteres a partir do depósito), a segunda parte do período após a administração é dominada pelo componente progestagênico. Ambos os componentes são completamente metabolizados. Uma pequena parte da noretisterona é transformada, in vivo, em etinilestradiol. Em um estudo com administração intramuscular de 200 mg de enantato de noretisterona, esta conversão resultou em exposição sistêmica de etinilestradiol correspondente a uma dose oral equivalente a cerca de 4 µg de etinilestradiol por dia, em média, por 8 semanas e não excedeu a dose média oral máxima equivalente a 20 µg de etinilestradiol por dia. Doses médias orais equivalentes por dia foram de cerca de 10 µg de etinilestradiol durante as duas primeiras semanas após administração de 200 mg de enantato de noretisterona e diminuíram para cerca de 5 µg de etinilestradiol na terceira semana e cerca de 2 µg de etinilestradiol a partir da quinta semana. Considerando que a estrogenicidade da noretisterona já é conhecida e vivenciada na prática clínica, a descoberta de suas características metabólicas não altera as recomendações de uso pré-existentes. A biotransformação do estradiol segue a mesma via do hormônio endógeno. Os metabólitos da noretisterona são excretados com a urina e fezes em proporções semelhantes. A excreção dos metabólitos do estradiol ocorre predominantemente por via renal. Cerca de 85% da dose de ambas as substâncias são excretadas dentro do intervalo de 28 dias após a injeção. A administração repetida de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** em intervalos de 28 dias provoca um leve acúmulo de enantato de noretisterona, alcançando-se um estado de equilíbrio logo após a terceira administração. Com relação à farmacocinética e biotransformação dos fármacos, não se espera uma interação entre o enantato de noretisterona e o valerato de estradiol, já que é pouco provável que ocorra uma sobrecarga do metabolismo, devido às taxas de liberação lentas a partir do depósito intramuscular e às consequentes baixas concentrações séricas dos princípios ativos.
Dados de segurança pré-clínica

Não foram observados efeitos que indicassem risco inesperado a humanos durante estudos de tolerância sistêmica após administração de doses repetidas. Estudos de longa duração em animais não indicaram potencial tumorigênico no caso de uso terapêutico de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** em humanos. O teste de Ames foi realizado com estradiol, noretisterona, enantato de noretisterona e acetato de noretisterona; a noretisterona também foi investigada no teste UDS. Estes estudos não indicaram potencial mutagênico ou genotóxico dos componentes. Estudos sobre a embriotoxicidade e teratogenicidade do valerato de estradiol não indicaram risco de reações adversas em humanos após o uso inadvertido durante a gravidez. Em geral, não foi observada atividade teratogênica após a administração de enantato de noretisterona em ratos, coelhos e macacos; por outro lado, a administração de doses elevadas de enantato de noretisterona ou acetato de noretisterona durante o período de desenvolvimento dos órgãos genitais externos do feto provocou sinais de virilização em fetos do sexo feminino (em ratas e macacas). A avaliação da tolerância local da base oleosa de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** (óleo de rícino e benzoato de benzila) em coelhos indicou um leve potencial de irritação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Como **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** contém uma combinação de estrogênio e progestágeno, as precauções relacionadas ao seu uso são similares às de contraceptivos orais combinados (COCs). O **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** não deve ser usado em presença de qualquer uma das condições listadas abaixo:

- presença ou história de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, como por exemplo: trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio; ou de um acidente vascular cerebral;
- presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (por exemplo: episódio isquêmico transitório, angina pectoris);
- um alto risco para trombose venosa ou arterial (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;
- 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;
- diagnóstico ou suspeita de gravidez;
- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos componentes de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol**.

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol**, a sua utilização deve ser descontinuada.

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.

Este medicamento inibe a produção de leite humano. Seu médico deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não há estudos epidemiológicos com contraceptivos injetáveis combinados (CICs) que avaliem fatores de risco. De modo geral, a experiência com o uso de contraceptivos orais combinados (COCs), relativa às precauções e advertências, deve ser considerada como base para a utilização de CICs. Em caso de ocorrência de qualquer uma das condições ou fatores de risco mencionados a seguir, os benefícios da utilização dos contraceptivos combinados devem ser avaliados frente aos possíveis riscos para cada usuária 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 usuária deve entrar em contato com seu médico. Nesses casos, a continuação do uso do produto deve ficar a critério médico.

Distúrbios circulatórios

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

O risco de ocorrência de tromboembolismo venoso 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 quatro semanas ou mais sem uso de pílula) do mesmo COC ou de outro COC. Dados de um grande estudo de coorte prospectivo, de três braços, sugerem que este risco aumentado está presente principalmente durante os três 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. Um aumento adicional no risco de TEV em usuárias de CICs não pode ser excluído. 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 contraceptivo hormonal combinado. 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 grave 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, pescoço, 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 CIC não deve ser prescrito em caso de uma avaliação risco-benefício negativa (veja item "Contraindicações"). O risco de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, aumenta com:
- idade;
- obesidade (índice de massa corpórea superior a 30 Kg/m^2);
- história familiar positiva (isto é, tromboembolismo venoso ou arterial detectado em um (a) irmão (ã) ou em um dos progenitores em idade relativamente jovem) - se há suspeita ou conhecimento de predisposição hereditária, a usuária deve ser encaminhada a um especialista antes de decidir pelo uso de qualquer CIC;
- imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer intervenção cirúrgica em membros inferiores ou trauma extenso. Nestes casos, é aconselhável descontinuar o uso do contraceptivo injetável combinado (CIC) - em casos de cirurgia programada a última injeção deve ter sido aplicada pelo menos com oito semanas de antecedência - e não reiniciá-lo até, pelo menos, 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 em usuárias de contraceptivos orais combinados. 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 foram associadas aos eventos adversos circulatórios em usuárias de contraceptivos orais combinados incluem: diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, patologia intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa). Não existem dados disponíveis sobre o uso de CICs em usuárias que apresentam anemia falciforme, entretanto, usuárias que apresentam anemia falciforme homozigota podem ter um risco aumentado de trombose. Um aumento da frequência ou da intensidade de enxaquecas durante o uso de CICs 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 venosa ou arterial incluem: resistência à proteína C ativada (PCA), hiperhomocisteinemia, 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 contraceptivos hormonais.

Tumores

Há pouca evidência empírica a respeito dos efeitos de contraceptivos injetáveis combinados (CICs) e o risco de neoplasia. De modo geral, pode-se tomar como base a experiência observada com o uso de COCs.

- Câncer cervical

Em um estudo epidemiológico em mulheres da América Latina, não foi observada qualquer associação entre o uso de contraceptivos injetáveis mensais (contendo diidroxiprogesterona e um éster de estradiol) e o risco de câncer cervical. Não foi observado um aumento no risco de desenvolvimento de lesões cervicais de células escamosas intraepiteliais em usuárias de contraceptivos injetáveis nos EUA. 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.

- Câncer de mama / Câncer de ovário

O efeito do estrogênio e do progestágeno contidos em **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** sobre o risco de desenvolvimento de câncer de mama e de câncer de ovário não foi avaliado. Para mulheres que utilizam COCs, a avaliação do risco de câncer de mama está baseada em uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos, que relatou haver um pequeno aumento no risco relativo (RR = 1,24) para o diagnóstico de câncer de mama. 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 primeira vez de COCs tendem a ser clinicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs.

- Tumores hepáticos

Foram observados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, malignos em usuárias de COCs. Em casos isolados, esses tumores provocaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da paciente. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial em usuárias de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** 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

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 de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** 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 contraceptivo oral, e podem ocorrer em usuárias de CICs, no entanto, a evidência de uma associação 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 exacerbar os sintomas de angioedema. Como os hormônios esteroidais contidos nos contraceptivos injetáveis combinados (CICs) são metabolizados no fígado, eles poderiam, teoricamente, ocasionar efeitos adversos em mulheres cuja função hepática esteja comprometida. Os distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol**, 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 **enantato de noretisterona + valerato de estradiol**. Embora os CICs 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 diabéticas. Entretanto, deve-se manter cuidadosa vigilância enquanto estas pacientes estiverem utilizando CICs. As seguintes condições foram associadas com o uso de COCs e podem estar presentes em usuárias de CICs: doença de Crohn e colite ulcerativa, cloasma, especialmente em mulheres com história de cloasma gravídico. Mulheres predispostas ao desenvolvimento de cloasma devem evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem usando contraceptivo hormonal. Como ocorre com todas as soluções oleosas, **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** deve ser injetado de forma muito lenta e exclusivamente por via intramuscular. Microembolismo pulmonar por soluções oleosas pode levar a sinais e sintomas como tosse, dispneia e dor no peito. Podem existir outros sinais e sintomas que incluem reações vasovagais como mal-estar, hiperidrose, tontura, parestesia ou síncope. Estas reações podem ocorrer durante ou imediatamente após a injeção e são reversíveis. O tratamento é, geralmente, de suporte como, por exemplo, pela administração de oxigênio.

Consultas/exames médicos

Antes de iniciar ou retomar o uso de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol**, 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. A avaliação médica periódica é igualmente importante porque as contraindicações (por exemplo, episódio isquêmico transitório) ou fatores de risco (por exemplo, história familiar de trombose arterial ou venosa) podem aparecer pela primeira vez durante a utilização de CICs. A frequência e a natureza dessas avaliações devem ser baseadas nas condutas médicas estabelecidas e ser 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 CICs não protegem contra infecções causadas pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Redução da eficácia

A eficácia de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** pode ficar reduzida no caso de, por exemplo, prolongamento do intervalo recomendado entre as injeções (veja o item "Posologia e Modo de Usar") ou por uso concomitante de outros medicamentos (veja o item "Interações Medicamentosas").

Redução do controle do ciclo

Como ocorre com todos os contraceptivos hormonais, 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. Com **enantato de noretisterona + valerato de estradiol**, foi observada baixa frequência de sangramento irregular (<8%) e amenorreia (<3%) e baixa taxa de descontinuação devido a sangramento irregular (5,1%). Após a primeira injeção de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol**, observa-se uma redução na duração do ciclo (11 – 15 dias). Uma ou duas semanas após a primeira injeção, ocorrerá sangramento semelhante ao menstrual. Isto é normal e, com a continuação do uso de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol**, o sangramento ocorrerá geralmente em intervalos de 30 dias. Normalmente, o dia da injeção mensal estará dentro do intervalo livre de sangramento. Se o sangramento irregular persistir ou ocorrer após ciclos anteriormente regulares, devem ser consideradas causas não-hormonais e, nesses 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 dentro de 30 dias após a injeção. Nestes casos, a possibilidade de gravidez deve ser excluída, utilizando-se testes adequados. Entretanto, se **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** foi aplicada de acordo com as instruções descritas no item "Posologia e Modo de Usar", é pouco provável que a usuária esteja grávida.

Retorno da fertilidade

Nenhum efeito inibitório prolongado do eixo pituitária-ovário foi observado em mulheres que usaram **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** por 2 a 3 anos. Após a interrupção do uso de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol**, 19% das mulheres ovularam no primeiro ciclo e 67% no segundo ciclo após o tratamento.

Gravidez e lactação

O enantato de noretisterona + valerato de estradiol é contraindicado durante a gravidez. Caso a usuária engravide durante o uso de **enantato de noretisterona**, as aplicações posteriores devem ser descontinuadas. Entretanto, estudos epidemiológicos abrangentes não revelaram risco aumentado de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres que utilizaram contraceptivos hormonais antes da gestação. Também não foram verificados efeitos teratogênicos decorrentes do uso inadvertido de contraceptivos hormonais 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 contraceptivos hormonais podem afetar a lactação, uma vez que podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Não existem dados suficientes sobre os efeitos dos CICs na quantidade e qualidade do leite materno ou na duração da lactação. Para **enantato de noretisterona + valerato de estradiol**, não há evidência de influência sobre a prolactina ou sobre a produção do leite. Entretanto, o uso de CICs não é recomendado, geralmente, até seis meses após o parto ou 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 o leite.

Este medicamento inibe a produção de leite humano. Seu médico deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas em usuárias de COCs.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As informações contidas nas bulas dos medicamentos utilizados concomitantemente também devem ser avaliadas a fim de identificar potenciais interações. As interações a seguir foram relatadas na literatura para contraceptivos orais combinados e também podem ser relevantes para CICs.

- Efeitos de outros medicamentos sobre enantato de noretisterona + valerato de estradiol.
As interações medicamentosas podem ocorrer com indutores das enzimas microssomais, o que pode resultar em depuração aumentada dos hormônios sexuais, podendo levar a sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia do contraceptivo. A indução enzimática pode ser observada após poucos dias de tratamento e a indução enzimática máxima é geralmente observada dentro de poucas semanas. Após a interrupção do medicamento, a indução enzimática pode ser mantida por aproximadamente 4 semanas.
Usuárias sob tratamento com qualquer uma destas substâncias devem 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.
- Substâncias que aumentam a depuração dos CICs (diminuindo o efeito dos CICs por indução enzimática), por exemplo: fenitoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e também, possivelmente, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João.
- Substâncias com efeito variável na depuração dos CICs: Quando coadministrado 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 progestágenos. Essas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos.
- Substâncias que reduzem a depuração dos CICs (inibidores enzimáticos) Inibidores potentes e moderados da CYP3A4, tais como antifúngicos azólicos (por exemplo, fluconazol, itraconazol, cetoconazol e voriconazol), verapamil, macrolídeos (por exemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem e suco de toranja (grapefruit) podem aumentar as concentrações plasmáticas de estrogênios ou de progestógenos ou de ambos.
- Efeitos dos CICs sobre outros medicamentos
Os contraceptivos hormonais podem interferir no metabolismo de outros fármacos. Consequentemente, as concentrações plasmáticas e teciduais destes fármacos podem ser afetadas (por exemplo, ciclosporina).
Alterações em exames laboratoriais
O uso de esteróides contraceptivos pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoidiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteróides e frações lipídicas/lipoprotéicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado normal.

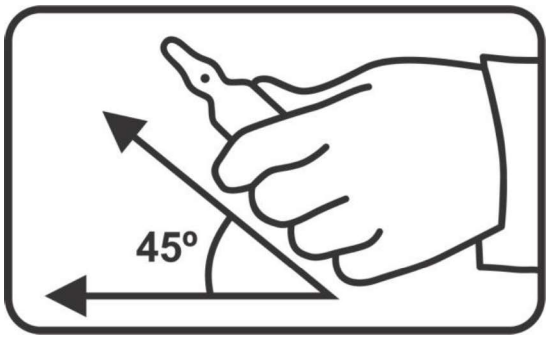
7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
O **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15ºC a 30°C). Proteger da luz. Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da sua data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
O **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** se apresenta em ampola de vidro âmbar contendo líquido oleoso amarelo e límpido, livre de partículas.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Método de administração
O **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** deve ser sempre administrado por via intramuscular profunda (de preferência na região glútea e, como alternativa, no braço).
Regime de dose
- Como usar enantato de noretisterona + valerato de estradiol
As injeções devem ser administradas de forma extremamente lenta (veja os itens "Advertências e Precauções" e "Reações Adversas"). A solução oleosa deve ser injetada imediatamente após a preparação da seringa. É recomendável ocluir o local onde se aplicou a injeção para evitar qualquer refluxo da solução.
Início do uso de enantato de noretisterona + valerato de estradiol
- Quando nenhum outro método contraceptivo hormonal está sendo usado
A primeira injeção deve ser administrada no primeiro dia do ciclo menstrual (primeiro dia de sangramento).
- Mudando de um contraceptivo hormonal combinado (contraceptivo oral combinado/COC), anel vaginal ou adesivo transdérmico para enantato de noretisterona + valerato de estradiol
De preferência, a mulher deve iniciar o uso de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** imediatamente após a ingestão de comprimidos ativos (contendo hormônio) do COC por pelo menos sete dias ou após a ingestão do último comprimido ativo (contendo hormônio) da cartela em uso. 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 da minipílula, implante ou injeção (apenas progestágeno) ou SIU (Sistema Intra-Uterino) com progestágeno para enantato de noretisterona + valerato de estradiol
A troca do método contraceptivo pode ser feita em qualquer dia no caso da minipílula (ou no dia da retirada do implante ou SIU ou da aplicação do contraceptivo injetável usado anteriormente), mas, em todos estes casos deve ser recomendado o uso adicional de um método contraceptivo de barreira durante os primeiros sete dias após a injeção.
Abortamento de primeiro trimestre
Neste caso, pode-se iniciar o uso a qualquer momento dentro da primeira semana após o abortamento, sem necessidade de utilizar medidas contraceptivas adicionais.
Após parto ou abortamento de segundo trimestre
Para amamentação, veja o item "Gravidez e lactação". A injeção de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** deve ser administrada no período entre o 21° e o 28° dia após o procedimento ou na primeira menstruação do pós-parto. Quando o uso for iniciado mais tarde, deve-se aconselhar o uso adicional de um método de barreira durante os primeiros sete dias após a injeção de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol**. Entretanto, se já tiver ocorrido relação sexual, a possibilidade de gravidez deve ser excluída antes do início do uso de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** ou deve-se aguardar a primeira menstruação.
Manutenção das injeções posteriores
A segunda injeção, assim como as injeções posteriores devem ser administradas, independentemente do padrão do ciclo, em intervalos de 30 ± 3 dias, isto é, no mínimo 27 e no máximo 33 dias. Transcorrendo intervalo de injeção superior a 33 dias, não se pode contar, a partir desta data, com o grau necessário de segurança contraceptiva, e a usuária deverá utilizar um método contraceptivo adicional. Se dentro dos 30 dias posteriores à administração de **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** não ocorrer sangramento por privação hormonal, deve-se descartar a possibilidade de gravidez por meio de teste adequado.

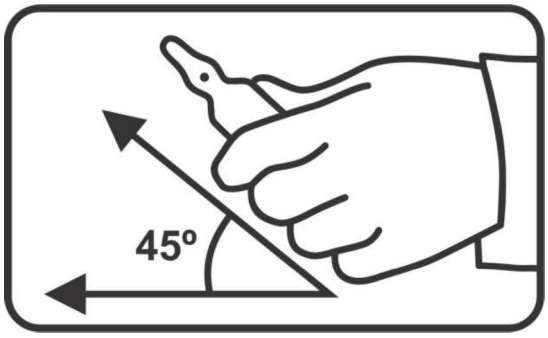
O **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** deve ser sempre administrada via intramuscular profunda, preferencialmente na região glútea, ou alternativamente, no braço (região deltoide). Antes da administração deve ser feita desinfecção (limpeza) do local de aplicação. **A injeção deve ser administrada lentamente, sempre por um profissional qualificado e treinado.** Após a administração, **NÃO MASSAGEIE O LOCAL DE APLICAÇÃO**. Proteja-o 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. O conteúdo inteiro da ampola deve ser cuidadosamente aspirado para dentro da seringa e injetado evitando-se perdas. NÃO ADMINISTRAR POR VIA INTRAVENOSA.**

Instruções para abertura da ampola

Use as duas mãos para abrir a embalagem.
Reserve a embalagem da seringa (papel grau cirúrgico).
Faça a assepsia da ampola com álcool 70% e espere secar.
Localizar e posicionar o ponto colorido para o lado oposto ao seu polegar.
Segurar o corpo da ampola com uma das mãos deixando-a na posição de aproximadamente 45º observando a localização do ponto colorido.



Quebre o gargalo da ampola usando uma proteção para evitar ferimentos e a contaminação do medicamento. Uma opção é a embalagem da seringa (papel grau cirúrgico).
Envolva a haste da ampola logo acima do balão com o dedo indicador e apoie no estrangulamento (lado oposto ao ponto de tinta e a incisão) com a ponta do dedo polegar. Puxe a haste para trás (para si mesmo) com o apoio dos dedos indicador e polegar, conforme demonstrado na figura.



Posição adequada dos dedos para abertura da ampola.

Instruções para preparo da seringa

Rosquear a agulha no bico da seringa e verificar se o rosqueamento está perfeito. Retire o protetor da agulha.
Segure a ampola já aberta com os dedos indicador e médio, introduza a agulha e aspire o conteúdo, tomando cuidado para não colocar o canhão da agulha dentro da ampola. Para eliminar bolhas de ar, em posição vertical, gire rapidamente a seringa em movimento circular ou dê leves toques com o dedo sobre o corpo da seringa. Elimine o ar e corrija o volume de medicamento no interior da seringa.

Incompatibilidades: não diluir com água.
Informações adicionais para populações especiais
- Pacientes pediátricos
O **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** é indicado apenas para uso após a menarca.
- Pacientes idosas
Não aplicável. O **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** não é indicado para uso após a menopausa.
- Pacientes com insuficiência hepática
O **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** é contraindicado em mulheres com doença hepática grave. Veja item "Contraindicações".
- Pacientes com insuficiência renal

O **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** não foi estudado especificamente em pacientes com insuficiência renal. Dados disponíveis não sugerem alteração no tratamento desta população de pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comumente relatadas com enantato de noretisterona + valerato de estradiol são náusea, dor abdominal, aumento de peso corporal, cefaleia, depressão do humor, alteração de humor, dor e sensibilidade nas mamas e podem ocorrer em ≥ 1 % das usuárias. Tromboembolismo venoso e arterial são considerados reações adversas sérias.

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

Classificação por sistema corpóreo	Comum (≥ 1/100)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raro (< 1/1.000)	Desconhecido (não é possível estimar a partir dos dados disponíveis).
Distúrbios no sistema imunológico			reações de hipersensibilidade	
Distúrbios metabólicos e nutricionais		retenção de líquido		
Distúrbios psiquiátricos	estados depressivos, alterações de humor	diminuição da libido	aumento da libido	
Distúrbios no sistema nervoso	cefaleia	enxaqueca		
Distúrbios nos olhos			intolerância a lentes de contato	
Distúrbios gastrintestinais	náuseas, dor abdominal	vômitos, diarreia		
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos		erupção cutânea, urticária	eritema nodoso, eritema multiforme	
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	dor e hipersensibilidade nas mamas	aumento do tamanho das mamas	secreção vaginal, secreção das mamas	
Distúrbios gerais e condições no local da administração			reações no local da injeção	
Investigações	aumento de peso corporal		diminuição de peso corporal	
Distúrbios vasculares				Eventos tromboembólicos venoso e arterial**

*Foi utilizado o termo MedDRA (versão12.0) mais apropriado para descrever uma determinada reação. Seus sinônimos e condições relacionadas não listadas também devem ser considerados.

** "Eventos tromboembólicos venoso e arterial" englobam resumidamente 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 de reações adversas selecionadas

As reações adversas com frequência muito baixa ou com início tardio dos sintomas que são considerados relacionados ao grupo de contraceptivos orais combinados estão listadas a seguir (veja também 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 com menos de 40 anos de idade, 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:

- risco aumentado de pancreatite em usuárias de COCs (mulheres com hipertrigliceridemia);
- 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 com otosclerose;
- em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar sintomas de angioedema;
- distúrbios da função hepática;
- alterações na tolerância à glicose ou efeitos sobre a resistência periférica à insulina;
- doença de Crohn, colite ulcerativa;
- cloasma;
- câncer cervical;

- injeções de soluções oleosas como **enantato de noretisterona + valerato de estradiol** foram associadas com reações sistêmicas: tosse, dispneia, dor no peito. Podem existir outros sinais e sintomas incluindo reações vasovagais como mal-estar, hiperidrose, tontura, parestesia ou síncope.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
A apresentação do produto em dose única injetável, assim como sua administração por pessoa treinada, minimiza o risco de superdose. Não há relatos de efeitos nocivos graves decorrentes de superdose de contraceptivos combinados.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1560.0215
Farm. Resp.: Dra. Michele Caldeira Landim - CRF/GO: 5122

RECICLÁVEL

Registrado e produzido por:
CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.
Rod. BR 153, km 5,5 – Jardim Guanabara
CEP: 74675-090 – Goiânia / GO
CNPJ: 17.562.075/0001-69 – Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/01/2024.

CAC
0800 707 1212

Histórico da Alteração de 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**
19/12/2013	1068753/13-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula	____	____	____	____	Adequação à RDC 47/2009.	VPS	Solução injetável
02/05/2014	0334341/14-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	____	____	____	____	Nova data de atualização conforme o referência.	VPS	Solução injetável
09/07/2015	0607231/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	____	____	____	____	Inclusão de Instruções para abertura da ampola e Instruções para preparo da seringa em "Como devo usar este medicamento?" e "Posologia e modo de usar" e alteração dos dados do Responsável Técnico em "Dizeres Legais".	VPS	Solução injetável
22/04/2016	1596911/16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	____	____	____	____	Dizeres Legais	VPS	Solução injetável
24/02/2017	0307267/17-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	____	____	____	____	-Adequação à bula do medicamento referência Mesigyna publicada no Bulário eletrônico da Anvisa em 10/11/2016, referente aos seguintes itens: 3. Características Farmacológicas; 5. Advertências e Precauções; 6. Interações Medicamentosas; 9. Reações Adversas; - Inclusão da categoria de risco na gravidez no item 4. Contraindicações (RDC 47/2009).	VPS	Solução injetável
27/09/2019	2278027/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	____	____	____	____	Adequação à bula do medicamento referência Mesigyna publicada no Bulário eletrônico da Anvisa em 01/07/2019, referentes aos seguintes itens: 4-Contraindicações; 5-Advertências e Precauções; 9- Reações Adversas.	VPS	Solução injetável
26/10/2020	3729510/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	0644783/20-0	03/03/2020	Solicitação de Transferência de titularidade	29/06/2020	- Dizeres legais	VPS	Solução injetável

					de registro (Cisão de empresa)				
08/04/2021	1346931/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	———	———	———	———	- Reações Adversas (adequação à RDC 406/2020)	VPS	Solução injetável
———	———	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	———	———	———	———	I – Identificação do medicamento. 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? III - Dizeres legais	VPS	Solução injetável