



STEZZA[®]
(acetato de nomegestrol e estradiol)

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

STEZZA[®] (acetato de nomegestrol e estradiol)

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de

- acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg em embalagem contendo 24 comprimidos revestidos brancos (ativo) e 4 comprimidos revestidos amarelos (placebo) ou 72 comprimidos revestidos brancos (ativo) e 12 comprimidos revestidos amarelos (placebo).

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

STEZZA[®] 2,5 mg + 1,5 mg

Cada comprimido revestido branco contém:

acetato de nomegestrol.....2,5 mg

estradiol (como hemiidratado).....1,5 mg

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, talco, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, álcool polivinílico, dióxido de titânio e macrogol.

Cada comprimido revestido amarelo contém:

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, talco, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Anticoncepção oral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em dois estudos randomizados, abertos, comparativos de eficácia-segurança, mais de 3.200 mulheres, entre 18-50 anos de idade, foram tratadas por até 13 ciclos consecutivos com STEZZA[®] e mais de 1.000 mulheres com drospirenona 3 mg – etinilestradiol 30 mcg (regime de 21/7).

No grupo de STEZZA[®], foi relatado aumento de peso em 8,6% das mulheres (versus 5,7% no grupo comparador); sangramento de privação anormal (predominantemente ausência de sangramento de privação) foi relatado em 10,5% das mulheres (versus 0,5% no grupo comparador); e acne foi relatada em 15,4% das mulheres (versus 7,9% no grupo comparador) (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS"). As avaliações de acne durante o tratamento com STEZZA[®] mostraram que a maioria das mulheres (73,1%) não apresentou alteração no status da acne em comparação com o pré-tratamento, enquanto 16,8% apresentaram melhora da acne e 10,1% apresentaram novos casos ou agravamento da acne. Para o comparador drospirenona 3 mg – etinilestradiol 30 mcg, cuja menor dose tem a indicação para o tratamento da acne, 75,4% das mulheres não apresentaram alteração no status da acne, enquanto 20,4% apresentaram melhora e 4,2% apresentaram agravamento da acne.

No estudo clínico realizado com STEZZA[®] na União Europeia, Ásia e Austrália, foram calculados os seguintes índices de Pearl para a faixa etária de 18-35 anos:

Falha do método: 0,40 (limite superior do intervalo de confiança 95%: 1,03)

Falha do método e da usuária: 0,38 (limite superior do intervalo de confiança 95%: 0,97)

No estudo clínico realizado com STEZZA[®] nos Estados Unidos, Canadá e América Latina, foram calculados os seguintes índices de Pearl para a faixa etária de 18-35 anos:

Falha do método: 1,22 (limite superior do intervalo de confiança 95%: 2,18)

Falha do método e da usuária: 1,16 (limite superior do intervalo de confiança 95%: 2,08)

Em um estudo randomizado, aberto, no qual 32 mulheres foram tratadas por 6 ciclos com STEZZA[®].

Após a descontinuação de STEZZA[®], o retorno da ovulação ocorreu em média 20,8 dias após a última tomada de comprimido, com as ovulações mais precoces detectadas em 16 dias.

O ácido fólico é uma vitamina importante na fase inicial da gravidez. As concentrações séricas de ácido fólico permaneceram inalteradas durante e após o tratamento com STEZZA[®] por 6 ciclos consecutivos em comparação com o basal.

Em um estudo randomizado, aberto, comparativo de 2 anos, mulheres de 21-35 anos de idade, foram tratadas com STEZZA[®] sem efeito clinicamente relevante sobre a densidade mineral óssea.

Um estudo randomizado, aberto, comparativo, multicêntrico foi realizado para determinar os efeitos de STEZZA[®] sobre a hemostasia, lipídios, metabolismo de carboidratos, função adrenal e da tireoide e sobre os androgênios. Sessenta mulheres de 18-50 anos de idade foram tratadas com STEZZA[®] por 6 ciclos consecutivos. Tolerância à glicose e sensibilidade à insulina permaneceram inalteradas e nenhum efeito clinicamente relevante sobre o metabolismo lipídico e sobre a hemostasia foi observado. STEZZA[®] aumentou as proteínas carreadoras TBG e CBG, e induziu um pequeno aumento de SHBG. Os parâmetros androgênicos androstenediona, DHEA-S, testosterona total e livre foram significativamente reduzidos durante o uso de STEZZA[®].

A histologia endometrial foi investigada em um subgrupo de mulheres (n=32) em um estudo clínico após 13 ciclos de tratamento. Não houve qualquer resultado anormal.

População pediátrica

Nenhum dado sobre eficácia e segurança está disponível em adolescentes com menos de 18 anos de idade. Os dados farmacocinéticos disponíveis estão descritos no item "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS".

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: hormônios sexuais e moduladores do sistema genital, progestagênios e estrogênios, combinações fixas, código ATC: G03AA14.

O acetato de nomegestrol é um progestagênio altamente seletivo derivado do hormônio esteroidal natural progesterona. O acetato de nomegestrol possui alta afinidade pelo receptor humano de progesterona e apresenta uma atividade antgonadotrópica, atividade antiestrogênica mediada por receptor de progesterona, atividade antiandrogênica moderada, e não apresenta atividade estrogênica, androgênica, glicocorticoide ou mineralocorticoide.

O estrogênio de STEZZA[®] é o 17 β -estradiol, um estrogênio natural idêntico ao 17 β -estradiol (E2) endógeno humano. Este estrogênio difere do estrogênio etinilestradiol utilizado em outros anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCos) pela ausência do grupo etinil na posição 17-alfa. Durante o uso de STEZZA[®], as concentrações médias de E2 são comparáveis às concentrações de E2 durante a fase folicular inicial e fase lútea tardia do ciclo menstrual (ver item "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética").

O efeito anticoncepcional de STEZZA[®] é baseado na interação de vários fatores, cujos mais importantes são observados como inibição da ovulação e alterações do muco cervical.

Farmacocinética

acetato de nomegestrol (NOMAC)

Absorção: o acetato de nomegestrol administrado por via oral é rapidamente absorvido.

Concentrações plasmáticas máximas de aproximadamente 7 ng/mL são atingidas em 2 h após administração única. A biodisponibilidade absoluta após uma dose única é de 63%. Nenhum efeito clinicamente relevante dos alimentos foi observado sobre a biodisponibilidade do acetato de nomegestrol.

Distribuição: o acetato de nomegestrol se liga amplamente à albumina (97-98%), mas não se liga à globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) ou à globulina de ligação a corticoide (CBG). O volume de distribuição aparente do acetato de nomegestrol no estado de equilíbrio é de 1.645 \pm 576 L.

Biotransformação: o acetato de nomegestrol é metabolizado a diversos metabólitos hidroxilados inativos pelas enzimas hepáticas do citocromo P450, principalmente a CYP3A4 e a CYP3A5 com possível contribuição da CYP2C19 e da CYP2C8. O acetato de nomegestrol e seus metabólitos hidroxilados sofrem amplo metabolismo de fase 2 para formar conjugados glicurônicos e de sulfato. A depuração aparente no estado de equilíbrio é de 26 L/h.

Eliminação: a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é de 46 h (variando de 28-83 h) no estado de equilíbrio. A meia-vida de eliminação dos metabólitos não foi determinada.

O acetato de nomegestrol é excretado pela urina e fezes. Aproximadamente 80% da dose são excretados na urina e fezes dentro de 4 dias. A excreção do acetato de nomegestrol foi quase completa após 10 dias e as quantidades excretadas foram maiores nas fezes do que na urina.

Linearidade: observou-se linearidade de dose na faixa de 0,625-5 mg (determinada em mulheres férteis e pós-menopáusicas).

Condições no estado de equilíbrio: a farmacocinética do acetato de nomegestrol não é influenciada pela SHBG. O estado de equilíbrio é atingido após 5 dias. Concentrações plasmáticas máximas de aproximadamente 12 ng/mL são atingidas 1,5 h após a administração. As concentrações médias plasmáticas de estado de equilíbrio são de 4 ng/mL.

Interações medicamentosas: o acetato de nomegestrol não causa indução ou inibição observável in vitro de qualquer enzima do citocromo P450 e não apresenta interação clinicamente relevante com o transportador P-gp.

estradiol (E2)

Absorção: após administração oral, o estradiol sofre considerável efeito de primeira passagem. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 1%. Nenhum efeito clinicamente relevante da presença de alimentos foi observado sobre a biodisponibilidade do estradiol.

Distribuição: a distribuição de estradiol exógeno e endógeno é similar. Os estrogênios são amplamente distribuídos no organismo e são em geral, encontrados em maiores concentrações nos órgãos-alvo de hormônios sexuais. O estradiol circula no sangue ligado à SHBG (37%) e à albumina (61%), enquanto apenas aproximadamente 1-2% fica livre.

Biotransformação: o estradiol exógeno oral é amplamente metabolizado. O metabolismo do estradiol exógeno e endógeno é similar. O estradiol é rapidamente transformado no intestino e no fígado em vários metabólitos, principalmente em estrona, os quais são subsequentemente conjugados e passam por circulação entero-hepática. Existe um equilíbrio dinâmico entre o estradiol, a estrona e estrona-sulfato devido a várias atividades enzimáticas incluindo estradiol-desidrogenases, sulfotransferases e aril sulfatases. A oxidação da estrona e do estradiol envolve as enzimas do citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extra-hepática), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 e CYP2C9.

Eliminação: o estradiol é rapidamente depurado da circulação. Devido ao metabolismo e à circulação entero-hepática, um grande grupo circulante de sulfatos e glicuronídeos estrogênicos está presente. Isto resulta em uma meia-vida de eliminação corrigida pelo nível basal altamente variável de estradiol, a qual é calculada como sendo de $3,6 \pm 1,5$ h, após administração intravenosa.

Condições no estado de equilíbrio: as concentrações séricas máximas de estradiol são de aproximadamente 90 pg/mL e são atingidas 6 h após a administração. As concentrações séricas médias são de 50 pg/mL e estas concentrações de estradiol correspondem aos de uma fase inicial e tardia de um ciclo menstrual da mulher.

Populações especiais

População pediátrica: a farmacocinética do acetato de nomegestrol (objetivo primário) após uma única administração oral de STEZZA[®] em mulheres saudáveis adultas e adolescentes pós-menarca foi similar. A exposição ao estradiol (objetivo secundário) foi similar em mulheres adolescentes versus adultas durante as primeiras 24 horas, e menor após 24 horas. A relevância clínica deste resultado é desconhecida.

Efeito da insuficiência renal: Não foi realizado estudo para avaliar o efeito da doença renal sobre a farmacocinética de STEZZA[®].

Efeito da insuficiência hepática: Não foi conduzido estudo para avaliar o efeito da doença hepática sobre a farmacocinética de STEZZA[®]. No entanto, os hormônios esteroides podem ser pouco metabolizados em mulheres com insuficiência hepática.

Grupos étnicos: Não foi realizado estudo formal para determinar a farmacocinética em grupos étnicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCos) não devem ser utilizados na presença de qualquer uma das condições listadas abaixo. Como nenhum dado epidemiológico de AHCos contendo 17 β -estradiol ainda está disponível, as contra-indicações para AHCos contendo etinilestradiol são consideradas aplicáveis ao uso de STEZZA[®]. Caso qualquer uma das condições apareça pela primeira vez durante o uso de STEZZA[®], o medicamento deverá ser interrompido imediatamente.

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

- Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer um dos excipientes de STEZZA®.
- Presença ou histórico de trombose venosa (trombose venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presença ou histórico de trombose arterial (p.ex., infarto do miocárdio) ou condições prodrômicas (p.ex., crise isquêmica transitória, angina pectoris).
- Presença ou histórico de acidente vascular cerebral.
- Histórico de enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
- Presença de um fator de risco grave ou de fatores de risco múltiplos para trombose venosa ou arterial (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES") como:
 - diabetes mellitus com sintomas vasculares;
 - hipertensão grave;
 - dislipoproteinemia grave.
- Predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial, como resistência à proteína C (APC) ativada, deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, hiper-homocisteinemia e anticorpos antifosfolipídicos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Pancreatite ou histórico de pancreatite se associado à hipertrigliceridemia grave.
- Presença ou histórico de doença hepática grave enquanto os valores de função hepática não retornarem ao normal.
- Presença ou histórico de tumores hepáticos (benignos ou malignos).
- Presença ou suspeita de malignidades influenciadas por esteroides sexuais (p.ex., de órgãos genitais ou das mamas).
- Gravidez ou suspeita de gravidez.

Gravidez

Este medicamento é contraindicado para uso durante a gravidez ou em caso de suspeita de gravidez (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez e lactação").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se alguma das condições/fatores de risco relacionados a seguir estiver presente, os benefícios do uso de STEZZA® devem ser avaliados contra os possíveis riscos para a mulher individualmente e discutidos com a paciente antes dela decidir iniciar o uso de STEZZA®. Em caso de agravamento, exacerbação ou primeira ocorrência de alguma dessas condições ou fatores de risco, a mulher deve entrar em contato com seu médico. O médico, então, deve decidir se o uso de STEZZA® deve ser descontinuado. Todos os dados apresentados a seguir são baseados nos dados epidemiológicos obtidos com AHCos que contêm etinilestradiol. STEZZA® contém 17β-estradiol. Como nenhum dado epidemiológico está disponível para AHCos que contêm 17β-estradiol, as advertências são consideradas aplicáveis ao uso de STEZZA®.

Distúrbios circulatórios

Todos os dados apresentados a seguir são baseados nos dados epidemiológicos obtidos com AHCos contendo etinilestradiol. STEZZA® contém 17β-estradiol. Como nenhum dado epidemiológico ainda está disponível para AHCos que contenham 17β-estradiol, as advertências são consideradas aplicáveis ao uso de STEZZA®.

- O uso de qualquer AHCos é associado a um aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV) em comparação ao não uso. O risco TEV é maior durante o primeiro ano em que a mulher utiliza um anticoncepcional combinado oral.
- Estudos epidemiológicos demonstraram que a incidência de TEV em mulheres sem fator de risco conhecido para TEV que utilizam anticoncepcionais combinados orais de estrogênio em baixa dose (< 50 mcg de etinilestradiol) varia de aproximadamente 20 a 40 casos por 100.000 mulheres-anos. Isto se compara com 5 a 10 casos por 100.000 mulheres-anos para não-usuárias e 60 casos por 100.000 casos de gravidez. A TEV é fatal em 1-2% dos casos. Não se sabe como STEZZA® influencia este risco em comparação com outros AHCos.

- Estudos epidemiológicos também foram associados ao uso de AHCOs com um maior risco de tromboembolia arterial (infarto do miocárdio, ataque isquêmico transitório).
- 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 trombose venosa ou arterial ou de acidente vascular cerebral podem incluir: dor e/ou inchaço unilateral na perna; dor torácica súbita grave, irradiada ou não para o braço esquerdo; dispneia súbita; início súbito de tosse; cefaleia incomum, grave e prolongada; perda de visão súbita parcial ou completa; diplopia; dificuldade de fala ou afasia; vertigem; colapso com ou sem convulsão focal; fraqueza ou dormência muito acentuada afetando subitamente um dos lados ou uma parte do corpo; distúrbios motores; abdome “agudo”.
- O risco de eventos tromboembólicos venosos aumenta com:
 - aumento da idade;
 - histórico familiar positivo (i.e., 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;
 - imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer cirurgia nas pernas, ou grande trauma. Nessas situações, recomenda-se descontinuar o uso (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos com 4 semanas de antecedência) e não reiniciar o uso antes de duas semanas após completa remobilização. Tratamento antitrombótico deve ser considerado se o uso de AHCO não tiver sido descontinuado com antecedência;
 - obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m²).
- Não existe consenso sobre o possível papel das veias varicosas e da tromboflebite superficial na etiologia da trombose venosa.
- O risco de complicações tromboembólicas arteriais ou de acidente vascular cerebral aumenta com:
 - aumento da idade;
 - tabagismo (com tabagismo intenso e aumento da idade, o risco aumenta mais, especialmente em mulheres acima dos 35 anos de idade). Mulheres com mais de 35 anos de idade devem ser fortemente aconselhadas a não fumar se desejarem utilizar um AHCO;
 - dislipoproteinemia;
 - obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m²);
 - hipertensão;
 - enxaqueca;
 - doença cardíaca valvular;
 - fibrilação atrial;
 - histórico familiar positivo (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.
- Outras condições médicas associadas a eventos adversos circulatórios incluem diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítica urêmica, doença intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.
- O aumento do risco de tromboembolia no puerpério deve ser considerado.
- Um aumento na frequência ou gravidade da enxaqueca durante o uso de AHCO (o qual pode ser prodromico de um evento vascular cerebral) pode ser uma razão para descontinuação imediata do uso de STEZZA[®].

Mulheres que utilizam AHCOs devem ser especificamente indicadas a contatar seus médicos em caso de possíveis sintomas de trombose. Em caso de ocorrência ou suspeita de trombose, o uso de AHCO deve ser descontinuado. Anticoncepção adequada deve ser iniciada devido à teratogenicidade da terapia anticoagulante (cumarinas).

Tumores

Todos os dados apresentados a seguir são baseados em dados epidemiológicos obtidos com AHCOs que contêm etinilestradiol. STEZZA[®] contém o 17β-estradiol. Uma vez que dados epidemiológicos ainda não estão disponíveis para AHCOs que contenham 17β-estradiol, as advertências são consideradas aplicáveis ao uso de STEZZA[®].

- O fator de risco mais importante para câncer de colo de útero é infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV). Estudos epidemiológicos indicaram que o uso prolongado de AHCOs contendo etinilestradiol contribui para esse aumento de risco, mas há incertezas sobre a extensão na qual esse achado é atribuível a outros efeitos, assim como exames mais frequentes do colo do útero e diferença no comportamento sexual incluindo o uso de anticoncepcionais de barreira, ou a uma associação causal.
- Com o uso de AHCOs de doses mais altas (50 mcg de etinilestradiol) o risco de câncer endometrial e de ovário é reduzido. Ainda precisa ser confirmado se isto também se aplica ao AHCOs contendo 17 β -estradiol.
- Uma 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 que estejam utilizando atualmente AHCOs com etinilestradiol. O aumento de risco desaparece gradativamente ao longo de 10 anos após a descontinuação do uso do AHCO. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o maior número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de AHCO é pequeno em relação ao risco global de câncer de mama. O câncer de mama diagnosticado em usuárias de AHCOs tende a ser clinicamente menos avançado do que o diagnosticado em mulheres que nunca os usaram. O padrão observado de aumento do risco 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.
- 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 potencialmente fatal. Portanto, quando ocorrer dor abdominal superior intensa, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres usuárias de AHCOs, a presença de tumor hepático no diagnóstico diferencial deve ser considerada.

Outras condições

Todos os dados apresentados a seguir são baseados nos dados epidemiológicos obtidos com AHCOs que contêm etinilestradiol. STEZZA[®] contém o 17 β -estradiol. Uma vez que dados epidemiológicos ainda não estão disponíveis para AHCOs que contêm 17 β -estradiol, as advertências são consideradas aplicáveis ao uso de STEZZA[®].

- Mulheres portadoras ou com histórico familiar de hipertrigliceridemia apresentam maior risco de pancreatite ao utilizarem AHCOs.
- Embora pequenos aumentos da pressão arterial tenham sido relatados em muitas mulheres usando AHCOs, aumentos clinicamente relevantes são raros. Não foi estabelecida uma relação entre o uso de AHCO e a hipertensão clínica. No entanto, se uma hipertensão sustentada clinicamente significativa se desenvolver durante o uso de um AHCO, é prudente que o médico suspenda o AHCO e trate a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do AHCO pode ser reintroduzido se puderem ser obtidos valores normais de pressão arterial com o tratamento anti-hipertensivo.
Em sete estudos clínicos multicêntricos de até dois anos de duração, não foram observadas alterações clinicamente relevantes de pressão arterial com STEZZA[®].
- A ocorrência ou deterioração das seguintes condições foi relatada tanto na gestação como no uso de AHCO, porém a evidência de uma associação com o uso de AHCO não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítica urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda de audição relacionada à otosclerose.
- Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar sintomas de angioedema.
- Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a 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 uso anterior de esteroides sexuais requer a descontinuação do uso dos AHCOs.
- Embora os AHCOs possam apresentar efeitos sobre a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose, não há evidências da necessidade de alterar o esquema terapêutico em mulheres diabéticas utilizando AHCOs de baixas doses (contendo < 0,05 mg de etinilestradiol). Entretanto, mulheres diabéticas devem ser criteriosamente monitoradas durante o tratamento com AHCOs, especialmente nos primeiros meses de uso. STEZZA[®] não apresentou efeito sobre

a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose em mulheres saudáveis (ver item "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS").

- Agravamento da depressão, doença de Crohn e colite ulcerativa foram associadas ao uso de AHCos.
- Ocasionalmente pode ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com histórico de cloasma gravídico. As mulheres com tendência a apresentar cloasma devem evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem tomando AHCos.
- Pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má-absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Exame/consulta médica

Antes de iniciar ou reinstituir o uso do AHCos, deve-se fazer anamnese completa (incluindo histórico familiar) e deve-se descartar a ocorrência de gravidez. A pressão arterial deve ser medida e, se clinicamente indicado, deve ser realizado exame físico orientado pelas contraindicações (ver item "4. CONTRAINDICAÇÕES") e advertências (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). As mulheres também devem ser orientadas a ler cuidadosamente a bula com as informações para as pacientes e respeitar suas recomendações. A frequência e natureza das avaliações periódicas adicionais devem se basear nas diretrizes práticas estabelecidas e serem adaptadas individualmente. As mulheres devem ser alertadas de que 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, se esquecer de tomar os comprimidos, se apresentar distúrbios gastrointestinais enquanto estiver tomando o comprimido ativo (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR") ou administração concomitante com outros medicamentos (ver item "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

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. A porcentagem de mulheres que tomam STEZZA® e apresentaram sangramento intracíclico após este período de adaptação variou de 15-20%.

Se as irregularidades de sangramento persistirem ou ocorrerem após ciclos previamente regulares, então, causas não-hormonais devem ser consideradas e medidas diagnósticas adequadas são indicadas para se excluir malignidade ou gravidez. Estas medidas podem incluir curetagem.

A duração do sangramento de privação em mulheres que utilizam STEZZA® é de 3-4 dias em média. Também pode acontecer de não haver sangramento de privação em usuárias de STEZZA® sem estas estarem grávidas. Durante os estudos clínicos, a ausência de sangramento de privação variou de 18% a 32% (durante os ciclos 1-12). Nestes casos, a ausência de sangramento de privação não foi associada a uma maior ocorrência de sangramento irregular nos ciclos subsequentes. 4,6 % das mulheres apresentaram ausência de sangramento de privação em cada um dos três primeiros ciclos de uso. Dentro deste subgrupo, a porcentagem de mulheres com ausência de sangramento de privação nos últimos ciclos foi alta, variando de 76% a 87%. Dos 28% das mulheres com ausência de sangramento de privação em pelo menos um ciclo (durante os ciclos 2, 3 ou 4), 51% a 62% destas mulheres também apresentaram ausência de sangramento de privação nos ciclos posteriores.

Se ocorrer ausência de sangramento de privação e STEZZA® tiver sido administrado de acordo com as instruções descritas no item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR", é improvável que a mulher esteja grávida. Se STEZZA® não tiver sido tomado conforme as instruções ou se houver ausência de dois sangramentos de privação consecutivos, a gravidez deve ser descartada antes de continuar com STEZZA®.

População pediátrica

Não se sabe se a quantidade de estradiol no STEZZA® é suficiente para manter concentrações adequadas de estradiol em adolescentes, especialmente para acúmulo de massa óssea.

Gravidez e lactação

STEZZA® não é indicado durante a gravidez.

Se ocorrer gravidez enquanto estiver tomando STEZZA®, deve-se interromper a sua tomada. A maioria dos estudos epidemiológicos não revelou aumento do risco de defeitos congênitos em bebês

de mulheres que utilizaram AHCOs contendo etinilestradiol antes da gravidez, nem um efeito teratogênico quando os AHCOs contendo etinilestradiol foram tomados inadvertidamente durante o início da gravidez.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Dados clínicos sobre um número limitado de casos de gravidez exposta não indicam efeito adverso de STEZZA[®] sobre o feto ou neonato. Nos estudos em animais, foi observada toxicidade reprodutiva com a combinação de acetato de nomegestrol/estradiol.

A lactação pode ser influenciada pelos AHCOs na medida em que podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Portanto, o uso de AHCOs não deve ser recomendado até que a lactante tenha desmamado completamente seu bebê e um método anticoncepcional alternativo deve ser proposto a mulheres que desejem amamentar. Pequenas quantidades de esteroides anticoncepcionais e/ou seus metabólitos podem ser excretados com o leite, mas não há evidências de que isto afete de forma adversa a saúde do lactente.

Fertilidade

STEZZA[®] é indicado para prevenção da gravidez. Para informações sobre o retorno da fertilidade, ver item "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS".

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Nenhum estudo sobre os efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas foi realizado com STEZZA[®]. No entanto, nenhum efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas foi observado em usuárias de AHCOs.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Influência de outros medicamentos sobre STEZZA[®]

Interações entre anticoncepcionais orais e medicamentos indutores enzimáticos podem causar sangramento inesperado e falha anticonceptiva.

Exemplos de substâncias ativas que induzem enzimas hepáticas e, assim, resultam em aumento da depuração dos hormônios sexuais são: fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentana, carbamazepina, rifampicina e medicamentos ou preparações à base de plantas contendo erva de São João, e, em menor extensão, oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina. Também inibidores da protease HIV com um potencial indutor (por exemplo, ritonavir e nelfinavir) e inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (p.ex., nevirapina e efavirenz), pode afetar o metabolismo hepático.

Com substâncias indutoras de enzimas hepáticas, um método de barreira deve ser utilizado durante o tempo de administração concomitante do medicamento e nos 28 dias após a sua descontinuação. Em caso de tratamento prolongado com substâncias indutoras de enzimas hepáticas, outro método anticoncepcional deve ser considerado.

Estudos de interação medicamentosa não foram realizados com STEZZA[®], mas dois estudos com rifampicina e cetoconazol, respectivamente, foram realizados com doses mais elevadas de combinação de acetato nomegestrol-estradiol (acetato de nomegestrol 3,75 mg + 1,5 mg de estradiol) em mulheres na pós-menopausa. O uso concomitante de rifampicina diminui a AUC_{0-∞} de acetato de nomegestrol em 95% e aumenta a AUC_{0-túltimo} de estradiol em 25%. O uso concomitante de cetoconazol (dose única de 200 mg) não modifica o metabolismo do estradiol, enquanto foram observados aumentos de concentração de pico (85%) e de AUC_{0-∞} (115%) de acetato de nomegestrol, os quais não tiveram relevância clínica. Conclusões similares são esperadas em mulheres em idade fértil.

Influência de STEZZA[®] sobre outros medicamentos

Os anticoncepcionais orais podem afetar o metabolismo de outros medicamentos. Deve-se dar atenção especial para a interação com a lamotrigina.

Exames laboratoriais

O uso de AHCOs pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos hepáticos, da tireoide, adrenais e renais, concentrações plasmáticas de proteínas (carreadoras), p.ex., globulina de ligação a frações de corticosteroide e de lipídeos/lipoproteínas, parâmetros de metabolismo de carboidratos, e parâmetros de coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro da faixa laboratorial normal.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO



Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 36 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Aspecto dos comprimidos revestidos de STEZZA®

Os comprimidos ativos são brancos, redondos com 5,5 mm de diâmetro. Os comprimidos são codificados com 'ne' em ambos os lados.

Os comprimidos de placebo são amarelos, redondos com 5,5 mm de diâmetro. Os comprimidos são codificados com 'p' em ambos os lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Deve-se tomar um comprimido diariamente por 28 dias consecutivos. Cada cartela começa com 24 comprimidos brancos ativos seguidos de 4 comprimidos amarelos de placebo. Uma cartela subsequente é iniciada imediatamente após o término da embalagem anterior, sem interrupção na ingestão diária de comprimidos e independentemente da presença ou ausência de sangramento de privação. O sangramento de privação em geral começa no dia 2-3 após a ingestão do último comprimido branco e pode ser que não termine antes que a próxima cartela seja iniciada (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Controle do ciclo").

Populações especiais

Insuficiência renal: Embora dados de pacientes com insuficiência renal não estejam disponíveis, é improvável que a insuficiência renal afete a eliminação do acetato de nomegestrol e do estradiol.

Insuficiência hepática: Não foram realizados estudos clínicos em pacientes com insuficiência hepática. Como o metabolismo de hormônios esteroides pode ser comprometido em pacientes com doença hepática grave, o uso de STEZZA® por estas mulheres não é indicado se os valores de função hepática não tiverem voltado ao normal (ver item "4. CONTRAINDICAÇÕES").

Como tomar STEZZA®

Os comprimidos devem ser tomados todos os dias aproximadamente no mesmo horário independentemente das refeições. Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido se necessário, e na ordem estabelecida na cartela. São fornecidos adesivos marcados com os 7 dias da semana. A mulher deve escolher o adesivo que começa com o dia em que ela começa a tomar os comprimidos e colá-lo na cartela.

Como começar a tomar STEZZA®

Sem ter utilizado anticoncepcional hormonal (no mês anterior)

Deve-se começar a tomar os comprimidos no primeiro dia do ciclo natural da mulher (ou seja, o primeiro dia de menstruação). Fazendo assim, nenhuma medida anticonceptiva adicional é necessária. Pode-se começar nos dias 2-5, mas durante a primeira cartela de comprimidos um método de barreira deve ser utilizado até que a mulher tenha completado 7 dias de tomada de comprimido branco sem interrupção (veja Figura 1).

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

A mulher deve iniciar STEZZA® de preferência no dia seguinte ao da administração do último comprimido ativo (o último comprimido que contém as substâncias ativas) do AHCO utilizado anteriormente, mas no mais tardar, no dia seguinte ao do intervalo habitual sem tratamento ou do comprimido placebo do seu tratamento anterior com AHCO. No caso de anel vaginal ou adesivo transdérmico, a mulher deve iniciar o uso de STEZZA® de preferência no dia da retirada do anel ou do adesivo, mas no mais tardar no dia em que a aplicação seguinte deveria ser realizada.

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

A troca da minipílula pode ser feita em qualquer dia e STEZZA® deve ser iniciado no dia seguinte. Implante ou SIU podem ser retirados em qualquer dia e a troca por STEZZA® deve ser feita no dia da retirada dos mesmos. No caso de medicamento injetável, deve-se iniciar o uso de STEZZA® no dia em que seria administrada a próxima injeção.

Em todos esses casos, a mulher deve ser aconselhada de que é necessária a utilização de um método anticonceptivo adicional de barreira até que tenha completado 7 dias de tratamento ininterrupto com o comprimido branco ativo.

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

A mulher deve ser orientada a iniciar entre os dias 21 e 28 após o parto ou aborto no segundo trimestre de gestação. Quando iniciar depois desse período, a mulher deve ser orientada a utilizar um método anticoncepcional adicional de barreira durante os primeiros 7 dias de tratamento ininterrupto com o comprimido branco ativo. No entanto, se a mulher já tiver mantido alguma relação sexual antes de iniciar o tratamento, deve-se eliminar 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.

Para lactantes ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez e lactação".

Conduta se a mulher se esquecer de tomar o comprimido

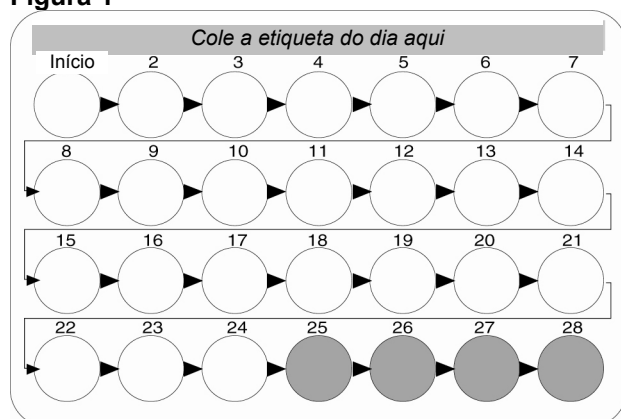
As orientações a seguir devem ser seguidas apenas se a mulher tiver se esquecido de tomar os comprimidos brancos ativos:

Se a mulher estiver **menos de 12 horas atrasada** para tomar qualquer comprimido ativo, a proteção anticonceptiva não é reduzida. A mulher deve tomar o comprimido assim que se lembrar e os próximos devem ser tomados no horário habitual.

Caso a mulher esteja **atrasada mais de 12 horas** para tomar qualquer comprimido ativo, a proteção anticonceptiva pode ficar reduzida. A conduta em caso de esquecimento pode ser orientada pelas seguintes duas normas básicas:

- 7 dias de administração ininterrupta dos "comprimidos brancos ativos" são necessários para se obter supressão adequada do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano.
- Quanto mais "comprimidos brancos ativos" forem esquecidos de tomar e quanto mais próximo isso ocorrer dos 4 comprimidos amarelos de placebo, maior o risco de uma gravidez.

Figura 1



Conduta se a mulher esqueceu de tomar o comprimido

Esquecimento de tomada de um comprimido branco ativo

A proteção anticonceptiva não fica reduzida. A mulher deve tomar o último comprimido branco esquecido assim que se 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. Não é necessário utilizar proteção anticonceptiva adicional.

Esquecimento da tomada de dois ou mais comprimidos brancos ativos



Se a mulher se esquecer de tomar dois ou mais comprimidos brancos e subsequentemente não apresentar sangramento de privação enquanto estiver tomando os comprimidos amarelos de placebo, a possibilidade de uma gravidez deve ser considerada (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Controle do ciclo").

As seguintes recomendações são fornecidas para caso de esquecimentos ocorridos entre:

Dias 1-7

A mulher deve tomar o comprimido branco esquecido assim que se 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, um método de barreira deve ser utilizado até que ela tenha completado 7 dias de tratamento ininterrupto com o comprimido branco ativo. Se a mulher tiver mantido relação sexual nos 7 dias anteriores, a possibilidade de gravidez deve ser considerada.

Dias 8-17

A mulher deve tomar o último comprimido branco esquecido assim que se lembrar, mesmo se isso significar a tomada de dois comprimidos ao mesmo tempo. Ela deve, então, continuar tomando os comprimidos seguintes no horário habitual. Um método de barreira deve ser utilizado até que ela tenha completado 7 dias de tratamento ininterruptos com o comprimido branco ativo.

Dias 18-24

O risco de confiabilidade reduzida é alto por causa da proximidade ao intervalo com comprimidos amarelos de placebo. Entretanto, ajustando o esquema de tomada dos comprimidos, a proteção anticonceptiva reduzida ainda pode ser evitada. A mulher deve tomar o último comprimido branco esquecido assim que se lembrar, mesmo se isso significar a tomada de dois comprimidos ao mesmo tempo. Ela nunca deve tomar mais do que dois comprimidos brancos ao mesmo tempo. Um método de barreira deve ser utilizado até que ela tenha completado 7 dias de tratamento ininterrupto com o comprimido branco ativo. Assim sendo, a próxima cartela deve ser iniciada no dia após os comprimidos brancos da cartela atual terem acabado, ou seja, nenhum comprimido amarelo de placebo deve ser tomado. É improvável que a mulher apresente um sangramento de privação até que ela tome os comprimidos amarelos da segunda cartela, porém ela pode apresentar sangramento inesperado ou spotting enquanto estiver tomando os comprimidos brancos.

Atenção: se a mulher não tiver certeza do número ou cor dos comprimidos esquecidos e qual orientação seguir, um método de barreira deve ser utilizado até que ela tenha completado 7 dias de tratamento ininterrupto com o comprimido branco ativo.

Esquecimento de tomada dos comprimidos amarelos de placebo

A proteção anticonceptiva não fica reduzida. Os comprimidos amarelos da última (4^a) fileira da cartela podem ser desconsiderados. No entanto, os comprimidos esquecidos devem ser descartados para evitar o prolongamento não-intencional da fase de comprimidos placebo.

Conduta em caso de distúrbios gastrintestinais

Em caso de distúrbios gastrintestinais graves (p.ex., vômitos e diarreia), a absorção das substâncias ativas pode não ter sido completa e devem ser adotadas medidas anticonceptivas adicionais.

Se ocorrer vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão do comprimido branco, o comprimido deve ser considerado como esquecido. No caso de um comprimido branco esquecido a proteção anticonceptiva não fica reduzida. Se ocorrer novo episódio de vômito no(s) próximo(s) dia(s) deve-se seguir a recomendação fornecida para esquecimento de dois ou mais comprimidos brancos ativos descrita anteriormente. Se a mulher não quiser alterar seu esquema atual de administração, ela precisa tomar comprimidos brancos adicionais de outra cartela.

Conduta para alterar ou atrasar a menstruação

Para atrasar a menstruação, a mulher deve continuar o tratamento com os comprimidos brancos da sua próxima cartela de STEZZA[®] sem tomar os comprimidos amarelos de placebo da cartela atual. A mulher pode continuar com essa segunda cartela durante o tempo que quiser, até o final dos comprimidos brancos ativos da segunda cartela. O uso regular de STEZZA[®] é, então, retomado após os comprimidos amarelos de placebo da segunda cartela tiverem sido tomados. Durante a extensão, a mulher pode apresentar sangramento inesperado ou spotting.

Para mudar a menstruação para outro dia da semana, diferente daquele a que está acostumada, a mulher pode ser orientada a encurtar a próxima fase de comprimido amarelo de placebo por no máximo quatro dias. Quanto mais curto o intervalo, maior o risco de não apresentar sangramento de privação e apresentar sangramento inesperado e spotting durante o uso da cartela seguinte (do mesmo modo como se ela atrasar a menstruação).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Sete estudos clínicos multicêntricos de até dois anos de duração foram utilizados para avaliar a segurança de STEZZA®. No total, 3.490 mulheres de 18 a 50 anos de idade foram admitidas e completaram 35.028 ciclos.

Resumo das reações adversas

As reações adversas possivelmente relacionadas que foram relatadas por usuárias de STEZZA® são listadas a seguir.

Muito comum ($\geq 1/10$)

- acne, incluindo acne cística, acne oleosa
- sangramento de privação anormal incluindo menstruação irregular, menstruação atrasada, polimenorreia

Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

- diminuição da libido, perda da libido
- depressão/humor deprimido incluindo depressão maior, depressão pós-parto, sintoma depressivo, diminuição do interesse, choro
- humor alterado incluindo oscilações de humor, distúrbio emocional, raiva, apatia, indiferença, sofrimento emocional, instabilidade emocional, transtorno afetivo
- cefaleia incluindo cefaleia tensional, cefaleia sinusal
- enxaqueca, enxaqueca com aura
- náusea
- metrorragia incluindo menometrorragia, hemorragia vaginal
- menorragia
- dor/desconforto/sensibilidade nas mamas
- dor pélvica, desconforto pélvico
- aumento de peso, aumento do índice de massa corporal

Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

- aumento de apetite, desejo por alimentos
- retenção hídrica
- fogacho
- distensão abdominal, flatulência
- hiperidrose, sudorese noturna
- alopecia, alopecia androgenética
- prurido, prurido alérgico
- pele seca
- seborreia
- sensação de peso
- hipomenorreia, oligomenorreia
- inchaço/aumento da mama, edema da mama, ingurgitamento da mama
- galactorreia (secreção mamária)
- espasmo uterino
- síndrome pré-menstrual
- massa na mama
- dispareunia
- ressecamento vulvovaginal, lubrificação inadequada
- irritabilidade
- edema (incluindo edema periférico, generalizado e localizado)
- aumento de enzimas hepáticas (incluindo aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama-glutamilttransferase, teste de função hepática anormal, aumento da bilirrubina sanguínea, aumento da lactato desidrogenase sanguínea, enzimas hepáticas anormais, aumento das transaminases)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

- diminuição do apetite
- aumento da libido



- distúrbio de atenção
- intolerância à lente de contato/olho ressecado
- boca seca
- cloasma
- hipertricose
- odor vaginal
- desconforto/dor vulvovaginal
- fome

Na lista anteriormente apresentada, o termo MedDRA mais apropriado (versão 13.0) é listado para descrever uma certa reação adversa. A acne foi um evento solicitado em vez de ter sido relatado espontaneamente, sendo determinada em todas as visitas de estudo.

Adicionalmente às reações adversas mencionadas anteriormente, tem sido relatadas reações de hipersensibilidade em usuárias de STEZZA® (frequência desconhecida).

Descrição de reações adversas selecionadas

Foram relatadas diversas reações adversas em mulheres que utilizam anticoncepcionais orais combinados contendo etinilestradiol, os quais são discutidos em mais detalhes no item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES".

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo 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

Doses múltiplas até cinco vezes a dose diária de STEZZA® e doses únicas até 40 vezes a dose diária de acetato de nomegestrol foram utilizadas em mulheres sem problema de segurança. Com base na experiência geral com anticoncepcionais orais combinados, os sintomas que podem ocorrer são: náusea, vômitos e, em meninas jovens, discreto sangramento vaginal. Não existem antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0186

Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

MSD On line 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

Fabricado e embalado por:

Organon Ireland Ltd.

Drynam Road, Swords, Co. Dublin - Irlanda

® Marca registrada de Laboratoire Theramex

RA 0601 OS S5 (REF 1.4)

STEZZA_BU 05_VPS



Venda sob prescrição médica





Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-----	-----	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	22/12/2011	1015782/11-4	1460 – MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País	31/03/2014	Todos (bula inicial)	VP e VPS	28 e 84 comprimidos