

# **BELARA<sup>®</sup>**

Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

2 mg acetato de clormadinona + 0,03 mg etinilestradiol

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Belara®** comprimidos revestidos  
acetato de clormadinona e etinilestradiol

## APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 2 mg de acetato de clormadinona e 0,03 mg de etinilestradiol em embalagem contendo 1 cartela com 21 comprimidos.

## USO ORAL

## USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 2 mg de acetato de clormadinona e 0,03 mg de etinilestradiol.

Excipientes: amido, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, macrogol 6000, óxido de ferro vermelho, povidona, propilenoglicol, talco.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

## INDICAÇÕES

**Belara®** é indicado como contraceptivo (anticoncepcional hormonal oral combinado).

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos estudos clínicos nos quais a administração do **Belara®** foi testada por até 2 anos em 1.655 mulheres e mais de 22.000 ciclos de menstruação, ocorreram 12 casos de gravidez. Em 7 mulheres, erros de administração, doenças concomitantes que causam náusea ou vômitos ou administração concomitante de medicamentos conhecidos por reduzir o efeito contraceptivo dos contraceptivos hormonais estavam presentes no período de concepção.

Índice de Pearl	Número de casos de gravidez	Índice de Pearl	Intervalo de confiança de 95%
Uso típico	12	0,698	[0,389; 1,183]
Uso perfeito	5	0,291	[0,115; 0,650]

## Dados atualizados de experiência pós-comercialização

### Sintomas Relacionados ao Ciclo

Sintomas relacionados ao ciclo durante o uso de contraceptivos hormonais constituem uma das principais causas de descontinuação. Um estudo prospectivo observacional de **Belara®** mostrou a variação destes sintomas em 20.897 pacientes, das quais 16.781 trocaram de outro contraceptivo hormonal oral<sup>1</sup>. A prevalência de cefaleia de intensidade moderada a grave com regime contraceptivo prévio foi de 15,8% (n=2.658), reduzindo para 2,9% (n=493) no 4º ciclo de uso de **Belara®**. Observou-se semelhante redução em outros sintomas relacionados ao ciclo de intensidade moderada a grave antes e após 4 ciclos com uso de **Belara®**: tensão mamária de 15,1% (n=2.528) para 3,0% (n=502); humor depressivo 7,4% (n=1.236) para 1,4% (n=236); e fadiga 6,1% (n=1.030) para 1,2% (n=208).

Outro estudo aberto não controlado<sup>2</sup> evidenciou redução de vários sintomas relacionados ao ciclo ao longo de até 45 ciclos, em 781 usuárias.

### Dismenorreia

Durante os estudos de **Belara®** observou-se efeito positivo em usuárias com dismenorreia. Dentre as usuárias que apresentavam dismenorreia nos dois a três ciclos prévios ao uso de **Belara®** observou-se ausência de sintomas em taxas superiores a 60% ao longo de 41,63 e 124 ciclos. Em um dos estudos<sup>1</sup>, com 20.897 pacientes, 4.230 relataram dismenorreia ocasional e 1.939 pacientes relataram dismenorreia frequente. Destas pacientes que relataram dismenorreia, 61,1% não apresentavam quaisquer sintomas

após 4 ciclos em uso de **Belara®**. No subgrupo de pacientes que relataram dismenorreia frequente somente 5,4% referiam ausência de mudança de sintomas<sup>1</sup>.

### Alteração de libido

Em estudo clínico randomizado aberto prospectivo<sup>5</sup> comparando **Belara®** com outro contraceptivo oral antiandrogênico durante 6 ciclos, foi utilizado um breve questionário de autoadministração sobre a função sexual, avaliando entre outros o interesse e satisfação sexual. Foi observada redução significativa de número de pacientes apresentando baixo interesse sexual ao final dos 6 ciclos no grupo recebendo **Belara®**. Houve aumento da satisfação sexual em ambos os grupos, sendo que este aumento foi significativamente maior no grupo recebendo **Belara®** ( $p < 0,001$ )<sup>5</sup>.

Em estudo observacional prospectivo<sup>1</sup> com 20.897 mulheres recebendo **Belara®** por 4 ciclos, apesar do efeito antiandrogênico do acetato de clormadinona, observou-se alteração da libido em somente 0,1% das usuárias<sup>1</sup>.

### Peso e Perfil Metabólico

Estudo observacional prospectivo<sup>1</sup> com 20.897 mulheres recebendo **Belara®** evidenciou manutenção do peso comparando início e após 4 ciclos de uso, com peso médio de 63,1kg entre todas as usuárias.

A ação de **Belara®** no metabolismo dos carboidratos não evidenciou risco no aumento da intolerância à glicose após 6 ciclos, analisado por dois estudos prospectivos randomizados comparativos duplo-cego<sup>6,7</sup>.

Após 6 ciclos com **Belara®** observou-se manutenção dos níveis de colesterol total, aumento dos triglicérides e HDL-colesterol, enquanto que houve uma redução do LDL-colesterol resultando em uma favorável relação LDL/HDL colesterol<sup>6</sup>.

### Referências

1. Schramm G, Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study. *Contraception* 2007; 76: 84-90.
2. Zahrádník HP, Beck AH. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) - an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study. *Contraception* 2008; 77: 337-43.
3. Schramm G, Steffens D. Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2mg/ethinylestradiol 0.03mg (**Belara®**) Results of a post-marketing surveillance Study. *Clin Drug Invest* 2002; 22: 221-31.
4. Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive **Belara®**: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception* 2003; 67: 305-12.
5. Sabatini R, Orsini G, Cagiano R, Loverro G. Noncontraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. *Contraception* 2007; 76: 342-347.
6. Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A, Zanin R, Volpe A. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: a randomized trial. *Contraception* 2009; 79:111-6.
7. Winkler UH, Sudik R. The effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg of ethinyl estradiol and either 2 mg of chlormadinone acetate or 0.15 mg of desogestrel on lipid, hormone and metabolic parameters. *Contraception* 2009; 79:15-23.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: progestagênios e estrogênios, combinações fixas. A ingestão contínua do **Belara®** por 21 dias inibe a secreção hipofisária de FSH e LH e, portanto, a ovulação. O endométrio se prolifera e sofre uma transformação secretória. A consistência do muco cervical é alterada. Isso previne a migração de espermatozoides pelo canal cervical e altera a motilidade dos espermatozoides. A menor dose diária do acetato de clormadinona para inibição completa da ovulação é de 1,7 mg. A dose para transformação endometrial completa é de 25 mg por ciclo. O acetato de clormadinona é um progestagênio antiandrogênico. Apresenta alta afinidade para o receptor de progesterona, baixa afinidade para o receptor glucocorticoide e nenhuma afinidade para o receptor mineralocorticoide. Seu efeito antiandrogênico baseia-se em alguns mecanismos. O primeiro é impedir a internalização dos androgênios pela membrana

celular. O segundo é ação nos receptores nucleares de androgênios, deslocando os hormônios e seus receptores e realizando o fenômeno de “*down regulation*” nestes receptores. Terceiro, o acetato de clormadinona bloqueia parcialmente a ação da enzima 5 alfa redutase, impedindo a conversão dos androgênios em formas biologicamente mais potentes. O quarto mecanismo é a supressão de produção de gonadotrofinas inibindo a secreção de androgênios nos ovários e glândulas supra-renais. Mais ainda, a presença de etinilestradiol leva ao aumento na produção de enzimas carreadoras de hormônios sexuais (SHBG), diminuindo os níveis circulantes de testosterona livre. Durante os estudos de tolerabilidade e eficácia, o efeito positivo conhecido do acetato de clormadinona sobre as alterações cutâneas androgênicas como acne e seborreia foi observado.

### **Propriedades farmacocinéticas**

#### **Acetato de clormadinona (CMA)**

##### **Absorção**

Com a administração oral, o CMA é rápida e quase que completamente absorvido. A biodisponibilidade sistêmica do CMA é elevada uma vez que esse fármaco não está sujeito a metabolismo de primeira passagem. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas após 1-2 horas.

##### **Distribuição**

A ligação do CMA às proteínas plasmáticas humanas, principalmente à albumina, é de mais de 95%. O CMA não apresenta afinidade de ligação por SHBG ou CBG. O CMA é armazenado principalmente no tecido adiposo.

##### **Metabolismo**

Vários processos de redução e oxidação e conjugação aos glucuronídeos e sulfatos resultam em uma variedade de metabólitos. Os principais metabólitos no plasma humano são 3-alfa e 3-beta-hidróxi-CMA com meia-vidas biológicas que não diferem essencialmente da meia-vida do CMA não metabolizado. Os metabólitos 3-hidróxi mostram atividade antiandrogênica semelhante ao do próprio CMA. Na urina, os metabólitos aparecem principalmente como conjugados. Após a clivagem enzimática, o principal metabólito é o 2-alfa-hidróxi-CMA, além dos metabólitos 3-hidróxi e di-hidróxi.

##### **Eliminação**

O CMA é eliminado do plasma com meia-vida média de cerca de 34 horas (após uma dose única) e cerca de 36-39 horas (após doses múltiplas). Após a administração oral, o CMA e seus metabólitos são excretados tanto pelos rins como nas fezes em quantidades aproximadamente iguais.

#### **Etinilestradiol (EE)**

##### **Absorção**

O EE é rápido e quase completamente absorvido após a administração oral e as concentrações plasmáticas máximas médias são atingidas após 1,5 horas. Em decorrência da conjugação pré-sistêmica e do metabolismo de primeira passagem no fígado, a biodisponibilidade absoluta é de apenas aproximadamente 40% e está sujeita a uma variação interindividual considerável (20-65%).

##### **Distribuição**

As concentrações plasmáticas do EE relatadas na literatura variam consideravelmente.

Aproximadamente 98% do EE se encontra ligado às proteínas plasmáticas, quase que exclusivamente à albumina.

##### **Metabolismo**

Da mesma forma que os estrogênios naturais, o EE é biotransformado por hidroxilação (mediada pelo citocromo P-450) no anel aromático. O principal metabólito é o 2-hidróxi-EE, que é metabolizado a outros metabólitos e conjugados. O EE sofre conjugação pré-sistêmica tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado. Na urina, são encontrados principalmente glucuronídeos e, na bile e no plasma, principalmente sulfatos.

##### **Eliminação**

A meia-vida plasmática média do EE é de aproximadamente 12-14 horas. O EE é excretado pelos rins e nas fezes na proporção de 2:3. O sulfato de EE excretado na bile após a hidrólise por bactérias intestinais está sujeito à circulação entero-hepática.

### **Dados de Segurança Pré-Clínica**

A toxicidade aguda dos estrogênios é baixa. Devido às diferenças pronunciadas entre as espécies animais experimentais e em relação aos humanos, os resultados dos estudos animais com estrogênios apresentam

apenas valor preditivo limitado para os humanos. O etinilestradiol, um estrogênio sintético frequentemente usado nos contraceptivos orais, tem efeito embrioletal nos animais de laboratório mesmo em doses relativamente baixas; foram observadas anomalias do trato urogenital e feminização dos fetos masculinos. Esses efeitos são considerados específicos da espécie.

O acetato de clormadinona apresentou efeitos embrioletais em coelhos, ratos e camundongos. Além disso, foi observada teratogenicidade nas doses embriotóxicas em coelhos e, já na dose mais baixa testada (1 mg/kg/dia), em camundongos. A importância desses achados para a administração em humanos não está clara.

Os dados pré-clínicos dos estudos convencionais de toxicidade crônica, genotoxicidade e potencial carcinogênico não demonstraram riscos especiais para humanos além dos já descritos em bula.

## CONTRAINDICAÇÕES

Os contraceptivos orais combinados (COC) não devem ser tomados no caso das doenças descritas a seguir. O **Belara®** deve ser imediatamente descontinuado se uma dessas condições ocorrerem durante a administração:

- Presença de risco de tromboembolismo venoso (TEV):
  - tromboembolismo venoso – TEV atual (com anticoagulante) ou história de (ex. trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar).
  - Predisposição hereditária ou adquirida conhecida para tromboembolismo venoso, tais como resistência à proteína C ativada – incluindo fator V de Leiden, deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S.
  - Cirurgia de grande porte com imobilização prolongada.
  - Alto risco de tromboembolismo venoso devido à presença de múltiplos fatores de risco.
- Presença de risco de tromboembolismo arterial (TEA):
  - tromboembolismo arterial – tromboembolismo arterial atual ou história de tromboembolismo arterial (ex. infarto do miocárdio) ou condição prodrômica (ex. angina pectoris).
  - doença cerebrovascular – acidente vascular cerebral (AVC) atual, história de AVC ou condição prodrômica (ex. ataque isquêmico transitório).
  - predisposição hereditária ou adquirida conhecida para tromboembolismo arterial, tais como hiperhomocisteinemia e síndrome de anticorpos antifosfolípidos (SAF) anticorpos antifosfolípido (anticorpos anticardiolipina ; lúpus anticoagulante).
  - história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
  - alto risco de tromboembolismo arterial devido a fatores de risco múltiplos ou à presença de um fator de risco grave tais como:
    - diabetes mellitus com alterações vasculares
    - hipertensão grave
    - dislipoproteinemia grave
- diabetes mellitus não controlado;
- hipertensão arterial não controlada ou aumento significativo da pressão arterial (valores constantemente acima de 140/90 mmHg);
- hepatite, icterícia, distúrbios da função hepática até os valores da função hepática retornarem ao normal;
- prurido generalizado, colestase, em particular durante uma gravidez prévia ou terapia estrogênica;
- Síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, distúrbios do fluxo biliar;
- história pregressa ou atual de tumores hepáticos;
- dor epigástrica intensa, aumento do fígado ou sintomas de hemorragia intra-abdominal;
- primeira ocorrência ou recorrência de porfiria (todas as três formas, em particular a porfiria adquirida);
- presença ou história de tumores malignos sensíveis a hormônio, por exemplo, da mama ou do útero;
- distúrbios graves do metabolismo lipídico;
- pancreatite ou história dessa condição, se associada à hipertrigliceridemia grave;
- sintomas de primeira vez de cefaleia de enxaqueca ou ocorrência mais frequente de cefaleia incomumente intensa;
- história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais (enxaqueca com aura);
- distúrbios sensoriais agudos, por exemplo, distúrbios visuais ou auditivos;
- transtornos motores (particularmente pareses);
- aumento das convulsões epiléticas;

- depressão grave;
- otosclerose que piorou durante gravidezes anteriores;
- amenorreia inexplicada;
- hiperplasia endometrial;
- sangramento genital inexplicado;
- hipersensibilidade a acetato de clormadinona, etinilestradiol ou qualquer dos excipientes.

Um fator de risco grave ou fatores de risco múltiplos para trombose venosa ou arterial podem constituir uma contraindicação.

## ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A decisão de prescrever **Belara**<sup>®</sup> deve levar em consideração os fatores de risco atuais individuais da paciente, particularmente aqueles para tromboembolismo venoso, e como este risco com **Belara**<sup>®</sup> é comparável com outros contraceptivos orais combinados (ver CONTRAINDICAÇÕES e Precauções).

### Advertências

O tabagismo aumenta o risco de efeitos colaterais cardiovasculares graves do contraceptivo oral combinado (COC). Esse risco aumenta com o aumento da idade e o consumo de cigarros e é muito pronunciado em mulheres acima dos 35 anos. As mulheres acima dos 35 anos fumantes devem utilizar outros métodos contraceptivos.

A administração de COC está associada a risco aumentado de várias doenças graves, como infarto do miocárdio, tromboembolismo, AVC ou neoplasias hepáticas. Outros fatores de risco como hipertensão, hiperlipidemia, obesidade e diabetes aumentam consideravelmente o risco de morbi-mortalidade.

Na presença de um dos fatores de risco/doenças mencionados a seguir, a vantagem da administração do **Belara**<sup>®</sup> deve ser ponderada em relação aos riscos e eles devem ser discutidos com a mulher antes de ela começar a tomar os comprimidos revestidos. Se essas doenças ou fatores de risco se desenvolverem ou piorarem durante a administração, a usuária deve consultar o seu médico. O médico deve então decidir se o tratamento deve ser descontinuado.

### Tromboembolismo e Outras Doenças Vasculares

Os resultados dos estudos epidemiológicos mostram que existe uma relação entre a administração de contraceptivos orais e o risco aumentado de doenças tromboembólicas venosas ou arteriais, por exemplo, infarto do miocárdio, apoplexia, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Esses eventos são raros. Evento extremamente raro, foi reportada trombose em outros vasos sanguíneos em usuárias de COC, como veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais ou retiniais.

### Risco de tromboembolismo venoso (TEV)

O uso de contraceptivos orais combinados (COC) aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TEV) em comparação ao não uso. **Produtos que contêm levonorgestrel, norgestimato ou noretisterona são associados com os riscos mais baixos de TEV. Não se sabe como o risco com etinilestradiol 0,03 mg e acetato de clormadinona 2 mg se compara com esses produtos de risco mais baixo. A decisão para usar qualquer produto além daqueles conhecidos de risco mais baixo de TEV deve ser tomada somente após uma discussão com a mulher para assegurar que ela entende o risco de TEV com COCs, como seus fatores de risco atuais influenciam este risco e que o risco de TEV dela é maior no primeiro ano de uso. Há também alguma evidência que o risco é aumentado quando o COC é reiniciado após uma pausa de uso de 4 semanas ou mais.**

Em mulheres que não usam um COC e não estão grávidas, cerca de 2 em cada 10.000 poderão desenvolver um episódio TEV ao longo do período de um ano. Entretanto, em qualquer mulher individualmente o risco pode ser bem maior, dependendo de seus fatores de risco subjacentes (ver abaixo).

Estudos epidemiológicos em usuárias de contraceptivos hormonais combinados de baixa dose (< 50 mcg de etinilestradiol) observaram que 6 a 12 em cada 10.000 mulheres, poderão desenvolver TEV no período de um ano.

Cerca de 6 em cada 10.000 mulheres que usam um COC contendo levonorgestrel, poderão desenvolver um episódio de TEV em um ano.

Não se sabe ainda como o risco de COCs contendo clormadinona se compara com o risco com COCs contendo levonorgestrel.

O número de episódios de TEV por ano, em usuárias de COCs de baixa dose, é menor que o número esperado em mulheres durante a gravidez ou no período pós-parto.

TEV pode ser fatal em 1-2% dos casos<sup>1</sup> Ponto do meio da faixa de 5-7 por 10.000 mulheres/ano, baseado em um risco relativo para COC contendo levonorgestrel versus não uso de aproximadamente 2,3 a 3,6.

#### Fatores de risco para TEV

O risco para complicações do tromboembolismo venosos em usuárias de COC pode aumentar substancialmente em uma mulher com fatores de risco adicionais, particularmente se há fatores de risco múltiplos (ver tabela).

**Belara®** é contraindicado se uma mulher tem fatores de risco múltiplos que a coloquem em risco alto de trombose venosa. Se uma mulher tiver mais que um fator de risco, é possível que o aumento no risco seja maior que a soma dos fatores individuais – neste caso o seu risco total de TEV deve ser considerado. SE o equilíbrio dos benefícios e riscos é considerado ser negativo, um COC não deve ser prescrito.

**Tabela: Fatores de risco para TEV**

Fator de risco	Comentário
Obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC.  Particularmente importante considerar se estão presentes também outros fatores de risco.
Imobilização prolongada, cirurgia grande, qualquer cirurgia nas pernas ou pelve, neurocirurgia ou trauma importante.  Nota: imobilização temporária incluindo viagens aéreas superiores a 4 horas também pode ser um fator de risco para TEV, particularmente em mulheres com outros fatores de risco.	Nestas situações é aconselhável descontinuar o uso do adesivo/pílula/anel (no caso de cirurgia eletiva com pelo menos 4 semanas de antecedência) e não recomendar até duas semanas após a completa remobilização. Outro método de contracepção deve ser usado para evitar gravidez não intencional.  Tratamento antitrombótico deve ser considerado se Belara não tiver sido suspenso antecipadamente.
História familiar positiva (tromboembolismo venoso em um dos irmãos ou pais, especialmente em idade relativamente jovem, como menos de 50 anos)	Se uma predisposição hereditária for suspeitada, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre o uso de qualquer COC.
Outras condições médicas associadas com TEV	Câncer, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítica urêmica, doença intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e doença falciforme.
Idade aumentada	Particularmente acima de 35 anos

Não há consenso sobre o possível papel das veias varicosas e da tromboflebite superficial no início ou

durante a progressão da trombose venosa.

O risco aumentado de tromboembolismo na gravidez e particularmente o período de 6 semanas do puerpério deve ser considerado.

Sintomas de trombose venosa profunda e embolismo pulmonar

Na presença de sintomas as mulheres devem ser aconselhadas a procurar atenção médica urgente e informar ao profissional de saúde que ela está tomando um COC.

Os sintomas da trombose venosa profunda (TVP) podem incluir:

- edema unilateral da perna e/ou pé ou ao longo de uma veia na perna;
- dor ou sensibilidade na perna que pode ser sentida somente quando em pé ou caminhando;
- aumento da temperatura na perna afetada; pele vermelha ou descolorida na perna.

Os sintomas de embolismo pulmonar (EP) podem incluir:

- início rápido de dificuldade respiratória inexplicável ou respiração acelerada;
- tosse súbita que pode estar associada com hemoptise;
- dor aguda no peito;
- tontura ou vertigem grave;
- batimentos cardíacos rápidos ou irregulares.

Alguns desses sintomas (por exemplo: “dificuldade respiratória”, “tosse”) são inespecíficos e podem ser mal interpretados como eventos mais comuns ou menos graves (como infecções do trato respiratório).

Outros sinais de oclusão vascular podem incluir: dor súbita, inchaço e leve descoloração azulada de uma extremidade.

Caso ocorra obstrução vascular na região ocular, os sintomas podem variar de uma visão borrada sem dor que pode progredir à perda da visão. Algumas vezes a perda de visão pode ocorrer quase imediatamente.

#### **Risco de tromboembolismo arterial (TEA)**

Estudos epidemiológicos associaram o uso de COCs com um risco aumentado para tromboembolismo arterial (infarto do miocárdio) ou para acidente vascular cerebral (por exemplo, ataque isquêmico transitório). Eventos tromboembólicos arteriais podem ser fatais.

#### **Fatores de risco para TEA**

O risco de complicações tromboembólicas arteriais ou de um acidente vascular cerebral em usuárias de COC aumenta em mulheres com fatores de risco (ver tabela). **Belara**® é contraindicado se uma mulher tiver um fator de risco grave ou fatores de risco múltiplos para TEA que a coloquem em alto risco de trombose arterial. Se uma mulher apresentar mais que um fator de risco, é possível que o aumento no risco seja maior que a soma dos fatores individuais – neste caso, o risco total dela deve ser considerado. Se o equilíbrio entre benefícios e riscos for considerado negativo um COC não deve ser prescrito.

**Tabela: Fatores de risco para TEA**

Fator de risco	Comentário
Idade aumentada	Particularmente acima de 35 anos
Tabagismo	Mulheres devem ser aconselhadas a não fumarem se elas desejarem usar um COC. Mulheres acima de 35 anos que continuam a fumar devem ser fortemente aconselhadas a usarem um método de contracepção diferente.



Hipertensão	
Obesidade (índice de massa corporal-IMC- acima de 30 kg/m <sup>2</sup> )	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC.  Particularmente importante em mulheres com fatores de risco adicionais.
Histórico familiar positivo (tromboembolismo arterial em um irmão ou pais especialmente em idade relativamente jovem, como abaixo de 50)	Se uma predisposição hereditária for suspeitada, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre o uso de qualquer COC
Enxaqueca	Um aumento na frequência ou gravidade da enxaqueca durante o uso de COC (que pode ser prodromica de um evento vascular cerebral) pode ser uma razão para descontinuação imediata
Outras condições médicas associadas com eventos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, doença cardíaca valvar e fibrilação atrial, dislipoproteinemia e lúpus eritematoso sistêmico

### Sintomas de TEA

No evento de sintomas, a mulher deve ser aconselhada e buscar atenção médica urgente e informar ao profissional de saúde que ela está tomando um COC.

Os sintomas de um acidente vascular cerebral podem incluir:

- súbita dormência ou fraqueza da face, braço ou perna, especialmente em um lado do corpo;
- súbita dificuldade para caminhar, tontura, perda do equilíbrio ou coordenação;
- confusão súbita, dificuldade para falar ou compreender;
- súbita dificuldade para enxergar em um ou ambos os olhos;
- cefaleia súbita, grave ou prolongada, sem causa conhecida;
- perda de consciência ou desmaio com ou sem convulsão.

Sintomas temporários sugerem que o evento seja um ataque isquêmico transitório .

Sintomas de infarto do miocárdio (IM) podem incluir:

- dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou plenitude no peito, braço ou região retroesternal;
- desconforto no peito, com irradiação para as costas, maxilar, garganta, braço ou estômago;
- sensação de empachamento, indigestão ou asfixia;
- sudorese, náusea, vômito ou tontura;
- fraqueza extrema, ansiedade ou dificuldade de respirar;
- batimento cardíaco rápido ou irregular.

Usuárias de COC devem ser informadas que elas devem consultar seu médico no evento de possíveis sintomas de trombose. **Belara**<sup>®</sup> deve ser descontinuado em caso de suspeita ou confirmação de trombose.

### Tumores

Alguns estudos epidemiológicos indicam que o uso prolongado de contraceptivos hormonais é um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de colo do útero em mulheres infectadas com o papilomavírus humano (HPV). No entanto, ainda há controvérsia quanto à extensão em que esse achado é influenciado por efeitos interferentes (por exemplo, diferenças no número de parceiros sexuais ou uso de métodos contraceptivos mecânicos).

Uma meta análise de 54 estudos epidemiológicos relatou risco relativo discretamente aumentado (RR = 1,24) de câncer de mama em mulheres que atualmente fazem uso de COC. Durante o período de 10 anos

após a suspensão do uso de COC, esse aumento gradualmente retorna ao risco relacionado à idade. Pelo câncer de mama ser raro em mulheres menores de 40 anos de idade, o excesso de número de casos de câncer de mama diagnosticados atualmente e as recentes usuárias de COC é menor em relação ao risco total de câncer de mama.

Nos raros casos benignos e nos mais raros ainda casos malignos, foram relatados tumores hepáticos durante a administração de contraceptivos hormonais. Em casos isolados, esses tumores levaram à hemorragia intra-abdominal com risco de vida. No caso de dor abdominal grave que não cede espontaneamente, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal, a possibilidade de tumor hepático deve ser levada em consideração e o **Belara®** deve ser descontinuado.

### Outras Doenças

Muitas mulheres que usam contraceptivos hormonais podem apresentar um aumento discreto da pressão arterial; contudo, um aumento clinicamente significativo é raro. A relação entre a administração de contraceptivos orais e hipertensão clinicamente manifesta ainda não foi confirmada até o momento. Se houver aumento clinicamente significativo da pressão arterial durante a administração de **Belara®**, o contraceptivo deve ser descontinuado e a hipertensão tratada. **Belara®** pode continuar a ser administrado assim que os valores da pressão arterial retornarem ao normal com a terapia anti-hipertensiva.

Em mulheres com história de herpes gestacional, pode haver recorrência durante a administração do COC.

Em mulheres com história de hipertrigliceridemia ou história familiar dessa condição, o risco de pancreatite é maior durante a administração de COC. Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso do COC até os valores da função hepática retornarem ao normal. A recorrência da icterícia colestática que ocorreu primeiro durante a gravidez ou o uso prévio de hormônios sexuais requer a descontinuação dos COCs.

Os COCs podem afetar a resistência periférica à insulina ou a tolerância à glicose. Portanto, as diabéticas devem ser atentamente monitoradas enquanto tomarem contraceptivos hormonais. É incomum a ocorrência de cloasma, particularmente em mulheres com história de cloasma gravídica. As mulheres com tendência a desenvolver cloasma devem evitar a exposição ao sol e à radiação ultravioleta durante a administração de contraceptivos hormonais.

Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

### Precauções

A administração de estrogênio ou combinações de estrogênio/progestogênio pode ter efeitos negativos sobre certas doenças/condições. A supervisão médica especial é necessária nos casos de:

- epilepsia;
- esclerose múltipla;
- tetania;
- enxaqueca;
- asma;
- insuficiência cardíaca ou renal;
- coreia menor;
- diabetes mellitus;
- doenças hepáticas;
- dislipoproteinemia;
- doenças autoimunes (incluindo lúpus eritematoso sistêmico);
- obesidade;
- hipertensão;
- endometriose;
- varicose;
- flebite;
- distúrbios da coagulação sanguínea;
- mastopatia;
- mioma uterino;
- herpes gestacional;
- depressão;
- doença intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn, colite ulcerativa).

### Exame médico

Antes de iniciar ou reiniciar o uso de **Belara**<sup>®</sup> deve-se obter a história médica completa da mulher (incluindo história familiar) e a gravidez deve ser excluída. A pressão arterial deve ser medida e um exame físico deve ser realizado, guiado pelas contraindicações e advertências. Isto deve ser repetido anualmente durante o uso de **Belara**<sup>®</sup>. Um exame médico regular é também necessário porque as contraindicações (por exemplo, ataques isquêmicos transitórios) ou fatores de risco (história de trombose venosa ou arterial na família) podem ocorrer desde a primeira administração do contraceptivo hormonal. O exame médico deve incluir mensuração da pressão arterial, exame das mamas, abdômen e órgãos genitais internos e externos, esfregaço cervical e exames laboratoriais adequados.

É importante informar a mulher sobre trombose venosa e arterial, incluindo o risco de **Belara**<sup>®</sup> comparado com outros COCs, os sintomas de TEV e TEA, os fatores de risco conhecidos e o que fazer em caso de suspeita de trombose.

A mulher também deve ser instruída a ler cuidadosamente a bula e seguir os conselhos dados. A frequência e natureza dos exames devem ser baseadas nas práticas clínicas estabelecidas e serem adaptadas a cada mulher individualmente.

A mulher deve ser informada de que a administração dos contraceptivos hormonais não protege contra infecções por HIV (AIDS) ou outras doenças sexualmente transmissíveis.

### Eficácia comprometida

A omissão de um comprimido revestido, vômitos ou distúrbios intestinais incluindo diarreia, administração concomitante prolongada de alguns produtos medicinais ou, em casos muito raros, distúrbios metabólicos podem comprometer a eficácia contraceptiva.

### Impacto sobre o controle do ciclo

- Sangramento de escape e “spotting”:

Todos os contraceptivos orais podem causar sangramento vaginal irregular (sangramento de escape/“spotting”) particularmente nos primeiros ciclos de administração. Portanto, uma avaliação médica dos ciclos irregulares só deve ser realizada após um período de ajuste de cerca de três ciclos. Se durante a administração do **Belara**<sup>®</sup> o sangramento de escape persistir ou ocorrer após ciclos anteriormente regulares, deve-se realizar um exame para excluir a gravidez ou um distúrbio orgânico. Após a exclusão de gravidez e um distúrbio orgânico, o **Belara**<sup>®</sup> pode ser administrado ou trocado por outra preparação.

O sangramento intracíclico pode ser um sinal de eficácia contraceptiva comprometida.

- Ausência de sangramento de privação:

Após 21 dias de administração, geralmente ocorre sangramento de privação. Às vezes e particularmente nos primeiros meses de administração, o sangramento de privação pode estar ausente. Contudo, isso não precisa ser um indício de efeito contraceptivo reduzido. Se o sangramento não estiver presente após um ciclo de administração em que não houve esquecimento de um comprimido revestido, o período sem comprimidos de sete dias não foi estendido, nenhum outro medicamento foi tomado concomitantemente e não houve vômitos ou diarreia, a concepção é improvável e a administração do **Belara**<sup>®</sup> pode ser mantida. Se o **Belara**<sup>®</sup> não foi tomado de acordo com as orientações antes da primeira ausência do sangramento de privação ou o sangramento de privação não ocorre em dois ciclos consecutivos, deve-se excluir a gravidez antes da continuação da administração.

Fitoterápicos contendo a erva de São João (*Hypericum perforatum*) não devem ser tomados juntos com o **Belara**<sup>®</sup>.

### Efeitos na capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Não se sabe se os contraceptivos orais combinados apresentam efeitos negativos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

### Gravidez e lactação

O **Belara**<sup>®</sup> não é indicado durante a gravidez. Antes de usar o medicamento, a gravidez deve ser excluída. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com **Belara**<sup>®</sup>, o medicamento deve ser descontinuado imediatamente. Estudos epidemiológicos extensivos não demonstraram evidências clínicas de efeitos teratogênicos ou tóxicos para o conceito quando estrogênios foram acidentalmente tomados durante a gravidez em combinação a outros progestagênios em doses semelhantes às do **Belara**<sup>®</sup>. Apesar de os

experimentos animais terem demonstrado evidências de toxicidade reprodutiva, os dados clínicos de mais de 330 gravidezes humanas expostas não demonstraram nenhum efeito embriotóxico do acetato de clormadinona.

O risco aumentado de TEV durante o período pós-parto deve ser considerado quando reiniciar **Belara®**.

A amamentação pode ser afetada por estrogênios, uma vez que eles podem afetar a quantidade e a composição do leite materno. Pequenas quantidades de esteroides contraceptivos e/ou seus metabólitos podem ser excretadas no leite materno e podem afetar a criança. Portanto, o **Belara®** não deve ser usado durante a amamentação.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações do etinilestradiol, o componente estrogênico do **Belara®**, com outros medicamentos podem aumentar ou diminuir a concentração sérica do etinilestradiol. Se o tratamento prolongado com essas substâncias ativas for necessário, métodos contraceptivos não hormonais devem ser usados. As concentrações séricas reduzidas do etinilestradiol podem levar a frequências aumentadas de sangramento de escape e distúrbios do ciclo e comprometem a eficácia contraceptiva do **Belara®**. Níveis séricos elevados do etinilestradiol podem resultar em aumento da frequência e da gravidade dos efeitos colaterais. Os seguintes medicamentos/substâncias ativas podem reduzir as concentrações séricas do etinilestradiol:

- \_ todos os medicamentos que aumentam a motilidade gastrointestinal (por exemplo, metoclopramida) ou comprometem a absorção (por exemplo, carvão ativado)
- \_ substâncias ativas indutoras das enzimas microsossomais no fígado, como rifampicina, rifabutina, barbitúricos, antiepiléticos (como carbamazepina, fenitoína e topiramato), griseofulvina, barbexaclona, primidona, modafinila, alguns inibidores da protease (por exemplo, ritonavir) e erva de São João.
- \_ alguns antibióticos (por exemplo, ampicilina, tetraciclina) em algumas mulheres, possivelmente devido à redução da circulação entero-hepática pelos estrogênios.

O tratamento concomitante de curto prazo com esses medicamentos/substâncias ativas e o **Belara®**, métodos contraceptivos de barreira adicionais devem ser usados durante o tratamento e os primeiros sete dias seguintes. Com substâncias ativas que reduzem a concentração sérica do etinilestradiol por induzirem as enzimas microsossomais hepáticas, métodos contraceptivos de barreira adicionais devem ser usados até 28 dias após o término do tratamento.

Se a administração concomitante do medicamento durar mais do que o fim dos comprimidos da cartela de COC, a próxima cartela de COC deve ser iniciada sem o intervalo usual sem medicamento.

Os seguintes medicamentos/substâncias ativas podem aumentar a concentração sérica do etinilestradiol:

- \_ substâncias ativas que inibem a sulfatação do etinilestradiol na parede intestinal, por exemplo, ácido ascórbico ou paracetamol
- \_ atorvastatina (aumenta a AUC do etinilestradiol em 20%)
- \_ substâncias ativas que inibem as enzimas microsossomais no fígado, como antimicóticos imidazólicos (por exemplo, fluconazol), indinavir ou troleandomicina.

O etinilestradiol pode afetar o metabolismo de outras substâncias

- \_ inibindo as enzimas microsossomais hepáticas e, conseqüentemente, elevando a concentração sérica das substâncias ativas como diazepam (e outros benzodiazepínicos metabolizados por hidroxilação), ciclosporina, teofilina e prednisolona.
- \_ induzindo a glucuronidação hepática e, conseqüentemente, reduzindo as concentrações séricas de, por exemplo, clofibrato, paracetamol, morfina e lorazepam.

As exigências de insulina ou hipoglicemiantes orais podem ser alteradas devido aos efeitos sobre a tolerância à glicose.

Isso também pode se aplicar a medicamentos tomados recentemente. A bula de outros medicamentos prescritos deve ser verificada para possíveis interações com o **Belara®**.

## Interação com exames laboratoriais

Durante a administração de COCs, os resultados de alguns exames laboratoriais podem ser afetados, incluindo provas da função hepática, adrenal e tireoideana, níveis plasmáticos das proteínas carreadoras (por exemplo, SHBG, lipoproteínas), parâmetros do metabolismo de carboidrato, coagulação e fibrinólise. A natureza e a extensão são parcialmente dependentes da natureza e da dose dos hormônios utilizados.

## **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Os comprimidos de **Belara®** devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua 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.**

### **Aspecto físico**

Comprimidos revestidos circulares, biconvexos, de coloração rosa-pálido.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Como para todos os inibidores da ovulação, erros de tomada e de método podem ocorrer e, portanto, não pode se esperar 100% de eficácia do método.**

### **Posologia**

Um comprimido revestido deve ser tomado diariamente no mesmo horário (preferencialmente à noite) por 21 dias consecutivos, seguidos de uma pausa de sete dias sem a ingestão de nenhum comprimido revestido; deve ocorrer sangramento de privação do tipo menstruação dois a quatro dias após a administração do último comprimido revestido. Após o intervalo de sete dias sem medicamento, o medicamento deve ser continuado com a próxima cartela de **Belara®**, independentemente de o sangramento ter parado ou não.

Os comprimidos revestidos devem ser retirados da cartela na posição marcada com o dia da semana correspondente e engolidos inteiros, se necessário com um pouco de líquido. Os comprimidos revestidos devem ser tomados diariamente seguindo a direção da seta.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

### **Iniciação da administração dos comprimidos revestidos**

- Nenhuma administração prévia de contraceptivo hormonal (durante o último ciclo de menstruação): O primeiro comprimido revestido deve ser tomado no Dia 1 do ciclo natural das mulheres, ou seja, no primeiro dia de sangramento da próxima menstruação. Se o primeiro comprimido revestido for tomado no primeiro dia da menstruação, a contracepção começa no primeiro dia da administração e também continua durante o intervalo de sete dias sem o medicamento.

O primeiro comprimido revestido também pode ser tomado no 2º - 5º dia da menstruação, independentemente de o sangramento ter parado ou não. Nesse caso, medidas contraceptivas mecânicas adicionais devem ser adotadas durante os primeiros sete dias de administração.

Se a menstruação começou mais de cinco dias antes, a mulher deve ser orientada a esperar até a próxima menstruação antes de começar a tomar o **Belara®**.

### **Troca de outro contraceptivo hormonal para Belara®**

- Troca de outro contraceptivo hormonal combinado: A mulher deve começar a tomar **Belara®** no dia seguinte ao intervalo usual sem o comprimido ou com o comprimido placebo do seu contraceptivo hormonal combinado anterior.

- Troca de um comprimido somente com progestagênio ("POP"):

O primeiro comprimido revestido de **Belara®** deve ser tomado no dia seguinte à suspensão da preparação somente com progestagênio. Durante os primeiros sete dias, métodos contraceptivos mecânicos adicionais devem ser usados.

- Troca de um contraceptivo hormonal injetável ou implantável:

A administração de **Belara®** pode ser iniciada no dia da retirada do implante ou no dia da injeção originalmente planejada. Durante os primeiros sete dias, métodos contraceptivos mecânicos adicionais devem ser usados.

### **Após aborto no primeiro trimestre**

Após aborto no primeiro trimestre, a administração de **Belara®** pode ser iniciada imediatamente. Nesse caso, não são necessários métodos contraceptivos adicionais.

**Após parto ou após aborto no segundo trimestre**

Após o parto, as mulheres que não amamentam podem começar a administração 21-28 dias após o parto e, nesse caso, nenhum método contraceptivo mecânico adicional é necessário.

Se a administração começar mais de 28 dias após o parto, métodos contraceptivos mecânicos adicionais são necessários durante os primeiros sete dias. Se uma mulher já tiver tido relações sexuais, a gravidez deve ser excluída ou ela deve esperar até a próxima menstruação antes de começar a administração.

**Amamentação**

O **Belara®** não deve ser tomado por mulheres lactantes.

**Após a descontinuação do Belara®**

Após a descontinuação do **Belara®**, o ciclo atual pode ser prolongado em cerca de uma semana.

**Administração irregular do medicamento**

Se uma usuária esquecer-se de tomar um comprimido revestido, mas tomá-lo **dentro de 12 horas**, não são necessários métodos contraceptivos adicionais. As usuárias devem continuar a tomar os comprimidos revestidos conforme o usual.

Se o intervalo de tomada usual for **excedido em mais de 12 horas**, a proteção contraceptiva pode ser reduzida. A conduta no caso de comprimidos esquecidos pode ser orientada pelas duas regras básicas a seguir:

1. a tomada dos comprimidos não deve nunca ser descontinuada por mais de 7 dias
2. 7 dias de tomada de comprimidos ininterrupta são necessários para atingir a supressão adequada do eixo hipotálamico-pituitário-ovariano.

O último comprimido revestido esquecido deve ser tomado imediatamente, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os outros comprimidos revestidos devem ser tomados conforme o usual. Além disso, outros métodos contraceptivos mecânicos, por exemplo, preservativos, também devem ser usados durante os sete dias seguintes. Se os comprimidos forem esquecidos na Semana 1 do ciclo e ocorrer uma relação sexual nos sete dias anteriores ao esquecimento dos comprimidos (incluindo o intervalo sem o medicamento), a possibilidade de uma gravidez deve ser considerada. Quanto mais comprimidos forem esquecidos e mais próximos esses comprimidos esquecidos estiverem de um intervalo regular sem o medicamento, maior é o risco de uma gravidez.

Se a cartela atual contém menos de sete comprimidos, a próxima cartela do **Belara®** deve ser iniciada assim que a cartela atual for finalizada, ou seja, não deve haver intervalo entre as cartelas. Provavelmente não ocorrerá sangramento de privação normal até a segunda cartela ser usada; contudo, pode ocorrer sangramento de escape ou “spotting” frequentemente durante a administração dos comprimidos. Se o sangramento de privação não ocorrer após a segunda cartela ser tomada, um teste de gravidez deve ser realizado.

**Orientações em caso de vômito ou diarreia**

Se ocorrer vômito em um prazo de 4 horas após a administração dos comprimidos ou se ocorrer o desenvolvimento de diarreia grave, a absorção pode ser incompleta e não será mais possível garantir uma contracepção confiável. Nesse caso, as orientações fornecidas em "Administração irregular do medicamento" (veja anteriormente) devem ser seguidas. A administração do **Belara®** deve ser mantida.

**Como atrasar um sangramento de privação**

Para atrasar uma menstruação, a mulher deve continuar com outra cartela do **Belara®** sem fazer um intervalo sem medicamento. A extensão pode ser mantida pelo tempo desejado até o final da segunda cartela. Durante a extensão, a mulher pode apresentar sangramento de escape ou “spotting”. A ingestão regular do **Belara®** é então reiniciada após o intervalo usual de 7 dias sem o medicamento.

Para trocar a menstruação para outro dia da semana que a mulher está acostumada com o seu esquema atual, pode-se orientá-la a encurtar o próximo intervalo sem medicamento na quantidade de dias que ela desejar. Quanto menor o intervalo, maior o risco de a mulher não ter um sangramento de privação e ter um sangramento de escape e “spotting” durante a cartela subsequente (da mesma forma que quando se atrasa uma menstruação).

## REAÇÕES ADVERSAS

a) Os estudos clínicos com o **Belara®** demonstraram que os efeitos colaterais mais frequentes (> 20%) foram sangramento de escape, “spotting”, cefaleia e desconforto das mamas. A perda de sangue irregular geralmente diminui com a continuidade da ingestão do **Belara®**.

b) Os seguintes efeitos colaterais foram relatados após a administração do **Belara®** em um estudo clínico com 1.629 mulheres.

### **Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ):**

Distúrbios gastrintestinais: náusea;

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: corrimento vaginal, dismenorreia, amenorreia.

### **Reação comum ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ):**

Transtornos psiquiátricos: humor deprimido, nervosismo, irritação;

Distúrbios do sistema nervoso: tontura, enxaqueca (e/ou piora dela);

Distúrbios oculares: distúrbios visuais;

Distúrbios gastrintestinais: vômitos;

Distúrbios cutâneos e subcutâneos: acne;

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: sensação de peso;

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: dor abdominal inferior;

Distúrbios vasculares: aumento da pressão sanguínea.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: fadiga, edema, aumento de peso.

### **Reação incomum ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ ):**

Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade ao medicamento, incluindo reações cutâneas alérgicas;

Distúrbios psiquiátricos: diminuição da libido;

Distúrbios gastrintestinais: dor abdominal, distensão abdominal, diarreia;

Distúrbios cutâneos e subcutâneos: distúrbios da pigmentação, cloasma, alopecia, pele seca e hiperhidrose;

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: dor nas costas, distúrbios musculares;

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: galactorreia, fibroadenoma da mama, candidíase vaginal;

Distúrbios do metabolismo e nutrição: alterações nos lipídios sanguíneos, incluindo hipertrigliceridemia.

### **Reação rara ( $\geq 1/10.000$ e $< 1/100$ ):**

Distúrbios do metabolismo e nutrição: aumento do apetite;

Distúrbios oculares: conjuntivite, intolerância a lentes de contato;

Distúrbios do ouvido e do labirinto: perda auditiva repentina, tinido;

Distúrbios vasculares: hipertensão, hipotensão, colapso cardiovascular, veia varicosa, trombose venosa, tromboembolismo venoso ou arterial.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos: urticária, eczema, eritema, prurido, psoríase agravada, hipertricose;

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: aumento das mamas, vulvovaginite, menorragia, síndrome pré-menstrual.

### **Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ):**

Distúrbios cutâneos e subcutâneos: eritema nodoso.

c) Também foram relatados os seguintes efeitos adversos com a administração de contraceptivos orais combinados incluindo 0,030 mg de etinilestradiol e 2 mg de acetato de clormadinona:

- Sabe-se que a administração de contraceptivos orais combinados está associada a aumento do risco de tromboembolismo venoso e arterial (por exemplo, trombose venosa, embolia pulmonar, AVC, infarto do miocárdio). Esse risco também pode ser aumentado por outros fatores já mencionados em Advertências e Precauções.

- Foi relatado risco aumentado de doenças do trato biliar em alguns estudos com a administração a longo prazo de COCs.

- Foram observados em casos raros tumores hepáticos benignos e, em casos mais raros ainda, malignos após a administração de contraceptivos hormonais e, em casos isolados, resultaram em hemorragia intra-abdominal com risco de vida.

- Piora da doença intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn, colite ulcerativa).

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária –**

---

**NOTIVISA**, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a **Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal**.

### **SUPERDOSE**

#### **Sintomas**

Não há informações sobre os efeitos tóxicos graves no caso de superdose. Os seguintes sintomas podem ocorrer: náusea, vômitos e, particularmente em meninas novas, sangramento vaginal discreto.

#### **Tratamento**

Não há antídoto; os sintomas devem ser tratados sintomaticamente. Pode ser necessária a monitoração do equilíbrio hidroeletrólítico e da função hepática em casos raros.

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

### **DIZERES LEGAIS**

MS 1.8610.0001

Farm. Resp.: Marcelo Mesquita – CRF/SP nº 31885

Fabricado por:

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21, H-1103, Budapeste - Hungria.

Importado por:

GRUNENTHAL DO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Guido Caloi, 1935, Bl. B e Bl. C – 1º andar - São Paulo - SP

CNPJ. 10.555.143/0001-13

® Marca Registrada

**SAC: 0800 205 2050**

### **Venda sob Prescrição Médica.**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/10/2014.



**R1014/CCDS4.0**



Histórico de Alteração da Bula									
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/11/2013	0921448/13-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2012	0715050/12-4	Registro de Medicamento Novo	21/10/2013	N/A primeira bula	N/A primeira bula	2mg +0,03mg comprimidos x 21
08/01/2014	0028925/14-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/01/2014	0028925/14-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/01/2014	DIZERES LEGAIS: N° do SAC	VP e VPS	2mg +0,03mg comprimidos x 21
14/10/2014	0919987/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2014	0371596/14-5	Alteração na AFE – endereço da sede	01/09/2014	DIZERES LEGAIS – Endereço do importador	VP e VPS	2mg +0,03mg comprimidos x 21
17/10/2014	N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2014	0929250/14-1	Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	15/10/2014	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO: Alteração do prazo de validade	VPS	2mg +0,03mg comprimidos x 21
			17/10/2014	N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2014	CONTRAINDICAÇÕES; ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; REAÇÕES ADVERSAS: informações de segurança	VP e VPS	