

PREG-LESS®

algestona acetofenida + enantato de estradiol

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Solução Injetável

150 MG + 10 MG

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

PREG-LESS®

algestona acetofenida + enantato de estradiol

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 150 mg + 10 mg: embalagem com 1 ampola de 1 ml.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 1 ml contém:

algestona acetofenida.....	150 mg
enantato de estradiol.....	10 mg
Veículo* q.s.p.....	1 ml

* benzoato de benzila, álcool benzílico e óleo de gergelim.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PREG-LESS® é indicado como contraceptivo injetável de uso mensal.

PREG-LESS® pode também ser utilizado no controle de irregularidades menstruais e como medicação supletiva estrógeno-progestacional.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia contraceptiva de PREG-LESS® é equivalente ou superior à dos contraceptivos orais, com aproximadamente 0,17 casos de gravidez por 100 pacientes-anos (índice de Pearl).

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

A tolerabilidade local de PREG-LESS® é satisfatória e a sistêmica corresponde à dos anticoncepcionais orais combinados atualmente em uso no mercado. A aceitação deste método varia mas em geral, é positiva: Foi observado que a taxa de continuidade/persistência após 12 ciclos do uso é cerca de 60% (os principais motivos para a descontinuidade são razões pessoais, e não médicas; e a principal razão médica é o sangramento irregular relacionado ao ciclo menstrual (4-5%), sendo sangramentos irregulares a mais frequente (2-3%).

PREG-LESS® é uma alternativa válida à contracepção oral para todas as mulheres sendo particularmente adequada para mulheres que – embora possam receber contraceptivos hormonais – não querem ou não podem tomar comprimidos regularmente por intolerância.

1. Coutinho EM, Spinola P, Barbosa I, Gatto M, Tomaz G, Moraes K, et al. Multicenter, double-blind, comparative clinical study on the efficacy and acceptability of a monthly injectable contraceptive combination of 150 mg dihydroxyprogesterone acetophenide and 10 mg estradiol enanthate compared to a monthly injectable contraceptive combination of 90 mg dihydroxyprogesterone acetophenide and 6 mg estradiol enanthate. Contraception 1997; 55: 175 -181.
2. Melo NR, Oliva-Filho WM, Freitas SRMS, Sacilotto M, Silva CS, Vargas R, D'Amico E, Chamone D, Pinotti JA. Evaluation of the hemostasis with the administration of estro-progestative association in a monthly injectable form. 14 World Cong on Fertility and Sterility, Caracas, 22 - 27 Nov 1992. 1992;37.

3. Rustian A A. Clinical investigation during ten years of anticonception injected monthly. *Invest Med Int* 1980; 7: 27 -31.
4. Wiemeyer JC, Vidal M, Gallardo E. Experiences with dihydroxyprogesterone acetophenide (DHPA) 150 mg plus estradiol enanthate (E2EN) 10 mg as a once a month injectable contraceptive in Latin America. 9th Int Cong of the Society for the Advancement of Contraception, Guatemala City, 7 - 10 Mar 1995 *Adv Contracept* 1995; 11 (1) :58 -59.
5. Salas Diaz R, Wiemeyer JCM, Mercado FF, Martinez Alcala FO. New possibilities concerning the potency of estrogens as monthly injectable contraceptive. *Compend Invest Clin Lat Am* 1992; 12 (2):56 -60.
6. 39-42 Recio R, Garza-Flores J, Schiavon R, Reyes A, Diaz-Sanchez V, Valles V, Cruz D Luz de la, Oropeza G, Perez-Palacios G. Pharmacodynamic assessment of dihydroxyprogesterone acetophenide plus estradiol enanthate as a monthly injectable contraceptive. *Contraception* 1986; 33(6):579-589.
7. Roncales Mateo JM, Navarro M, Gomez Calatayud JM. Clinical evaluation of a once-a-month injectable contraceptive. 8th Ann Mtg on Advances in Contraception, Barcelona, 28 - 31 Oct 1992. *Adv Contracept* 1992; 8(3):236-237.
8. Wallach EE, Garcia CR. Contraception with an intramuscular estrogen-progestogen preparation administered monthly. (Experience with 4512 cycles of use). *Contraception* 1970; 1(3):185-207.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

PREG-LESS® é um anticoncepcional injetável que se aplica por via intramuscular, somente uma vez por mês. Trata-se da associação de dois princípios ativos: um gestágeno (acetofenido de diidroxiprogesterona, DHPA) e um estrógeno (enantato de estradiol, E2EN).

A dose do gestágeno (DHPA 150 mg) confere ao PREG-LESS® o seu principal mecanismo de ação anticoncepcional: o efeito anovulatório por supressão da secreção de gonadotrofinas hipofisárias. Os efeitos gestágenos acessórios (modificação do muco cervical, alterações endometriais e da motilidade tubária desfavoráveis à passagem e à capacidade do espermatozoide em promover a fecundação e a nidação) reasseguram a sua eficácia anticoncepcional.

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

A proporção posológica entre DHPA e E2EN (150 mg : 10 mg) foi selecionada em estudos comparativos por seu adequado balanço entre eficácia e tolerabilidade. Ao comparar esta posologia com a dos anticoncepcionais orais, deve-se ter em mente que os componentes de PREG-LESS® não são derivados sintéticos tão potentes como os utilizados por via oral em microgramas, mas sim derivados dos hormônios naturais do organismo que, para produzir efeitos similares, são aplicados por via parenteral, em miligramas.

Farmacocinética

PREG-LESS® é uma solução oleosa administrada por via intramuscular. É distribuída para o tecido adiposo e continua na circulação durante todo o ciclo menstrual.

Após a aplicação de uma dose de PREG-LESS® pela primeira vez a concentração sérica máxima de estradiol é alcançada dentro de 6,3 dias. Entretanto, as concentrações séricas máximas de estradiol são obtidas mais cedo (4,2 dias) nas usuárias crônicas. Quando o enantato de estradiol (10 mg) foi administrado por via IM isoladamente em mulheres no climatério, foi identificado um volume de distribuição de 5087 litros e meia-vida de eliminação de 5,57 dias. O enantato de estradiol é primariamente eliminado na urina como conjugados do ácido glicurônico e ácido sulfúrico. Foram também encontrados na urina enantato de estradiol não convertido, 2-metoxi-estrona e estrona.

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

Foi demonstrado que a administração crônica deste produto não resulta em acúmulo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PREG-LESS® não deve ser utilizado em mulheres que apresentam as seguintes condições, como estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS):

- hipersensibilidade a qualquer componente da formulação do produto
- gravidez ou suspeita de gravidez
- amamentação (menos de 6 semanas pós-parto)
- neoplasia maligna da mama (atual)
- cefaleias graves (recorrentes, incluindo enxaqueca) com sintomas neurológicos focais
- hipertensão grave (PA > 180/110)
- doença vascular
- histórico atual ou pregresso de distúrbio tromboembólico (trombose venosa profunda – TVP, embolia pulmonar – EP), ou acidente vascular cerebral, TVP/EP estabelecida em tratamento anticoagulante
- história atual ou pregressa de cardiopatia isquêmica (doença aterosclerótica do coração) ou valvar complicada
- diabetes com nefropatia, retinopatia, neuropatia ou outra doença vascular, ou diabetes com duração superior a 20 anos
- lúpus eritematoso sistêmico com anticorpos anti-fosfolípides positivos
- hepatite ativa
- Cirrose grave (descompensada)
- Tumores hepáticos (maligno: hepatoma)
- Cirurgia de grande porte com imobilização prolongada.

Este medicamento é contraindicado durante a gravidez.

PREG-LESS® está classificado na categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Apesar de PREG-LESS® ser altamente eficaz, a prática e os estudos têm mostrado que podem ocorrer casos de gravidez, uma vez que, como todos os demais métodos de contracepção, este também não protege 100% das mulheres. A ocorrência desses casos de gravidez resulta de falhas do próprio método contraceptivo e/ou de outros fatores não relacionados ao medicamento. Estes estudos mostram que podem ocorrer gestações na proporção de 3 a 17 casos para cada 10.000 mulheres que utilizarem o produto durante 1 ano.

Antes de iniciar o uso de PREG-LESS® assim como anualmente durante o seu uso, recomenda-se uma avaliação médica e ginecológica minuciosa e completa, incluindo esfregaço de Papanicolaou.

Deve-se evitar o uso do produto em adolescentes que ainda não apresentem ciclos menstruais em ritmo regular.

O tabagismo aumenta o risco de efeitos adversos cardiovasculares. Este risco aumenta adicionalmente com a idade, especialmente a partir dos 35 anos. Recomenda-se que mulheres tratadas com contraceptivos hormonais de qualquer tipo não fumem.

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

Nos seguintes casos, o risco teórico ou comprovado de uso de PREG-LESS® geralmente supera os benefícios. Nestes casos, o uso do medicamento requer cuidadoso julgamento clínico, levando-se em conta a gravidade do caso e a disponibilidade, praticidade e aceitabilidade de métodos alternativos de contracepção, bem como rigoroso acompanhamento médico:

- fumante intensa (> 20 cigarros por dia) com mais de 35 anos de idade;
- amamentação (6 semanas a 6 meses pós-parto);
- < 21 dias pós-parto e não amamentando;
- antecedentes de câncer de mama;
- sangramento vaginal de causa desconhecida;
- antecedentes de hipertensão grave ou PA 160-180/100-110;
- hiperlipidemias conhecidas;

- uso de certos antibióticos, terapia antiretroviral e anticonvulsivantes:
- hepatite viral,
- cirrose grave (descompensada);
- tumores de fígado (benigno: adenoma hepatocelular),
- cirurgia de grande porte, com ou sem imobilização prolongada

Por outro lado, as condições a seguir não restringem o uso de contraceptivos combinados injetáveis tais como PREG-LESS®. Nestas condições, os benefícios do uso de PREG-LESS® geralmente superam os riscos teóricos ou comprovados para a paciente, mesmo quando um acompanhamento cuidadoso seja feito: idade acima de 40 anos; fumantes com menos de 35 anos de idade ou fumante leve com mais de 35 anos; cefaleias (incluindo enxaqueca sem sintoma neurológico focal); amamentação (> 6 meses pós-parto); doença mamária não diagnosticada; neoplasia cervical intraepitelial ou câncer; histórico de colestase (relacionado a gravidez e a contraceptivos combinados orais ou injetáveis). Em um restrito grupo de mulheres suscetíveis, a colestase relacionada ao uso de contraceptivos orais combinados no passado pode prever uma futura colestase relacionada com estrógeno; doença do trato biliar pregressa ou em tratamento atual; cirrose leve (compensada); doença valvular do coração sem complicações; hipertensão leve (PA 140-160/90-100); tromboflebite superficial; talassemia; anemia falciforme; diabetes sem complicações.

Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais severos.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez

Efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas

Não há estudos sobre potenciais efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas. Entretanto, as pacientes devem ser avisadas que podem surgir efeitos indesejáveis como tontura durante o tratamento com PREG-LESS® 150/10. Assim, recomenda-se cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas. Se a paciente tiver tonturas, deve ser orientada a evitar tarefas potencialmente perigosas como dirigir ou operar máquinas.

Gravidez e Lactação

Este medicamento é contraindicado durante a gravidez.

PREG-LESS® não deve ser usado para testes de gravidez.

Pouco se sabe sobre efeitos ao feto se este ou outros contraceptivos injetáveis combinados forem usados durante a gravidez, contudo os riscos da exposição fetal a outros contraceptivos hormonais não são conhecidos.

Nos 6 primeiros meses após o parto durante a amamentação, o uso de contraceptivos combinados injetáveis pode diminuir a quantidade e a qualidade do leite materno e assim afetar a saúde do bebê.

PREG-LESS® é contraindicado nas primeiras 6 semanas após o parto durante a amamentação.

Em aproximadamente 3 semanas após o parto, a coagulação sanguínea e a fibrinólise normalizam-se e PREG-LESS® pode ser usado a partir deste período em mulheres que não estejam amamentando.

Após abortamento o tratamento com PREG-LESS® pode ser iniciado imediatamente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Tal como sucede com os anticoncepcionais hormonais em geral, o uso concomitante de PREG-LESS® com rifampicina, rifabutina, griseofulvina e ritonavir (inibidores de protease potencializados) pode reduzir a eficácia contraceptiva do produto ou provocar irregularidades menstruais. Da mesma forma, os anticoncepcionais hormonais podem alterar a eficácia do tratamento com antiretroviral, anti - hipertensivos, hipnóticos, hipoglicemiantes, anticoagulantes e antidepressivos.

O uso concomitante de anticonvulsivantes como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxacarbazepina, e felbamato estimulam o metabolismo de contraceptivos esteroides orais, podendo assim também reduzir a eficácia contraceptiva de PREG-LESS®. O topiramato pode também induzir o metabolismo de contraceptivos esteroides, mas a interação parece ser clinicamente irrelevante com doses diárias de 200 mg ou menos.

Com o uso concomitante de lamotrigina, entretanto, ocorre uma interação reversa, em que os contraceptivos hormonais estimulam o metabolismo da lamotrigina e reduzem suas concentrações plasmáticas em

40-65% no estado de equilíbrio, potencialmente levando a piora do controle das crises epilépticas ou sinais de toxicidade quando o contraceptivo é cessado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter à temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

O prazo de validade de PREG-LESS® é de 24 meses após a 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.

PREG-LESS® se apresenta em ampolas de vidro âmbar contendo um líquido límpido oleoso de cor amarelada livre de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

PREG-LESS® deve ser sempre administrado por via **intramuscular profunda**, preferencialmente na região glútea, ou alternativamente, no braço (região deltóide). Antes da administração deve ser feita antisepsia do local de aplicação. A injeção deve ser administrada lentamente, **sempre por um profissional qualificado e treinado**.

Após a administração, **NÃO MASSAGEAR O LOCAL DE APLICAÇÃO** e protegê-lo com uma compressa limpa, para evitar qualquer perda da solução.

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

Recomenda-se que a aplicação seja feita utilizando-se agulha tipo 30x7 ou 30x8 com uma seringa calibrada para 1 mL, no mínimo. O conteúdo inteiro da ampola deve ser cuidadosamente aspirado para dentro da seringa e injetado evitando-se perdas.

NÃO ADMINISTRAR POR VIA INTRAVENOSA.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações com frequência desconhecida: hipernatremia, flutuação do peso; depressão, nervosismo; acidente vascular cerebral, tontura, cefaleia, neurite óptica, comprometimento da visão e audição; trombose arterial, embolia, hipertensão, tromboflebite, trombose venosa; dor abdominal superior, náusea, vômitos; acne, prurido, reação cutânea; retenção hídrica; amenorreia, desconforto mamário, dismenorreia, hipomenorreia, transtornos da libido, menstruação irregular, metrorragia; ondas de calor; anormalidade de testes hepáticos.,

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Desconhecem-se casos de superdose. Entretanto, em tais casos podem-se esperar náusea, vômito, mastodinia, desconforto nas mamas, cefaleias, retenção hidrossalina, alterações do sangramento endometrial e amenorreia. Como não existem antídotos específicos, recomenda-se manter a paciente em observação, sob controle médico estrito e tratamento sintomático.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS: nº 1.3569.0009

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Registrado por:

EMS SIGMA PHARMA LTDA.

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia – SP - CEP: 13.186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **EMS S/A**
Hortolândia - SP

SAC: 0800 – 191222
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
NA	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/11/2013	28/11/2013	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.