

ALEXA

EMS Sigma Pharma LTDA

Comprimidos Revestidos

0,06 mg + 0,015 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ALEXA

gestodeno, etinilestradiol

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 24, 48 e 72 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Princípios ativos: gestodeno, etinilestradiol

Cada comprimido revestido de **ALEXA** contém: 0,060 mg de gestodeno e 0,015 mg de etinilestradiol

Excipientes: lactose, celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, cloreto de metileno, álcool etílico, polímero catiônico do ácido metacrílico, dióxido de titânio, corante alumínio laca amarelo crepúsculo 6, macrogol, talco, álcool isopropílico, acetona e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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 µg de etinilestradiol ou 50 µg de mestranol:

Efeitos sobre a menstruação: melhora da regularidade do ciclo menstrual; diminuição da perda de sangue e da incidência de anemia ferropriva; diminuição da incidência de dismenorréia.

Efeitos relacionados à inibição da ovulação: diminuição da incidência de cistos ovarianos funcionais; diminuição da incidência de gravidez ectópica.

Outros benefícios não-contraceptivos: diminuição da incidência de fibroadenomas e de doença fibrocística da mama; diminuição da incidência de doença inflamatória pélvica aguda; diminuição da incidência de câncer endometrial; diminuição da incidência de câncer de ovário; diminuição da incidência e gravidade de acne.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Farmacologia Clínica

Os contraceptivos orais combinados agem por supressão das gonadotrofinas. Embora o resultado primário dessa ação seja a inibição da ovulação, outras alterações incluem mudanças no muco cervical (que aumenta a dificuldade de entrada do esperma no útero) e no endométrio (que reduz a probabilidade de implantação).

Quando corretamente e constantemente ingeridos, a taxa provável de falha dos contraceptivos orais combinados é de 0,1% por ano, entretanto, a taxa de falha durante uso típico é de 5% por ano para todos os tipos de contraceptivos orais. A eficácia da maioria dos métodos de contracepção depende da precisão com que eles são usados. A falha do método é mais comum se ocorrer esquecimento da tomada de um ou mais comprimidos do contraceptivo.

Farmacocinética

O gestodeno é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. 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 rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. 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 entero-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 coronariana arterial, valvulopatias trombogênicas, distúrbios trombogênicos, trombofilias hereditárias ou adquiridas, cefaléia 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, desde que a função hepática não tenha retornado ao normal, sangramento vaginal de etiologia a esclarecer, pancreatite associada a hipertrigliceridemia severa (história anterior ou atual) gravidez confirmada ou suspeita, hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de **ALEXA**.

Gravidez - categoria de risco X

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

PRECAUÇÕES

1. Exame físico e acompanhamento

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

Esses exames clínicos devem ser repetidos pelo menos anualmente durante o uso de contraceptivos orais combinados.

O primeiro retorno 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

Relatou-se intolerância à glicose 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. **(veja Contraindicações)**

Uma pequena parcela das usuárias de contraceptivos orais combinados pode apresentar alterações lipídicas adversas. Métodos de controle da natalidade 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.

Relatou-se aumento dos níveis séricos de lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) com o uso de estrogênios, enquanto que com progestogênios relatou-se diminuição dos níveis. Alguns progestogênios podem aumentar os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e tornar o controle das hiperlipidemias mais difícil. O efeito resultante de um 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 hiperlipidemias devem ser rigorosamente monitoradas se optarem pelo uso de contraceptivos orais combinados.

3. Função hepática

Pode haver necessidade de descontinuação do uso de contraceptivos orais combinados na presença de disfunção hepática aguda ou crônica até que a função hepática volte ao normal. Os hormônios esteroidais podem ser pouco metabolizados em pacientes com comprometimento da função hepática.

4. Sangramento genital

Algumas mulheres podem não apresentar hemorragia por supressão durante o intervalo sem comprimidos. Se o contraceptivo oral combinado não foi utilizado de acordo com as orientações antes da ausência da primeira hemorragia por supressão ou se não ocorrerem duas hemorragias por supressão consecutivas, deve-se interromper o uso e utilizar um método não-hormonal de controle da natalidade até que a possibilidade de gravidez seja excluída.

Pode ocorrer sangramento de escape e *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, as causas não-hormonais devem ser consideradas e podem ser indicadas condutas diagnósticas adequadas 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 amenorréia pós-pílula (possivelmente com anovulação) ou oligomenorréia, particularmente quando essas condições são preexistentes.

5. Depressão

Mulheres utilizando contraceptivos orais combinados com história de depressão devem ser observadas criteriosamente e o medicamento deve ser suspenso se a depressão reaparecer em grau severo. As pacientes que ficarem significativamente 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.

6. Outras

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

Diarréia e/ou vômitos podem reduzir a absorção do hormônio, resultando na diminuição das concentrações séricas (**ver Orientação em caso de vômitos e/ ou diarréia e 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. (**ver Contraindicações**).

Lactação

Pequenas quantidades de contraceptivos esteroidais e/ou metabólitos foram identificados 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 (**ver Advertências**).

ADVERTÊNCIAS

Fumar aumenta o risco de efeitos colaterais cardiovasculares sérios decorrentes do uso de contraceptivos orais combinados. Este risco aumenta com a idade e com o consumo intenso (em estudos epidemiológicos, fumar 15 ou mais cigarros por dia foi associado a um risco significativamente maior) e é bastante acentuado em mulheres com mais de 35 anos de idade. Mulheres que tomam contraceptivos orais combinados devem ser firmemente aconselhadas a não fumar.

As informações contidas nesta bula baseiam-se, principalmente, em estudos realizados em mulheres que utilizaram contraceptivos orais combinados com doses de estrogênios e progestogênios maiores do que as dos contraceptivos orais combinados comumente utilizados hoje em dia.

1. Tromboembolismo e trombose venosa e arterial

O uso de contraceptivos orais combinados está associado a um aumento do risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos e arteriais.

A redução da exposição a estrogênios e progestogênios está em conformidade com os bons princípios da terapêutica. Para qualquer combinação específica de estrogênio/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.

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

• 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.

O uso de qualquer contraceptivo oral combinado apresenta um risco aumentado de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos em comparação a não-usuárias. O aumento do risco é maior durante o primeiro ano em que uma mulher usa um contraceptivo oral combinado. Esse risco aumentado é menor do que o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos associado à gravidez, estimado em 60 casos por 100.000 mulheres-anos. 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 concentração (<50mcg etinilestradiol) varia cerca de 20 a 40 casos por 100.000 mulheres/ano; esta estimativa de risco varia de acordo com o progestogênio. Isso se compara com 5 a 10 casos por 100.000 mulheres/ano não usuárias.

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

Para contraceptivos orais combinados contendo gestodeno e 15 µg de etinilestradiol, como **ALEXA** não há dados sobre o risco comparativo de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos.

Para contraceptivos orais combinados contendo 30 µg de etinilestradiol combinado a desogestrel ou gestodeno em comparação aos que contêm menos de 50 µg 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 gestodeno com menos de 50 µg de etinilestradiol é de aproximadamente 20 casos por 100.000 mulheres-ano. Para contraceptivos orais combinados contendo 30 µg de etinilestradiol combinado a desogestrel ou gestodeno, a incidência é de aproximadamente 30-40 casos por 100.000 mulheres-ano, ou seja, 10-20 casos adicionais por 100.000 mulheres-ano.

Todas essas informações devem ser levadas em consideração ao prescrever este 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 venosa. Deve-se ter cuidado ao prescrever contraceptivos orais combinados nesses casos.

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

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

Outros fatores de risco, que representam contraindicações para o uso de contraceptivos orais combinados estão apresentados no item **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 cirurgia eletiva associada a aumento do risco de trombose e
- durante imobilização prolongada.

Como o pós-parto imediato está associado a aumento do risco de tromboembolismo, o tratamento com contraceptivos orais combinados não deve começar antes do 28º dia após o parto 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 ver 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, hiperlipidemias, 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 **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

Relatou-se aumento da pressão arterial em mulheres em tratamento com 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 pacientes hipertensas escolherem o tratamento com contraceptivos orais combinados, devem ser monitoradas rigorosamente, se ocorrer aumento significativo da pressão arterial, deve-se interromper o uso do contraceptivo oral combinado.

Na maioria das pacientes, a pressão arterial volta ao valor basal com a interrupção da administração do contraceptivo oral combinado e, aparentemente, não há 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 (ver **Contraindicações**).

4. Carcinoma dos órgãos reprodutores

Carcinoma Cervical

O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a persistente infecção por papiloma vírus humano.

Alguns estudos sugerem que o uso de contraceptivo oral combinado pode estar associado a aumento do risco de neoplasia cervical intra-epitelial ou câncer cervical invasivo em algumas populações de mulheres. No entanto, ainda há controvérsia sobre o grau em que essas descobertas podem estar relacionadas a diferenças de comportamento sexual e outros fatores. Nos casos de sangramento genital 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

Os adenomas hepáticos, em casos muito raros, e os carcinomas hepatocelulares, em casos extremamente raros, podem estar associados ao uso de contraceptivo oral combinado. Aparentemente, o risco aumenta 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. Essas pacientes que usam contraceptivo oral combinado devem ser rigorosamente monitoradas, e o uso de contraceptivo oral combinado deve ser interrompido se colestase ocorrer.

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.

6. Enxaqueca/Cefaléia

Início ou exacerbação de enxaqueca ou desenvolvimento de cefaléia com padrão novo que seja recorrente, persistente ou grave exige 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).

7. Imune

Angioedema

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

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Este medicamento contém LACTOSE.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

INTERAÇÃO COM EXAMES 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 T3 e T4 devido ao aumento da TBG [globulina de ligação à tiroxina], diminuição da captação de T3 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 depuração de creatinina)
- níveis plasmáticos de proteínas (carreadoras), como globulina de ligação a corticosteróide e frações lipídicas/lipoprotéicas
- parâmetros do metabolismo de carboidratos
- parâmetros de coagulação e fibrinólise
- diminuição dos níveis séricos de folato

USO GERIÁTICO

ALEXA não é indicado para mulheres na pós-menopausa.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

Durante o uso concomitante de 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 ALEXA. 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 microsossomais hepáticas, levando a uma diminuição das concentrações séricas de etinilestradiol. Às vezes, pode levar várias semanas até a indução enzimática desaparecer completamente, dependendo da dose, duração do uso e taxa de eliminação da substância indutora.

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

- Qualquer substância que reduza o tempo do trânsito gastrointestinal e, portanto, a absorção do etinilestradiol.
- Substâncias indutoras das enzimas microsossomais hepáticas, como rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, griseofulvina, topiramato, alguns inibidores de protease, modafinil.
- *Hypericum perforatum*, também conhecido como erva de São João, e ritonavir* (possivelmente por indução das enzimas microsossomais hepáticas).

- Alguns antibióticos (por exemplo, ampicilina e outras penicilinas, tetraciclina), por diminuição da circulação entero-hepática de estrogênios.

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

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

A troleandomicina pode aumentar o risco de colestase intra-hepática durante a administração concomitante com contraceptivos orais combinados.

*Embora o ritonavir seja um inibidor do citocromo P450 3A4, demonstrou-se que esse tratamento diminui as concentrações séricas de etinilestradiol (vide acima).

O etinilestradiol pode interferir no metabolismo de outros fármacos por inibição das enzimas microsossomais hepáticas ou indução da conjugação hepática do fármaco, sobretudo a glicuronização. Conseqüentemente, as concentrações plasmáticas e teciduais podem aumentar (p. ex., ciclosporina, teofilina, corticosteróides) ou diminuir (p. ex., lamotrigina).

Em pacientes tratados com a flunarizina, relatou-se que o uso de contraceptivos orais aumenta o risco de galactorréia.

As bulas dos medicamentos concomitantes devem ser consultadas para identificar possíveis interações.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ALEXA comprimidos deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15° e 30°C),

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.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

ALEXA comprimidos se apresenta como comprimidos revestidos na cor laranja, circular e de faces convexas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O blister de **ALEXA** contém 24 comprimidos ativos. Os comprimidos devem ser tomados seguindo a direção das setas marcadas no blister todos os dias e aproximadamente no mesmo horário. Tomar um comprimido por dia por 24 dias consecutivos, seguido de um intervalo de 4 dias sem a ingestão de comprimidos. A embalagem seguinte deve ser iniciada após o intervalo de 4 dias sem a ingestão de comprimidos. Após 2-3 dias do último comprimido ter sido tomado, inicia-se, em geral, hemorragia por supressão que pode não cessar antes do início da embalagem seguinte.

Como começar a tomar **ALEXA**

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

Quando se passa a usar **ALEXA no lugar de outro contraceptivo oral:** preferencialmente, deve-se começar a tomar **ALEXA** no dia seguinte ao último comprimido ativo do contraceptivo oral combinado anterior ter sido ingerido mas não mais tarde do que no dia após o intervalo sem comprimidos ou após a ingestão do último comprimido inativo do contraceptivo oral combinado anterior.

Quando se passa a usar **ALEXA no lugar de outro método contraceptivo com apenas progestogênio, mini-pílulas, implante, dispositivos intrauterinos [DIU], injetáveis):** pode-se interromper o uso da mini-pílula em qualquer dia e deve-se começar a tomar **ALEXA** no dia seguinte. Deve-se iniciar o uso de **ALEXA** no mesmo dia da remoção do implante de progestogênio ou remoção do DIU. O uso de **ALEXA** 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 **ALEXA**.

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

Pós parto: como o pós-parto imediato está associado a aumento do risco de tromboembolismo, o tratamento com **ALEXA** 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 **ALEXA**. Entretanto, se já tiver ocorrido relação sexual, a possibilidade de gravidez antes do início da utilização **ALEXA** deve ser descartada ou deve-se esperar pelo primeiro período menstrual espontâneo (**ver Precauções e Advertências**).

Conduta para quando a paciente esquecer de tomar **ALEXA**.

A proteção contraceptiva pode ser reduzida se a paciente esquecer de tomar algum comprimido de **ALEXA** e, particularmente, se o esquecimento ultrapassar o intervalo livre sem comprimidos. Recomenda-se consultar seu médico.

- Se a paciente esquecer de tomar um comprimido de **ALEXA** e lembrar dentro de até 12 horas da dose usual, deve-se ingeri-lo tão logo se lembre. Os comprimidos seguintes devem ser tomados no horário habitual .
- Se a paciente esquecer de tomar um comprimido de **ALEXA** e lembrar mais de 12 horas após a dose usual ou se tiverem sido esquecidos dois ou mais comprimidos, a proteção contraceptiva pode estar reduzida. O último comprimido esquecido deve ser tomado tão logo se lembre, o que pode resultar na tomada de dois comprimidos de uma única vez. Os comprimidos seguintes devem ser ingeridos no horário habitual. Um método contraceptivo não-hormonal deve ser usado nos próximos 7 dias.
- Se a paciente tomar o último comprimido ativo antes do fim do intervalo de 7 dias durante o qual o uso de um método contraceptivo não-hormonal é necessário, a próxima embalagem deve ser iniciada imediatamente; não deve haver intervalo sem comprimidos entre as embalagens. Isto previne um intervalo prolongado entre os comprimidos, reduzindo, portanto, o risco de uma ovulação de escape.
É improvável que ocorra hemorragia por supressão até que todos os comprimidos da nova embalagem sejam tomados, embora a paciente possa apresentar spotting ou sangramento de escape nos dias em que estiver ingerindo os comprimidos. Se a paciente não tiver hemorragia por supressão após a ingestão de todos os comprimidos da nova embalagem, a possibilidade de gravidez deve ser descartada antes de se retomar a ingestão dos comprimidos.

Orientação em caso de vômitos e/ou diarreia

No caso de vômito ou diarreia no período de 4 horas após a ingestão do comprimido, a absorção dos comprimidos pode ser incompleta. Neste caso, as informações contidas no item Conduta para quando a paciente esquecer de tomar **ALEXA** são aplicáveis. A paciente deve tomar um comprimido ativo adicional obtida de uma nova embalagem.

Proteção Contraceptiva Adicional:

Quando for necessária a utilização de proteção contraceptiva adicional, utilize métodos contraceptivos de barreira (por exemplo: diafragma ou preservativo masculino). 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 a aumento dos seguintes riscos:

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

Ver também **Precauções e Advertências**.

Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): cefaléia, incluindo enxaqueca, sangramento de escape/spotting.,

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): vaginite incluindo candidíase; alterações de humor, incluindo depressão, alterações de libido, nervosismo, tontura, náuseas, vômitos, dor abdominal, acne, dor, sensibilidade, aumento, secreção das mamas, dismenorréia, alteração do fluxo menstrual, alteração da secreção e ectrópio cervical, amenorréia, retenção hídrica/edema, alterações de peso (ganho ou perda).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): alterações de apetite (aumento ou diminuição), cólicas abdominais, distensão, erupções cutâneas, cloasma /melasma, que pode persistir; hirsutismo, alopecia, aumento da pressão arterial, alterações nos níveis séricos de lipídios, incluindo hipertrigliceridemia.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações anafiláticas/anafilatóides, incluindo casos muito raros de urticária, angioedema e reações graves com sintomas respiratórios e circulatórios, intolerância à glicose, intolerância a lentes de contato, icterícia colestática, eritema nodoso, nódulos subcutâneos vermelhos e dolorosos), diminuição dos níveis séricos de folato***.

Reação muito rara (ocorre com menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): carcinomas hepatocelulares, exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico, exacerbação da porfiria, exacerbação da coreia, neurite óptica*, trombose vascular retiniana, piora das varizes, pancreatite, colite isquêmica, doença biliar, incluindo cálculos biliares, eritema multiforme, síndrome urêmica hemolítica.

Reações adversas cuja frequência é desconhecida: doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn, colite ulcerativa), lesão hepatocelular (p. ex., hepatite, função anormal do fígado).

* 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 Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sintomas da superdosagem 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 superdosagem é tratada sintomaticamente.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.3569.0160

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho – CRF-SP 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, km 08

Bairro Chácara Assay

CEP 13186-901 - Hortolândia/SP

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **EMS S/A**

São Bernardo do Campo/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SAC 0800-191222 / 0800-191914

www.ems.com.br



Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
N/A	(10457) SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula	19/07/2013	19/07/2013	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.