

MALÚ

desogestrel + etinilestradiol

EMS Sigma Pharma Ltda.

Comprimido

desogestrel 0,150mg + etinilestradiol 0,020mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MALÚ

desogestrel + etinilestradiol

APRESENTAÇÕES

desogestrel 0,150mg + etinilestradiol 0,020mg em embalagem estojo calendário com 21 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

MALÚ 0,150mg + 0,020mg:

desogestrel	0,150mg
etinilestradiol	0,020mg
Excipiente* q.s.p.	1 com. rev.

*povidona, croscarmellose sódica, lactose, cloreto de metileno, estearato de magnésio, celulose microcristalina, álcool etílico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Anticoncepção.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em 1736 mulheres recebendo MALÚ por até 48 ciclos, um total de 5 casos de gravidez ocorreu durante o tratamento. ¹O índice de Pearl total foi de 0,22, considerando uma taxa de falha do método de 0,04 e uma taxa de falha pelo paciente de 0,18.

Referência bibliográfica:

¹Scientific Development Group Release Report 2727. Dieben TOM, Voerman JWA. Evaluation of a new oral contraceptive combination containing 0.150 mg Org 2969 plus 0.020 mg ethinyloestradiol.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Classificação ATC G03A A09.

O efeito contraceptivo dos anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCos) é baseado na interação de vários fatores, sendo que os mais importantes são observados sobre a inibição da ovulação e alterações do muco cervical. Assim como a proteção contra a gravidez, os AHCos apresentam várias propriedades positivas as quais, juntamente com as propriedades negativas (ver itens “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”), podem ser úteis para decidir sobre o método de controle de natalidade. O ciclo é mais regular e a menstruação é frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso. Isso pode resultar na redução da ocorrência de deficiência de ferro. Além disso, com os AHCos de doses mais elevadas (50 mcg de etinilestradiol), há evidência de redução de risco de tumores fibrocísticos das mamas, cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica, gestação ectópica e câncer de endométrio e de ovário. Ainda não foi confirmado se isso se aplica aos AHCos de baixa dose.

Propriedades farmacocinéticas

desogestrel

Absorção: o desogestrel administrado por via oral é rápida e completamente absorvido e convertido em etonogestrel. Concentrações plasmáticas máximas são atingidas em cerca de 1,5 hora. A biodisponibilidade é de 62% a 81%.

Distribuição: o etonogestrel se liga à albumina plasmática e à globulina transportadora de hormônio sexual (SHBG). Apenas 2% a 4% das concentrações plasmáticas totais da droga estão presentes como esteroide livre e 40% a 70% são ligados especificamente à SHBG. O aumento de SHBG induzido pelo etinilestradiol influencia a distribuição nas proteínas séricas, causando um aumento da fração ligada à SHBG e uma diminuição da fração ligada à albumina. O volume de distribuição aparente do desogestrel é de 1,5L/kg.

Metabolismo: o etonogestrel é completamente metabolizado pelas vias conhecidas do metabolismo de esteroides. A taxa de depuração metabólica do plasma é de cerca de 2 mL/min/kg. Não foi encontrada nenhuma interação com o etinilestradiol administrado concomitantemente.

Eliminação: os níveis séricos do etonogestrel diminuem em duas fases. A fase final de eliminação é caracterizada por uma meia-vida de aproximadamente 30 horas. O desogestrel e seus metabólitos são excretados na proporção urinária/biliar de cerca de 6:4.

Condições no estado de equilíbrio: a farmacocinética do etonogestrel é influenciada pelos níveis de SHBG, que são aumentados em três vezes pelo etinilestradiol. Após a ingestão diária, os níveis séricos da droga aumentam em cerca de duas a três vezes, atingindo as condições de estado de equilíbrio durante a segunda metade do ciclo de tratamento.

etinilestradiol

Absorção: o etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. Concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 1 a 2 horas. A biodisponibilidade absoluta resultante da conjugação pré-sistêmica e metabolismo de primeira passagem é de aproximadamente 60%.

Distribuição: o etinilestradiol é alta, mas não especificamente, ligado à albumina sérica (aproximadamente 98,5%) e induz um aumento nas concentrações plasmáticas de SHBG. Foi determinado um volume de distribuição aparente de cerca de 5 L/kg.

Metabolismo: o etinilestradiol é submetido à conjugação pré-sistêmica tanto na mucosa do intestino delgado quanto no fígado. O etinilestradiol é principalmente metabolizado pela hidroxilação aromática, mas é formada uma ampla variedade de metabólitos hidroxilados e metilados, e estes estão presentes como metabólitos livres e conjugados com glucoronídeos e sulfato. O índice de depuração metabólica é de cerca de 5 mL/min/kg.

Eliminação: os níveis séricos de etinilestradiol diminuem em duas fases de eliminação, sendo que a fase final é caracterizada por uma meia-vida de aproximadamente 24 horas. A droga inalterada não é excretada; os metabólitos do etinilestradiol são excretados na proporção urinária/biliar de 4:6. A meia-vida de excreção de metabólitos é de cerca de 1 dia.

Condições no estado de equilíbrio: as concentrações no estado de equilíbrio são atingidas após 3 a 4 dias quando os níveis séricos da droga são maiores que 30% a 40% em comparação com a dose única.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelaram risco especial para humanos quando os AHCOs são utilizados conforme recomendado. Isso se baseia nos estudos convencionais de toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade reprodutiva. Entretanto, deve-se considerar que os esteroides sexuais podem proporcionar o crescimento de determinados tecidos e tumores dependentes de hormônios.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCOs) não devem ser utilizados na presença de quaisquer das condições relacionadas a seguir. Se alguma dessas condições aparecerem pela primeira vez durante o uso do AHCO, o produto deve ser descontinuado imediatamente.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres nas seguintes condições:

- Presença ou antecedentes de trombose venosa (trombose venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presença ou antecedentes de trombose arterial (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral) ou condições prodrômicas (por exemplo: crise isquêmica transitória, angina pectoris).
- Predisposição conhecida para trombozes venosas ou arteriais, tais como resistência à proteína C ativada (PCA), deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, hiperomocisteinemia e anticorpos antifosfolípidos.
- Antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- Diabetes melito com envolvimento vascular.
- A presença de fator(es) de risco grave(s) ou múltiplo(s) para trombose venosa ou arterial também pode constituir uma contraindicação (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- Pancreatite ou antecedentes de pancreatite, se associada com hipertrigliceridemia grave.
- Presença ou antecedentes de distúrbios hepáticos graves, enquanto os resultados dos testes de função hepática não retornarem ao normal.
- Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos).
- Conhecidos ou suspeitos tumores dependentes de esteroides sexuais (por exemplo: dos órgãos genitais ou das mamas).
- Sangramento vaginal sem diagnóstico.
- Hipersensibilidade a qualquer das substâncias ativas de MALÚ ou a quaisquer dos excipientes.

Gravidez

Este medicamento é contraindicado para uso durante a gravidez ou suspeita de gravidez.

MALÚ não é indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com MALÚ, a administração dos comprimidos deve ser interrompida. Entretanto, a maioria dos estudos epidemiológicos mostrou que não há aumento do risco de malformações nas crianças nascidas de mães que usaram AHCOs antes da gestação, nem efeitos teratogênicos quando o AHCO foi administrado inadvertidamente durante o início da gestação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se alguma das condições/fatores de risco relacionados a seguir estiver presente, os benefícios do uso do AHCO devem ser avaliados contra os possíveis riscos para a mulher individualmente e discutidos com a paciente antes dela decidir iniciar o uso do

medicamento. Em caso de piora, exacerbação ou primeira ocorrência de alguma dessas condições ou fatores de risco, a mulher deve contatar o seu médico. O médico, então, deve decidir se o uso do AHCO deve ser descontinuado.

Distúrbios circulatórios

- Estudos epidemiológicos sugeriram uma associação entre o uso de AHCOs e um aumento do risco de doenças tromboembólicas e trombóticas venosas ou arteriais, tais como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Esses eventos ocorrem raramente.
- O uso de qualquer AHCO é associado com um aumento do risco de tromboembolia venosa (TEV) manifestada por trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar. O risco é maior durante o primeiro ano em que a mulher inicia o uso de um AHCO.
- Alguns estudos epidemiológicos sugeriram que as mulheres que utilizaram AHCOs de baixa dose com progestagênios de terceira geração, incluindo o desogestrel, apresentaram um aumento de risco de tromboembolia venosa quando comparadas com aquelas que utilizaram AHCOs de baixa dose com o progestagênio levonorgestrel. Esses estudos indicaram um aumento no risco de aproximadamente duas vezes, o que poderia corresponder a um adicional de 1 a 2 casos de tromboembolia venosa por 10.000 mulheres-anos de uso. Entretanto, os dados de outros estudos não mostraram esse aumento de 2 vezes no risco.
- De modo geral, considera-se que a incidência de tromboembolia venosa em usuárias de anticoncepcionais orais de baixas doses de estrogênios ($< 0,05$ mg de etinilestradiol) é de até 4 por 10.000 mulheres-anos em comparação com 0,5-3 por 10.000 mulheres-anos em não usuárias. A incidência de tromboembolia venosa que ocorre durante o uso de AHCO é menor do que a incidência associada com a gestação (isto é, 6 por 10.000 gestantes-anos).
- Há relatos extremamente raros da ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos em usuárias de AHCOs, como por exemplo, veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas. Não há consenso a respeito da associação da ocorrência desses eventos com o uso de AHCOs.
- Os sintomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos ou arteriais ou de acidente vascular cerebral podem incluir: dor e/ou edema unilateral na perna; dor torácica intensa súbita, seja ela irradiada ou não para o braço esquerdo; dispnéia súbita; súbito início de tosse; cefaleia incomum, intensa e prolongada; perda de visão súbita parcial ou completa; diplopia; dificuldade de fala ou afasia; vertigem; colapso com ou sem convulsão focal; fraqueza ou insensibilidade muito acentuada afetando subitamente um dos lados ou uma parte do corpo; distúrbios motores; abdome “agudo”.
- O risco de tromboembolia venosa aumenta com: aumento da idade; antecedentes familiares positivos (isto é, tromboembolia venosa em irmãos ou pais em idade relativamente precoce). Se houver suspeita de predisposição hereditária, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre o uso de qualquer anticoncepcional hormonal; obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m^2); imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer cirurgia nas pernas ou grande trauma. Nessas situações, é recomendável descontinuar o uso do AHCO (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos com 4 semanas de antecedência) e não reiniciar o uso antes de duas semanas após completa remobilização; e possivelmente também com tromboflebite superficial e veias varicosas.

Não há consenso sobre o possível papel dessas condições na etiologia da tromboembolia venosa.

- O risco de complicações tromboembólicas arteriais aumenta com: aumento da idade; tabagismo (com tabagismo intenso e aumento da idade, o risco também aumenta, especialmente em mulheres acima dos 35 anos de idade); antecedentes familiares positivos (isto é, trombose arterial em irmãos ou pais em idade relativamente precoce). Se houver suspeita de predisposição hereditária, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre o uso de qualquer anticoncepcional hormonal; obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m^2); dislipoproteinemia; hipertensão; enxaqueca; doença cardíaca valvular; fibrilação atrial.
- O aumento do risco de tromboembolia no puerpério deve ser considerado (ver itens “4. CONTRAINDICAÇÕES - Gravidez” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Lactação”).
- Outras condições médicas associadas com eventos adversos circulatórios incluem diabetes melito, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítica urêmica, doença intestinal inflamatória crônica (colite ulcerativa ou doença de Crohn) e anemia falciforme.
- Um aumento na intensidade ou frequência de enxaqueca durante o uso de AHCO (que pode ser prodromico de um evento vascular cerebral) pode ser uma razão para interrupção imediata do AHCO.
- Fatores bioquímicos que podem ser indicativos de predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial incluem a resistência à proteína C ativada (APC), hiperomocisteinemia, deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolipina, lúpus anticoagulante).
- Ao considerar a relação risco/benefício, o médico deve levar em consideração que o tratamento adequado de uma condição pode diminuir o risco associado com trombose e que o risco associado com a gestação é maior do que o associado com AHCOs de baixa dose ($< 0,05$ mg de etinilestradiol).

Tumores

- O fator de risco mais importante para câncer de colo de útero é a infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV). Estudos epidemiológicos indicaram que o uso prolongado de AHCOs contribui para o aumento de risco, mas há incertezas sobre em que extensão esse achado é atribuível a outros fatores, assim como exames mais frequentes do colo do útero, diferenças no comportamento sexual incluindo o uso de métodos anticoncepcionais de barreira, ou a uma associação causal.
- A meta-análise de 54 estudos epidemiológicos relatou que há um aumento discreto do risco relativo ($RR = 1,24$) de ocorrer câncer de mama diagnosticado em mulheres usuárias de AHCOs. O aumento do risco desaparece gradativamente durante o curso de 10

anos após a descontinuação do uso do AHCO. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres abaixo de 40 anos de idade, o número de cânceres de mama diagnosticados em usuárias atuais e recentes de AHCO é pequeno em relação ao risco global de câncer de mama. Esses estudos não proporcionam evidência de causalidade. O aumento de risco observado pode ser devido a um diagnóstico mais precoce do câncer de mama em usuárias de AHCO, aos efeitos biológicos dos AHCOs ou a uma combinação de ambos. O câncer de mama diagnosticado em mulheres que usaram AHCOs tende a ser clinicamente menos avançado do que o câncer diagnosticado em mulheres que nunca os usaram.

- Foram relatados, raramente, em usuárias de AHCOs, tumores hepáticos benignos, e ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos. Em casos isolados, esses tumores causaram hemorragia intra-abdominal com ameaça à vida. Quando ocorrer dor abdominal superior intensa, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres usando AHCOs deve-se considerar a presença de tumor hepático no diagnóstico diferencial.

Outras condições

- Mulheres portadoras ou com antecedentes familiares de hipertrigliceridemia podem apresentar aumento do risco de pancreatite ao usarem AHCOs.

- Embora pequenos aumentos da pressão sanguínea tenham sido relatados em muitas mulheres usando AHCOs, aumentos clinicamente relevantes são raros. Não foi estabelecida a relação entre o uso do AHCO e a hipertensão clínica.

Entretanto, se uma hipertensão sustentada clinicamente significativa se desenvolver durante o uso de AHCO, é prudente o médico suspender o AHCO e tratar a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do AHCO pode ser reintroduzido quando forem obtidos valores normais de pressão com o tratamento anti-hipertensivo.

- A ocorrência ou deterioração das seguintes condições foi relatada tanto durante a gestação quanto no uso de AHCO, mas a evidência de associação com o uso de AHCO não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado com colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítica urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda de audição relacionada à otosclerose; angioedema (hereditário).

- Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem necessitar da descontinuação do uso do AHCO até que os exames da função hepática retornem ao normal. A recorrência de icterícia colestática que ocorreu pela primeira vez durante a gestação ou ao uso prévio de esteroides sexuais obriga a descontinuar o uso dos AHCOs.

- Embora os AHCOs possam apresentar efeitos sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glicose, não há evidências da necessidade de alterar o esquema terapêutico em diabéticas usando AHCOs de baixas doses (contendo < 0,05 mg de etinilestradiol). Entretanto, as diabéticas devem ser cuidadosamente monitoradas durante o tratamento com AHCOs.

- Doença de Crohn e colite ulcerativa foram associadas ao uso de AHCO.

- Ocasionalmente pode ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com antecedentes de cloasma gravídico. As mulheres com tendência a apresentar cloasma devem evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem sob tratamento com AHCOs.

- MALÚ contém < 80 mg de lactose por comprimido. Essa quantidade deve ser levada em consideração em pacientes com o raro problema hereditário de intolerância à galactose, a deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose, submetidas à dieta sem lactose.

Ao aconselhar a escolha de métodos anticoncepcionais, todas as informações acima devem ser levadas em consideração.

Exames e consultas médicas

Antes de iniciar ou reinstituir o uso de MALÚ, deve-se fazer anamnese completa (incluindo antecedentes familiares) e deve-se excluir a presença de gestação. A pressão arterial deve ser aferida e, se clinicamente indicado, deve ser feito exame físico voltado para as contraindicações (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”) e advertências (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”) mencionadas nesta bula. As mulheres também devem ser orientadas a ler cuidadosamente a bula com as informações para as pacientes do MALÚ e respeitar suas recomendações. A frequência e natureza das avaliações periódicas adicionais devem se basear em normas práticas estabelecidas e adaptadas individualmente. As mulheres devem ser advertidas de que os anticoncepcionais orais não protegem contra infecções pelo vírus HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Eficácia reduzida

A eficácia dos AHCOs pode ser reduzida quando, por exemplo, houver esquecimento da administração de comprimidos (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Conduta se a mulher esquecer-se de tomar o comprimido”); ocorrerem distúrbios gastrointestinais (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Conduta em caso de distúrbios gastrointestinais”) ou administração concomitante com outros medicamentos (ver item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Redução do controle do ciclo

Com todos os AHCOs, pode ocorrer sangramento irregular (spotting ou sangramento inesperado), especialmente durante os primeiros meses de uso. Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular é apenas importante após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.

Se a irregularidade dos sangramentos persistir ou ocorrer após ciclos previamente regulares, então, devem ser consideradas causas não hormonais e medidas diagnósticas adequadas devem ser adotadas para excluir malignidade ou gestação. Essas medidas podem incluir a curetagem.

Em algumas mulheres, o sangramento de privação pode não ocorrer durante o intervalo sem tratamento. Se o AHCO foi usado de acordo com as instruções recomendadas (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”), é improvável que a mulher esteja grávida. Entretanto, se o AHCO não foi usado adequadamente antes da primeira falha de sangramento de privação ou se ocorrerem duas faltas de sangramento de privação seguidas, deve ser descartada a presença de gestação antes de continuar o uso do AHCO.

Lactação

A lactação pode ser influenciada pelos AHCOs uma vez que eles podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Portanto, o uso dos AHCOs geralmente não deve ser recomendado até que a lactante tenha completado o desmame. Pequenas quantidades de esteroides contraceptivos e/ou seus metabólitos podem ser excretadas pelo leite, mas não há evidência de que isso afete adversamente a saúde do lactente.

Pacientes idosos

MALÚ é medicamento de uso exclusivo em pacientes em idade gestacional. Não se destina a uso em pacientes com idade ≥ 60 anos.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Poderá ocorrer sangramento inesperado e/ou falha contraceptiva quando os anticoncepcionais orais forem administrados concomitantemente com outras drogas. As seguintes interações foram relatadas na literatura:

Metabolismo hepático: podem ocorrer interações com drogas que induzem as enzimas microsossomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais [por exemplo hidantoínas, barbituratos, primidona, carbamazepina, rifampicina e, possivelmente, também, a oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina e produtos fitoterápicos contendo *Hypericum Perforatum* (erva de São João ou St. John's wort)]. A indução enzimática máxima geralmente não é observada por 2-3 semanas, mas pode ser mantida por pelo menos 4 semanas após a interrupção do tratamento medicamentoso. Foram também relatadas falhas contraceptivas com antibióticos, tais como ampicilina e tetraciclina. O mecanismo desse efeito não foi esclarecido.

Mulheres em tratamento com quaisquer dessas drogas devem, temporariamente, usar um método de barreira além do AHCO ou escolher outro método anticonceptivo. Com as drogas indutoras de enzimas microsossomais, o método de barreira deve ser usado durante o tempo de uso concomitante das drogas e por 28 dias após sua descontinuação. Em caso de tratamento prolongado com drogas indutoras de enzimas microsossomais, deve ser considerada a escolha de outro método anticonceptivo. As mulheres em tratamento com antibióticos (exceto rifampicina e griseofulvina, que também agem como drogas indutoras de enzimas microsossomais) devem usar o método de barreira até 7 dias após a descontinuação. Se o período de uso do método de barreira for utilizado além do término dos comprimidos da cartela de AHCO, a próxima cartela de AHCO deve ser iniciada sem o intervalo habitual dos comprimidos.

Os anticoncepcionais orais podem afetar o metabolismo de outras drogas. Da mesma forma, as concentrações plasmáticas e tissulares podem tanto aumentar (exemplo, ciclosporina) quanto diminuir (exemplo, lamotrigina).

Observação: as bulas dos medicamentos usados concomitantemente devem ser consultadas para identificar possíveis interações.

Exames laboratoriais

O uso de esteroides contraceptivos pode influenciar os resultados de determinados exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos da função hepática, tireoideana, adrenal e renal, níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), como por exemplo, a globulina transportadora de corticosteroides e de frações de lípidos/lipoproteínas, parâmetros do metabolismo de carboidratos e da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro dos limites da normalidade.

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 do medicamento é de 24 meses a partir da 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.

Os comprimidos de MALÚ são na cor branca, circular e de faces levemente 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

Como tomar MALÚ

Os comprimidos devem ser tomados na ordem orientada na cartela, com um pouco de líquido, conforme necessário. Um comprimido é tomado diariamente no mesmo horário, sem interrupção durante 21 dias, seguindo-se de uma pausa de 7 dias. Cada estojo subsequente é iniciada após o término dessa pausa de 7 dias, durante a qual normalmente ocorre o sangramento de privação. Esse, em geral, inicia-se no 2º ou 3º dia após a tomada do último comprimido e pode não terminar antes do início do estojo seguinte.

Como iniciar o uso do MALÚ

- Sem ter utilizado nenhum anticoncepcional hormonal (no último mês)

A administração do comprimido precisa iniciar no 1º dia do ciclo menstrual natural da mulher (isto é, no primeiro dia da menstruação). Também é permitido iniciar entre o 2º e o 5º dia, e, neste caso, recomenda-se utilizar também um método de barreira nos primeiros 7 dias de tratamento.

• **Troca de um anticoncepcional hormonal combinado [anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO), anel vaginal ou adesivo transdérmico]**

A mulher deve iniciar MALÚ preferivelmente no dia seguinte ao da administração do último comprimido ativo (o último comprimido contendo substâncias ativas) do AHCO utilizado anteriormente, e no mais tardar, no dia seguinte ao do intervalo habitual sem tratamento ou do comprimido placebo do seu tratamento prévio com AHCO. No caso do anel vaginal ou adesivo transdérmico, a mulher deve iniciar o uso de MALÚ preferivelmente no dia da retirada do anel ou do adesivo, mas no mais tardar no dia da aplicação seguinte.

Se a mulher estiver utilizando o método anterior consistentemente e corretamente e se for razoável considerar que ela não está grávida, ela também pode substituir seu método anticonceptivo combinado hormonal anterior em qualquer dia do ciclo.

O intervalo sem tratamento hormonal do método anterior nunca deve ser estendido além do tempo recomendado.

• **Troca de um medicamento à base de progestagênio isolado (minipílula, injeção, implante) ou sistema intrauterino que libera progestagênio (SIU)**

A troca da minipílula por MALÚ pode ser feita em qualquer dia. No caso de implante ou SIU, a troca deve ser feita no dia da retirada dos mesmos e, no caso de medicamento injetável, no dia em que seria administrada a próxima injeção. Nesses casos, a mulher também deve ser advertida que é necessária a utilização de um método anticonceptivo de barreira durante os primeiros 7 dias de tratamento com MALÚ.

• **Após aborto no primeiro trimestre de gestação**

Pode-se iniciar imediatamente. Nesse caso, não há necessidade da utilização de um método anticonceptivo adicional.

• **Após o parto ou pós-aborto no segundo trimestre de gestação**

Para lactantes, ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Lactação”.

As mulheres devem ser orientadas a iniciar MALÚ nos dias 21 a 28 após o parto ou aborto no segundo trimestre de gestação.

Quando iniciar depois desse período, a mulher também deve ser orientada a utilizar durante os primeiros 7 dias de tratamento, um método de barreira. No entanto, se a mulher já teve alguma relação sexual antes de iniciar o tratamento, deve-se afastar a possibilidade de gravidez antes de iniciar o uso do AHCO, ou então, deve-se esperar que ocorra a primeira menstruação para iniciar o tratamento anticoncepcional.

Conduta se a mulher esquecer de tomar o comprimido

Se a mulher estiver **menos de 12 horas atrasada** para tomar qualquer comprimido, a proteção contraceptiva não é reduzida. A mulher deve tomar o comprimido assim que lembrar e o próximo deve ser tomado no horário habitual. Caso a mulher esteja **atrasada mais de 12 horas** para tomar qualquer comprimido, a proteção contraceptiva pode estar reduzida. A conduta em caso de esquecimento pode ser orientada pelas seguintes duas normas básicas:

- 1) A administração dos comprimidos nunca deve ser descontinuada por mais de 7 dias.
 - 2) Os 7 dias de administração ininterrupta são requeridos para atingir supressão adequada do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano.
- As seguintes recomendações podem ser fornecidas na prática diária:

Primeira semana: a mulher deve tomar o comprimido esquecido assim que lembrar, mesmo se isso significar a tomada de dois comprimidos ao mesmo tempo. Ela deve, então, continuar a tomar os comprimidos seguintes no horário habitual. Além disso, deve ser usado um método de barreira, como por exemplo, a "camisinha", durante os 7 dias seguintes. Se a mulher teve uma relação sexual nos 7 dias antes do esquecimento, a possibilidade de gestação deve ser considerada. Quanto maior o número de comprimidos esquecidos e quanto mais próximo estiver o intervalo regular sem tratamento, maior o risco de gestação.

Segunda semana: a mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que lembrar, mesmo se isso significar a tomada de dois comprimidos ao mesmo tempo. Ela deve, então, continuar tomando os comprimidos seguintes no horário habitual. Se ela tomou os comprimidos corretamente nos 7 dias antes do primeiro comprimido esquecido, não há necessidade de usar precauções anticoncepcionais adicionais. Entretanto, se esse não for o caso ou se ela se esqueceu de tomar mais de um comprimido, a mulher deve ser advertida a usar precauções adicionais durante 7 dias.

Terceira semana: o risco de confiabilidade reduzida é iminente por causa da proximidade com o intervalo sem tratamento.

Entretanto, ajustando o esquema de tomada dos comprimidos, a proteção contraceptiva reduzida ainda pode ser evitada. Aderindo a qualquer das duas opções a seguir, não há necessidade de usar precauções anticoncepcionais adicionais, desde que nos 7 dias prévios ao primeiro comprimido esquecido, a mulher tenha tomado todos os comprimidos corretamente. Se esse não for o caso, a mulher deve ser orientada a seguir a primeira dessas duas opções e usar precauções adicionais também durante os próximos 7 dias.

- 1) A mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que lembrar, mesmo se isso significar a tomada de dois comprimidos ao mesmo tempo. Ela deve, então, continuar tomando os comprimidos seguintes no horário habitual. A próxima cartela deve ser iniciada assim que a cartela em uso terminar, de modo que não seja feito intervalo entre as cartelas. É improvável que a mulher apresente sangramento de privação até o final da segunda cartela, mas ela pode apresentar spotting ou sangramento inesperado durante os dias em que estiver tomando os comprimidos.

2) A mulher pode também ser orientada a interromper o uso dos comprimidos da cartela que estiver usando. Ela deve, então, ficar sem tomar os comprimidos durante até 7 dias, contando o dia do comprimido esquecido e, subsequentemente, continuar com a cartela seguinte.

Caso a mulher esqueça de tomar os comprimidos e, subsequentemente, não apresentar sangramento de privação no primeiro intervalo normal sem tratamento, a possibilidade de gestação deve ser considerada.

Conduta em caso de distúrbios gastrintestinais

Em caso de distúrbios gastrintestinais graves, a absorção pode não ter sido completa e devem ser adotados métodos anticoncepcionais adicionais.

Se ocorrer vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão do comprimido, a recomendação para comprimidos esquecidos é aplicável (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Conduta se a mulher esquecer de tomar o comprimido”). Se a mulher não quiser alterar seu esquema atual de administração, ela precisa tomar comprimidos adicionais de outra cartela.

Conduta para alterar ou atrasar a menstruação

Para atrasar a menstruação, a mulher deve continuar o tratamento com outra cartela de MALÚ sem respeitar o intervalo sem comprimido. A mulher pode continuar com essa segunda cartela durante o tempo que quiser, até que ela esteja completamente vazia. A mulher pode apresentar sangramento inesperado ou spotting durante o período em que estiver tomando os comprimidos. O uso regular de MALÚ é, então, retomado após o intervalo habitual de 7 dias sem comprimido.

Para alterar o início da menstruação para outro dia da semana diferente daquele a que está acostumada, a mulher pode ser orientada a encurtar o próximo intervalo sem comprimido em quantos dias ela quiser. Quanto mais curto o intervalo, maior o risco de não apresentar sangramento de privação e apresentar sangramento inesperado e spotting durante o uso da segunda cartela (logo que ela atrasar a menstruação).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas possivelmente relacionadas ao tratamento, que foram relatadas em usuárias de MALÚ ou usuárias de AHCOs em geral, são mencionadas a seguir¹:

Classe de órgãos e Sistemas	Comuns (> 1/100)	Incomuns (> 1/1.000 e < 1/100)	Raros (< 1/1.000)
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Retenção de líquidos	
Distúrbios psiquiátricos	Humor deprimido Humor alterado	Libido diminuída	Libido aumentada
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Enxaqueca	
Distúrbios oculares			Intolerância a lentes de contato
Distúrbios gastrintestinais	Náusea, dor abdominal	Vômito, diarreia	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Exantema, urticária	Eritema nodoso, eritema multifórmico
Distúrbios do sistema reprodutor e mamários	Dor mamária, sensibilidade mamária	Aumento mamário	Secreção vaginal secreção mamária
Investigações	Aumento do peso		Diminuição do peso

¹ O termo MedDRA mais apropriado (versão 11.0) para descrever determinada reação adversa foi listado. Os sinônimos ou condições relacionadas não são listados, mas também devem ser considerados.

Vários efeitos indesejáveis relatados por mulheres utilizando anticoncepcionais orais combinados são abordados em detalhes no item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”. Eles incluem: distúrbios tromboembólicos venosos; distúrbios tromboembólicos arteriais; hipertensão; tumores dependentes de hormônios (por exemplo, tumores hepáticos e câncer de mama); cloasma.

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

Não há relatos de danos graves decorrentes de superdose. Os sintomas que podem ocorrer nesse caso incluem: náusea, vômito e, em meninas, leve sangramento vaginal. Não há antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS:

Reg. MS: nº 1.3569.0613

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Fabricado por: EMS S/A

São Bernardo do Campo – SP

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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	30/07/2013	30/07/2013	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.