

Micropil® R21

EMS Sigma Pharma Ltda.

Comprimido revestido

0,075 mg + 0,020 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Micropil® R21

gestodeno + etinilestradiol

APRESENTAÇÃO

Embalagem contendo 1 ou 3 blísteres calendário com 21 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de MICROPIL® R21 contém:

gestodeno..... 0,075 mg

etinilestradiol 0,020 mg

excipientes* q.s.p. 1 comprimido revestido

* povidona, talco, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, cloreto de metíleno, polímero catiônico do ácido metacrílico, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol, celulose microcristalina, álcool isopropílico, álcool etílico, acetona e água purificada.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Micropil® R21 é indicado para contracepção oral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os contraceptivos orais combinados (COCs) são utilizados para prevenir a gravidez. Quando usados corretamente, o índice de falha é de aproximadamente 1% ao ano. O índice de falha pode aumentar quando há esquecimento de tomada dos comprimidos revestidos ou quando estas são tomadas incorretamente, ou ainda em casos de vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido revestido ou diarreia intensa, bem como na vigência de interações medicamentosas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O efeito anticoncepcional dos contraceptivos orais combinados (COCs) baseia-se na interação de diversos fatores, sendo que os mais importantes são inibição da ovulação e alterações na secreção cervical.

Um grande estudo de coorte prospectivo, de 3 braços demonstrou que a frequência de diagnóstico de TEV (Tromboembolismo Venoso) varia entre 8 e 10 por 10.000 mulheres por ano que utilizam COC com baixa dose de estrogênio (< 0,05 mg de etinilestradiol).

Dados mais recentes sugerem que a frequência de diagnóstico de TEV é de aproximadamente 4,4 por 10.000 mulheres por ano não usuárias de COCs e não grávidas.

Essa faixa está entre 20 a 30 por 10.000 mulheres grávidas ou no pós-parto.

Além da ação contraceptiva, os COCs apresentam diversas propriedades positivas. O ciclo menstrual torna-se mais regular, a menstruação apresenta-se frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso, o que, neste último caso, pode reduzir a ocorrência de deficiência de ferro. Além disso, há evidência da redução do risco de ocorrência de câncer de endométrio e de ovário. Os COCs de dose mais elevada (0,05 mg de etinilestradiol) também diminuem a incidência de cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica, tumores fibrocísticos de mama e gravidez ectópica. Ainda não existe confirmação de que isto também se aplique aos contraceptivos orais de dose mais baixa.

Farmacocinética

- gestodeno

Absorção

O gestodeno é rápida e completamente absorvido quando administrado por via oral. Picos de concentração sérica de aproximadamente 3,5 ng/ml são atingidos 1 hora após ingestão única de Micropil® R21. Sua biodisponibilidade é de aproximadamente 99%.

Distribuição

O gestodeno liga-se à albumina sérica e à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG). Apenas 1,3% da concentração sérica total da substância está presente como esteroide livre, 69% ligam-se especificamente à

SHBG. O aumento da SHBG induzido pelo etinilestradiol influencia a proporção de gestodeno ligado às proteínas séricas, promovendo aumento da fração ligada à SHBG e diminuição da fração ligada à albumina. O volume aparente de distribuição do gestodeno é de 0,7 l/kg.

Metabolismo

O gestodeno é completamente metabolizado pelas vias conhecidas do metabolismo de esteroides. A taxa de depuração sérica do gestodeno é de 0,8 ml/min/kg. Não foi encontrada interação direta quando o gestodeno foi administrado concomitantemente com etinilestradiol.

Eliminação

Os níveis séricos de gestodeno diminuem em 2 fases. A fase de disposição terminal é caracterizada por meia-vida de aproximadamente 12 horas. O gestodeno não é excretado na forma inalterada. Seus metabólitos são excretados pelas vias urinária e biliar na proporção de aproximadamente 6:4. A meia-vida de eliminação dos metabólitos é de aproximadamente 1 dia.

Condições no estado de equilíbrio

A farmacocinética do gestodeno é influenciada pelos níveis de SHBG, os quais aumentam aproximadamente duas vezes quando o gestodeno é administrado concomitantemente com o etinilestradiol. Após a ingestão diária, os níveis séricos do gestodeno aumentam em aproximadamente quatro vezes, alcançando o estado de equilíbrio durante a segunda metade de um ciclo de utilização.

- etinilestradiol

Absorção

O etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. Picos de concentração sérica de aproximadamente 65 pg/ml são atingidos dentro de 1,7 horas.

Durante absorção e metabolismo de primeira passagem, o etinilestradiol é metabolizado extensivamente, resultando em biodisponibilidade oral média de aproximadamente 45% com ampla variação interindividual de aproximadamente 20 – 65%.

Distribuição

O etinilestradiol liga-se em grande proporção (aproximadamente 98%) e de forma inespecífica à albumina sérica e induz aumento nas concentrações séricas de SHBG. Foi determinado o volume aparente de distribuição de aproximadamente 2,8 – 8,6 l/kg.

Metabolismo

O etinilestradiol está sujeito à conjugação pré-sistêmica tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado. É metabolizado primariamente por hidroxilação aromática, com formação de diversos metabólitos hidroxilados e metilados que estão presentes nas formas livre e conjugada com glicuronídos e sulfato. A taxa de depuração do etinilestradiol é de aproximadamente 2,3 - 7 ml/min/kg.

Eliminação

Os níveis séricos do etinilestradiol diminuem em 2 fases de disposição, caracterizadas por meias-vidas de aproximadamente 1 hora e 10 – 20 horas, respectivamente. O etinilestradiol não é excretado na forma inalterada. Seus metabólitos são excretados pelas vias urinária e biliar na proporção de 4:6. A meia-vida de eliminação dos metabólitos é de aproximadamente 1 dia.

Condições no estado de equilíbrio

Considerando a variação da meia-vida da fase de disposição terminal do soro e a ingestão diária, os níveis séricos de etinilestradiol no estado de equilíbrio são alcançados após aproximadamente uma semana.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos obtidos através de estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para a reprodução mostraram que não há risco especialmente relevante para humanos.

No entanto, deve-se ter em mente que esteroides sexuais podem estimular o crescimento de determinados tecidos e tumores dependentes de hormônio.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os contraceptivos orais combinados (COCs) não devem ser utilizados na presença das seguintes condições:

- presença ou história de processos trombóticos/tromboembólicos (arteriais ou venosos) como, por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio; ou de acidente vascular cerebral;
- presença ou história de sintomas e/ou sinais prodromicos de trombose (por exemplo, episódio isquêmico transitório, angina pectoris);
- alto risco de trombose arterial ou venosa (veja item “Advertências e Precauções”);
- história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;
- diabetes mellitus com alterações vasculares;
- doença hepática grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;
- presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- diagnóstico ou suspeita de neoplasias dependentes de esteroides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas);
- sangramento vaginal não-diagnosticado;
- suspeita ou diagnóstico de gravidez;
- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos componentes do produto.

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso de COCs, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em caso de ocorrência de qualquer uma das condições ou fatores de risco mencionados a seguir, os benefícios da utilização de COCs devem ser avaliados frente aos possíveis riscos para cada paciente individualmente e discutidos com a mesma antes de optar pelo início de sua utilização. Em casos de agravamento, exacerbação ou aparecimento pela primeira vez de qualquer uma dessas condições ou fatores de risco, a paciente deve entrar em contato com seu médico. Nesses casos, a continuação do uso do produto deve ficar a critério médico.

Distúrbios circulatórios

Estudos epidemiológicos sugerem associação entre a utilização de COCs e um aumento do risco de distúrbios tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, como infarto do miocárdio, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidentes vasculares cerebrais. A ocorrência destes eventos é rara.

O risco de ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) é mais elevado durante o primeiro ano de uso do contraceptivo hormonal. Este risco aumentado está presente após iniciar pela primeira vez o uso de COC ou ao reiniciar o uso (após um intervalo de 4 semanas ou mais sem uso de pílula) do mesmo COC ou de outro COC. Dados de um grande estudo coorte prospectivo, de 3 braços, sugerem que este risco aumentado está presente principalmente durante os 3 primeiros meses. O risco geral de TEV em usuárias de contraceptivos orais contendo estrogênio em baixa dose (< 0,05 mg de etinilestradiol) é duas a três vezes maior que em não usuárias de COCs que não estejam grávidas e continua a ser menor do que o risco associado à gravidez e ao parto.

O TEV pode provocar risco para a vida da paciente ou pode ser fatal (em 1 a 2% dos casos).

O tromboembolismo venoso (TEV) se manifesta como trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar, e pode ocorrer durante o uso de qualquer COC.

Em casos extremamente raros, tem sido observada a ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos como, por exemplo, em veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas em usuárias de COCs. Não há consenso sobre a associação da ocorrência destes eventos e o uso de COCs.

Sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir: inchaço unilateral em membro inferior ou ao longo da veia da perna, dor ou sensibilidade na perna que pode ser sentida apenas quando se está em pé ou andando, calor aumentado na perna afetada, descoloração ou hiperemia da pele da perna.

Sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir: início súbito e inexplicável de dispneia ou taquipneia; tosse de início abrupto que pode levar a hemoptise; angina aguda que pode aumentar com a respiração profunda; ansiedade; tontura severa ou vertigem; taquicardia ou arritmia cardíaca. Alguns destes sintomas (por exemplo, dispneia, tosse) não são específicos e podem ser erroneamente interpretados como eventos mais comuns ou menos graves (por exemplo, infecções do trato respiratório).

Um evento tromboembólico arterial pode incluir acidente vascular cerebral, oclusão vascular ou infarto do miocárdio (IM). Sintomas de um acidente vascular cerebral podem incluir: diminuição da sensibilidade ou da força motora afetando, de forma súbita a face, braço ou perna, especialmente em um lado do corpo, confusão súbita, dificuldade para falar ou compreender; dificuldade repentina para enxergar com um ou ambos os olhos; súbita dificuldade para caminhar, tontura, perda de equilíbrio ou de coordenação; cefaleia repentina, intensa ou prolongada, sem causa conhecida; perda de consciência ou desmaio, com ou sem convulsão. Outros sinais de oclusão vascular podem incluir: dor súbita; inchaço e cianose de uma extremidade; abdome agudo.

Sintomas de infarto do miocárdio (IM) podem incluir: dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou estufamento no peito, braço ou abaixo do esterno; desconforto que se irradia para as costas, mandíbula, garganta,

braços, estômago; saciedade, indigestão ou sensação de asfixia; sudorese, náuseas, vômitos ou tontura; fraqueza extrema, ansiedade ou falta de ar, taquicardia ou arritmia cardíaca.

Eventos tromboembólicos arteriais podem provocar risco para a vida da paciente ou podem ser fatais.

O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentem um fator de risco individual mais grave. Este risco aumentado pode ser maior que um simples risco cumulativo de fatores. Um COC não deve ser prescrito em caso de uma avaliação risco-benefício negativa (veja item “Contraindicações”).

O risco de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, aumenta com:

- idade;
- obesidade (índice de massa corpórea superior a 30 Kg/m²);
- história familiar positiva (isto é, tromboembolismo venoso ou arterial detectado em um(a) irmão(â) ou em um dos progenitores em idade relativamente jovem). Se há suspeita ou conhecimento de predisposição hereditária, a usuária deve ser encaminhada a um especialista antes de decidir pelo uso de qualquer COC;
- imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer intervenção cirúrgica em membros inferiores ou trauma extenso. Nestes casos, é aconselhável descontinuar o uso do COC (em casos de cirurgia programada com pelo menos 4 semanas de antecedência) e não reiniciá-lo até duas semanas após o total restabelecimento;
- tabagismo (com consumo elevado de cigarros e aumento da idade, o risco torna-se ainda maior, especialmente em mulheres com idade superior a 35 anos);
- dislipoproteinemia;
- hipertensão;
- enxaqueca;
- valvopatia;
- fibrilação atrial.

Não há consenso quanto à possível influência de veias varicosas e de tromboflebite superficial na gênese do tromboembolismo venoso.

Deve-se considerar o aumento do risco de tromboembolismo no puerpério (para informações sobre gravidez e lactação veja item “Gravidez e lactação”).

Outras condições clínicas que também têm sido associadas aos eventos adversos circulatórios são: diabetes melitus, lupus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, patologia intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.

O aumento da frequência ou da intensidade de enxaquecas durante o uso de COCs pode ser motivo para a suspensão imediata do mesmo, dada a possibilidade deste quadro representar o início de um evento vascular cerebral. Os fatores bioquímicos que podem indicar predisposição hereditária ou adquirida para trombose arterial ou venosa incluem: resistência à proteína C ativada (PCA), hiper-homocisteinemia, deficiências de antitrombina III, de proteína C e de proteína S, anticorpos antifosfolipídios (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Na avaliação da relação risco-benefício, o médico deve considerar que o tratamento adequado de uma condição clínica pode reduzir o risco associado de trombose e que o risco associado à gestação é mais elevado do que aquele associado ao uso de COCs de baixa dose (< 0,05 mg de etinilestradiol).

Tumores

O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção persistente por HPV (papilomavírus humano). Alguns estudos epidemiológicos indicaram que o uso de COCs por período prolongado pode contribuir para este risco aumentado, mas continua existindo controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos efeitos concorrentes, por exemplo, da realização de citologia cervical e do comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira.

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que existe pequeno aumento do risco relativo (RR = 1,24) para câncer de mama diagnosticado em mulheres que estejam usando COCs. Este aumento desaparece gradualmente nos 10 anos subsequentes à suspensão do uso do COC. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno, se comparado ao risco total de câncer de mama. Estes estudos não fornecem evidências de causalidade. O padrão observado de aumento do risco pode ser devido ao diagnóstico precoce de câncer de mama em usuárias de COCs, aos efeitos biológicos dos COCs ou à combinação de ambos. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias de alguma vez de COCs tendem a ser clinicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs.

Foram observados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, malignos em usuárias de COCs. Em casos isolados, estes tumores provocaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da usuária. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial de usuárias de COCs.

que apresentarem dor intensa em abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal.

Tumores malignos podem provocar risco para a vida da paciente ou podem ser fatais.

Outras condições

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar da mesma, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COC. Embora tenham sido relatados discretos aumentos da pressão arterial em muitas usuárias de COCs, os casos de relevância clínica são raros. Entretanto, no caso de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa, é prudente que o médico descontinue o uso do produto e trate a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do COC pode ser reiniciado, caso os níveis pressóricos se normalizem com o uso de terapia anti-hipertensiva.

Foi descrita a ocorrência ou agravamento das seguintes condições, tanto durante a gestação quanto durante o uso de COC, no entanto, a evidência de uma associação com o uso de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada com a otosclerose. Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema. Os distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso de COC, até que os marcadores da função hepática retornem aos valores normais. A recorrência de icterícia colestática que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação, ou durante o uso anterior de esteroides sexuais, requer a descontinuação do uso de COCs.

Embora os COCs possam exercer efeito sobre a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose, não há qualquer evidência da necessidade de alteração do regime terapêutico em usuárias de COCs de baixa dose (< 0,05 mg de etinilestradiol) que sejam diabéticas. Entretanto, deve-se manter cuidadosa vigilância enquanto estas pacientes estiverem utilizando COCs.

O uso de COCs tem sido associado à doença de Crohn e a colite ulcerativa.

Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, sobretudo em usuárias com história de cloasma gravídico. Mulheres predispostas ao desenvolvimento de cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem usando COCs.

Consultas/exames médicos

Antes de iniciar ou retomar o uso do COC, é necessário obter história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em “Contraindicações” e “Advertências e precauções”; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso de COCs. A avaliação médica periódica é igualmente importante porque as contraindicações (por exemplo, episódio isquêmico transitório, etc.) ou fatores de risco (por exemplo, história familiar de trombose arterial ou venosa) podem aparecer pela primeira vez durante a utilização do COC. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas nas condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada usuária, mas devem, em geral, incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

As usuárias devem ser informadas de que os contraceptivos orais não protegem contra infecções causadas pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Redução da eficácia

A eficácia dos COCs pode ser reduzida nos casos de esquecimento de tomada dos comprimidos revestidos (veja subitem “Comprimidos revestidos esquecidos”), distúrbios gastrintestinais ou tratamento concomitante com outros medicamentos (veja itens “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”).

Redução do controle do ciclo

Como ocorre com todos os COCs, pode surgir sangramento irregular (gotejamento ou sangramento de escape), especialmente durante os primeiros meses de uso.

Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular somente será significativa após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.

Se o sangramento irregular persistir ou ocorrer após ciclos anteriormente regulares, devem ser consideradas causas não hormonais e, nestes casos, são indicados procedimentos diagnósticos apropriados para exclusão de neoplasia ou gestação.

Estas medidas podem incluir a realização de curetagem.

É possível que em algumas usuárias não ocorra o sangramento por privação durante o intervalo de pausa. Se a usuária ingeriu os comprimidos revestidos segundo as instruções descritas no item “Posologia e modo de usar”, é pouco provável que esteja grávida. Porém, se o COC não tiver sido ingerido corretamente no ciclo em que houve ausência de sangramento por privação, ou se não ocorrer sangramento por privação em dois ciclos consecutivos, deve-se excluir a possibilidade de gestação antes de continuar a utilização do COC.

Gravidez e lactação

Micropil® R21 é contraindicado durante a gravidez. Caso a usuária engravidasse durante o uso de Micropil® R21, deve-se descontinuar o seu uso. Entretanto, estudos epidemiológicos abrangentes não revelaram risco aumentado de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres que tenham utilizado COCs antes da gestação. Também não foram verificados efeitos teratogênicos decorrentes da ingestão acidental de COCs no início da gestação. **“Categoria X (Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente) – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.”**

Os COCs podem afetar a lactação, uma vez que podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Portanto, em geral não é recomendável o uso de COCs até que a lactante tenha suspendido completamente a amamentação do seu filho. Pequenas quantidades dos esteroides contraceptivos e/ou de seus metabólitos podem ser excretadas com leite.

Alterações em exames laboratoriais

O uso de esteroides presentes nos contraceptivos pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepáticas, tiroidiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado normal.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram conduzidos estudos e não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos sobre Micropil® R21

As interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos induutores das enzimas microssomais o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais e pode produzir sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia do contraceptivo oral. Usuárias sob tratamento com qualquer uma destas substâncias devem utilizar temporária e adicionalmente um método contraceptivo de barreira ou escolher um outro método contraceptivo. O método de barreira deve ser usado concomitantemente, assim como nos 28 dias posteriores à sua descontinuação. Se a necessidade de utilização do método de barreira estender-se além do final da cartela do COC, a paciente deverá iniciar a cartela seguinte imediatamente após o término da cartela em uso, sem proceder ao intervalo de pausa habitual.

Substâncias que aumentam a depuração dos COCs (diminuição da eficácia dos COCs por indução enzimática), por exemplo: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e também, possivelmente, com oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João.

Substâncias com efeito variável na depuração dos COCs, por exemplo:

Quando coadministrados com COCs, muitos inibidores das HIV/HCV proteases e inibidores não nucleosídios da transcriptase reversa podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios e progestógenos. Essas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos.

- Efeitos dos contraceptivos sobre outros medicamentos:

Contraceptivos orais podem afetar o metabolismo de alguns outros fármacos.

Consequentemente, as concentrações plasmática e tecidual podem aumentar (por exemplo, ciclosporina) ou diminuir (por exemplo, lamotrigina).

Deve-se avaliar também as informações contidas na bula do medicamento utilizado concomitantemente a fim de identificar interações em potencial.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

Características Organolépticas

Comprimidos revestidos de cor branca, circular e de faces convexas.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos na ordem indicada na cartela, por 21 dias consecutivos, mantendo-se aproximadamente o mesmo horário e, se necessário, com pequena quantidade de líquido. Cada nova cartela é iniciada após um intervalo de pausa de 7 dias sem a ingestão de comprimidos revestidos, durante o qual deve ocorrer sangramento por privação hormonal (em 2 – 3 dias após a ingestão do último comprimido revestido). Este sangramento pode não haver cessado antes do início de uma nova cartela.

Início do uso de Micropil® R21

- Quando nenhum outro contraceptivo hormonal foi utilizado no mês anterior

No caso da usuária não ter utilizado contraceptivo hormonal no mês anterior, a ingestão deve ser iniciada no 1º dia do ciclo (1º dia de sangramento menstrual).

- Mudando de outro contraceptivo oral combinado, anel vaginal ou adesivo transdérmico (contraceptivo) para Micropil® R21

A usuária deve começar o uso de Micropil® R21 preferencialmente no dia posterior à ingestão do último comprimido ativo (último comprimido contendo hormônio) do contraceptivo utilizado anteriormente ou, no máximo, no dia seguinte ao último dia de pausa ou de tomada de comprimidos inativos (sem hormônio). Se estiver mudando de anel vaginal ou adesivo transdérmico, deve começar preferencialmente no dia da retirada do último anel ou adesivo do ciclo ou, no máximo, no dia previsto para a próxima aplicação.

- Mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante) ou Sistema Intrauterino (SIU) com liberação de progestógeno para Micropil® R21.

A usuária poderá iniciar o uso de Micropil® R21 em qualquer dia no caso da minipílula ou no dia da retirada do implante ou do SIU ou no dia previsto para a próxima injeção. Em todos esses casos (uso anterior de minipílula, injeção, implante ou Sistema Intrauterino com liberação de progestógeno), recomenda-se usar adicionalmente um método de barreira nos 7 primeiros dias da ingestão de Micropil® R21.

- Após abortamento de primeiro trimestre

Pode-se iniciar o uso de Micropil® R21 imediatamente, sem necessidade de adotar medidas contraceptivas adicionais.

- Após parto ou abortamento no segundo trimestre

Para amamentação, veja o item “Gravidez e lactação”.

Após parto ou abortamento no segundo trimestre, a usuária deve ser aconselhada a iniciar o COC no período entre o 21º e o 28º dia após o procedimento. Se começar em período posterior, deve-se aconselhar o uso adicional de um método de barreira nos 7 dias iniciais de ingestão. Se já tiver ocorrido relação sexual, deve-se certificar de que a mulher não esteja grávida antes de iniciar o uso do COC ou, então, aguardar a primeira menstruação.

Comprimidos revestidos esquecidos

Se houver transcorrido menos de 12 horas do horário habitual de ingestão, a proteção contraceptiva não será reduzida. A usuária deve tomar imediatamente o comprimido revestido esquecido e continuar o restante da cartela no horário habitual.

Se houver transcorrido mais de 12 horas, a proteção contraceptiva pode estar reduzida neste ciclo. Neste caso, deve-se ter em mente duas regras básicas: 1) a ingestão dos comprimidos revestidos nunca deve ser interrompida por mais de 7 dias; 2) são necessários 7 dias de ingestão contínua dos comprimidos revestidos para conseguir supressão adequada do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Consequentemente, na prática diária, pode-se usar a seguinte orientação:

- Esquecimento na 1ª semana

A usuária deve ingerir imediatamente o último comprimido revestido esquecido, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos revestidos. Os comprimidos revestidos restantes devem ser tomados no horário habitual. Adicionalmente, deve-se adotar um método de barreira (por exemplo, preservativo) durante os 7 dias subsequentes. Se tiver ocorrido relação sexual nos 7 dias anteriores, deve-se considerar a possibilidade de gravidez. Quanto mais comprimidos revestidos forem esquecidos e mais perto estiverem do intervalo normal sem tomada de comprimidos revestidos (pausa), maior será o risco de gravidez.

- Esquecimento na 2^a semana

A usuária deve ingerir imediatamente o último comprimido revestido esquecido, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos revestidos e deve continuar tomando o restante da cartela no horário habitual. Se nos 7 dias precedentes ao primeiro comprimido revestido esquecido, todos os comprimidos revestidos tiverem sido tomados conforme as instruções, não é necessária qualquer medida contraceptiva adicional. Porém, se isto não tiver ocorrido, ou se mais do que um comprimido revestido tiver sido esquecido, deve-se aconselhar a adoção de precauções adicionais por 7 dias.

- Esquecimento na 3^a semana

O risco de redução da eficácia é iminente pela proximidade do intervalo sem ingestão de comprimidos revestidos (pausa). No entanto, ainda se pode minimizar a redução da proteção contraceptiva ajustando o esquema de ingestão dos comprimidos revestidos. Se nos 7 dias anteriores ao primeiro comprimido revestido esquecido, a ingestão foi feita corretamente, a usuária poderá seguir qualquer uma das duas opções abaixo, sem precisar usar métodos contraceptivos adicionais. Se não for este o caso, ela deve seguir a primeira opção e usar medidas contraceptivas adicionais durante os 7 dias seguintes.

- 1) Tomar o último comprimido revestido esquecido imediatamente, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos revestidos e continuar tomando os comprimidos revestidos seguintes no horário habitual. A nova cartela deve ser iniciada assim que acabar a cartela atual, isto é, sem o intervalo de pausa habitual entre elas. É pouco provável que ocorra sangramento por privação até o final da segunda cartela, mas pode ocorrer gotejamento ou sangramento de escape durante os dias de ingestão dos comprimidos revestidos.
- 2) Suspender a ingestão dos comprimidos revestidos da cartela atual, fazer um intervalo de pausa de até 7 dias sem ingestão de comprimidos revestidos (incluindo os dias em que se esqueceu de tomá-las) e, a seguir, iniciar uma nova cartela. Se não ocorrer sangramento por privação no primeiro intervalo normal sem ingestão de comprimido revestido (pausa), deve-se considerar a possibilidade de gravidez.

Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais

No caso de distúrbios gastrintestinais graves, a absorção pode não ser completa e medidas contraceptivas adicionais devem ser tomadas.

Se ocorrer vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido revestido, deve-se seguir o mesmo procedimento usado no subitem “Comprimidos revestidos esquecidos”. Se a usuária não quiser alterar seu esquema habitual de ingestão, deve retirar o(s) comprimido(s) revestido(s) adicional(is) de outra cartela.

Informações adicionais para populações especiais

- Crianças e adolescentes

Micropil® R21 é indicado apenas para uso após a menarca.

- Pacientes idosas

Não aplicável. Micropil® R21 não é indicado para uso após a menopausa.

- Pacientes com insuficiência hepática

Micropil® R21 é contraindicado em mulheres com doença hepática grave. Veja item “Contraindicações”.

- Pacientes com insuficiência renal

Micropil® R21 não foi estudado especificamente em pacientes com insuficiência renal. Dados disponíveis não sugerem alteração no tratamento desta população de pacientes.

“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”

9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram observadas as seguintes reações adversas em usuárias de COCs, sem que a exata relação de causalidade tenha sido estabelecida*:

Classificação por sistema corpóreo	Comum (≥ 1/100)	Incomum (≥ 1/1.00 e < 1/100)	Rara (< 1/1.000)
Distúrbios nos olhos			Intolerância a lentes de contato
Distúrbios gastrointestinais	náuseas, dor abdominal	vômitos, diarreia	
Distúrbios no sistema imunológico			hipersensibilidade

Investigações	aumento de peso corporal		diminuição de peso corporal
Distúrbios metabólicos e nutricionais		retenção de líquido	
Distúrbios ao sistema nervoso	cefaleia	enxaqueca	
Distúrbios psiquiátricos	estados depressivos, alterações de humor	diminuição da libido	aumento da libido
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	dor e hipersensibilidade dolorosa nas mamas	hipertrofia mamária	secreção vaginal, secreção das mamas
Distúrbios cutâneas e nos tecidos subcutâneos		erupção cutânea, urticária	eritema nodoso, eritema multiforme

*Foi utilizado o termo MedDRA (versão 12.0) mais apropriado para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.

As seguintes reações adversas graves, que estão descritas no item “Precauções e Advertências” foram reportadas em mulheres que utilizam COCs:

- distúrbios tromboembólicos venosos;
- distúrbios tromboembólicos arteriais;
- acidentes vasculares cerebrais;
- hipertensão;
- hipertrigliceridemia;
- alterações na tolerância à glicose ou efeitos sobre a resistência periférica a insulina;
- tumores hepáticos (benignos e malignos);
- distúrbios das funções hepáticas;
- cloasma;
- em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar sintomas de angioedema;
- ocorrência ou piora de condições para as quais a associação com o uso de COC não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, Coréia de Sydenham, herpes gestacional, otosclerose – relacionada à perda de audição, doença de Crohn, colite ulcerativa, câncer cervical.

A frequência de diagnóstico de câncer de mama é ligeiramente maior em usuárias de CO. Como o câncer de mama é raro em mulheres abaixo de 40 anos o aumento do risco é pequeno em relação ao risco geral de câncer de mama. A causalidade com uso de COC é desconhecida. Para mais informações veja os itens “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”.

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Não há relatos de efeitos deletérios graves decorrentes da superdose. Os sintomas que podem ocorrer nestes casos são: náuseas, vômitos e, em usuárias jovens, sangramento vaginal discreto. Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS nº. 1.3569.0608

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº. 22.883

Registrado por:

EMS Sigma Pharma Ltda.

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia – SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **EMS S/A**
São Bernardo do Campo/SP

SAC: 0800 – 191222

www.ems.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de alteração para a 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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/02/2014	0081531/14-4	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	1ª submissão	VP/VPS	Embalagem contendo 1 blister-calendário com 21 comprimidos revestidos.
18/11/2014	1039812/14-1	(10450) SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Embalagem contendo 1 blister-calendário com 21 comprimidos revestidos.
							5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?		
							5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	
23/01/2015	---	(10450) SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO Apresentação	VP / VPS	Embalagem contendo 1 ou 3 blísteres calendário com 21 comprimidos revestidos.

Micropil®

EMS Sigma Pharma Ltda.

Comprimido revestido

0,075 mg + 0,030 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Micropil®

gestodeno + etinilestradiol

APRESENTAÇÃO:

Cartucho estojo calendário contendo 1 ou 3 blísteres com 21 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de MICROPIL® contém:

gestodeno.....0,075 mg
etinilestradiol.....0,030 mg

excipientes* q.s.p.....1 comprimido revestido

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

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os seguintes benefícios à saúde relacionados ao uso de contraceptivos orais combinados são confirmados pelos estudos epidemiológicos com formulações de contraceptivos orais combinados utilizando amplamente doses maiores que 35 µg de etinilestradiol ou 50 µg de mestranol:

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Farmacologia Clínica

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

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

Farmacocinética

O gestodeno é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrintestinal. Não sofre metabolização de primeira passagem e está quase que completamente biodisponível após administração oral. No plasma, gestodeno liga-se amplamente às globulinas fixadoras dos hormônios sexuais (SHBG). Durante administrações repetidas, um acúmulo de gestodeno pode ser visto no plasma, com a fase de equilíbrio observada durante a segunda metade de um ciclo de tratamento. Entretanto, somente uma pequena fração (< 1%) do gestodeno total está presente na forma livre.

O gestodeno é completamente metabolizado por redução do grupo 3-ceto e da dupla ligação delta-4, e por inúmeras hidroxilações. Nenhum metabólito farmacologicamente ativo do gestodeno é conhecido. Os metabólitos do gestodeno são excretados na urina (50%) e nas fezes (33%) com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente um dia.

O etinilestradiol é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrintestinal. Sofre intensa metabolização de primeira passagem hepática. A biodisponibilidade média está em torno de 45% com significante variação individual. O etinilestradiol liga-se fortemente a albumina e induz um aumento na concentração plasmática de SHBG. Após repetidas administrações por via oral, a concentração sanguínea de etinilestradiol aumenta em torno de 30-50%, atingindo a fase de equilíbrio durante a segunda metade de cada ciclo de tratamento.

Após administração oral única, os níveis plasmáticos máximos de etinilestradiol são alcançados dentro de 1-2 horas. A curva de disposição mostra duas fases com meias-vidas de 1-3 horas e 10-14 horas aproximadamente.

O etinilestradiol é primariamente metabolizado por hidroxilação aromática, mas uma grande variedade de metabólitos hidroxilados e metilados são formados, estando presentes como metabólitos livres ou conjugados com glicuronídeos e sulfatos. Os metabólitos de etinilestradiol não são farmacologicamente ativos. O etinilestradiol conjugado é excretado pela bile e sujeito a recirculação entero-hepática. A meia-vida de eliminação de etinilestradiol é de aproximadamente 10 horas. Cerca de 40% da droga é excretada na urina e 60% eliminada nas fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os contraceptivos orais combinados não devem ser utilizados por mulheres que apresentem qualquer uma das seguintes condições: trombose venosa profunda (história anterior ou atual), tromboembolismo (história anterior ou atual), doença vascular cerebral ou coronariana arterial, valvulopatias trombogênicas, distúrbios trombogênicos, trombofilias hereditárias ou adquiridas, cefaleia com sintomas neurológicos focais tais como aura, diabetes com envolvimento vascular, hipertensão não controlada, carcinoma da mama conhecido ou suspeito ou outra neoplasia estrogênio-dependente conhecida ou suspeita, adenomas ou carcinomas hepáticos, ou doença hepática ativa, desde que a função hepática não tenha retornado ao normal, sangramento vaginal de etiologia a esclarecer, pancreatite associada a hipertrigliceridemia severa (história anterior ou atual), gravidez confirmada ou suspeita, hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de **MICROPIL®**.

Gravidez - categoria de risco X

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

PRECAUÇÕES

1. Exame físico e acompanhamento

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

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

O primeiro retorno deve ocorrer 3 meses após o contraceptivo oral combinado ser prescrito. A cada consulta anual, os exames devem incluir os procedimentos realizados na consulta inicial, como descrito anteriormente.

2. Efeitos sobre os carboidratos e lipídios

Relatou-se intolerância à glicose em usuárias de contraceptivos orais combinados. Por isso, pacientes com intolerância à glicose ou diabetes mellitus devem ser acompanhadas criteriosamente enquanto estiverem recebendo contraceptivos orais combinados. (veja **Contraindicações**)

Uma pequena parcela das usuárias de contraceptivos orais combinados pode apresentar alterações lipídicas adversas. Métodos de controle da natalidade não hormonais devem ser considerados em mulheres com dislipidemias não-controladas. Hipertrigliceridemia persistente pode ocorrer em uma pequena parcela das usuárias de contraceptivos orais combinados. Elevações de triglicérides plasmáticos em usuárias de contraceptivos orais combinados podem resultar em pancreatite e outras complicações.

Relatou-se aumento dos níveis séricos de lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) com o uso de estrogênios, enquanto que com progestogênios relatou-se diminuição dos níveis. Alguns progestogênios podem aumentar os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e tornar o controle das hiperlipidemias mais difícil. O efeito resultante de um contraceptivo oral combinado depende do equilíbrio atingido entre as doses de estrogênio e progestogênio e da natureza e quantidade absoluta dos progestogênios utilizados no contraceptivo. A dose dos dois hormônios deve ser levada em consideração na escolha de um contraceptivo oral combinado.

Mulheres em tratamento para hiperlipidemias devem ser rigorosamente monitoradas se optarem pelo uso de contraceptivos orais combinados.

3. Sangramento genital

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

Pode ocorrer sangramento de escape e *spotting* em mulheres em tratamento com contraceptivos orais combinados, sobretudo nos primeiros três meses de uso. O tipo e a dose do progestogênio podem ser importantes. Se esse tipo de sangramento persistir ou recorrer, as causas não-hormonais devem ser consideradas e podem ser indicadas condutas diagnósticas adequadas para excluir a possibilidade de gravidez, infecção, malignidades ou outras condições. Se essas condições forem excluídas, o uso contínuo de contraceptivo oral combinado ou a mudança para outra formulação podem resolver o problema.

Algumas mulheres podem apresentar amenorreia pós-pílula (possivelmente com anovulação) ou oligomenorreia, particularmente quando essas condições são preexistentes.

4. Depressão

Mulheres utilizando contraceptivos orais combinados com história de depressão devem ser observadas criteriosamente e o medicamento deve ser suspenso se a depressão reaparecer em grau severo. As pacientes que ficarem significantemente deprimidas durante o tratamento com contraceptivos orais combinados devem interromper o uso do medicamento e utilizar um método de controle da natalidade alternativo, na tentativa de determinar se o sintoma está relacionado ao medicamento.

5. Outras

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

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

Gravidez

Se ocorrer gravidez durante o tratamento com contraceptivo oral combinado, as próximas administrações devem ser interrompidas. Não há evidências conclusivas de que o estrogênio e o progestogênio contidos no contraceptivo oral combinado prejudicarão o desenvolvimento do bebê se houver concepção accidental durante seu uso. (ver **Contraindicações**).

Lactação

Pequenas quantidades de contraceptivos esteroidais e/ou metabólitos foram identificados no leite materno e poucos efeitos adversos foram relatados em lactentes, incluindo icterícia e aumento das mamas. A lactação pode ser afetada pelos contraceptivos orais combinados, pois contraceptivos orais combinados podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Em geral, não deve ser recomendado o uso de contraceptivos orais combinados até que a lactante tenha deixado totalmente de amamentar a criança (ver **Advertências**).

ADVERTÊNCIAS

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

1. Tromboembolismo e trombose venosa e arterial

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

A redução da exposição a estrogênios e progestogênios está em conformidade com os bons princípios da terapêutica. Para qualquer combinação específica de estrogênio/progestogênio, a posologia prescrita deve ser a que contenha a menor quantidade de estrogênio e progestogênio compatível com um baixo índice de falhas e com as necessidades individuais de cada paciente.

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

- **Tromboembolismo e trombose venosa**

O uso de contraceptivos orais combinados aumenta o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos. Entre os eventos relatados estão trombose venosa profunda e embolia pulmonar.

O uso de qualquer contraceptivo oral combinado apresenta risco aumentado de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos em comparação a não-usuárias. O aumento do risco é maior durante o primeiro ano em que uma mulher usa um contraceptivo oral combinado. Esse risco aumentado é menor do que o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos associado à gravidez, estimado em 60 casos por 100.000 mulheres-anos. O tromboembolismo venoso é fatal em 1 a 2% dos casos.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a incidência de tromboembolismo venoso em usuárias de contraceptivos orais de estrogênio de baixa concentração (<50mcg etinilestradiol) varia cerca de 20 a 40 casos por 100.000 mulheres/ano; esta estimativa de risco varia de acordo com o progestogênio. Isso se compara com 5 a 10 casos por 100,000 mulheres/ano não usuárias.

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

Para contraceptivos orais combinados contendo 30 µg de etinilestradiol combinado a desogestrel ou gestodeno em comparação aos que contêm menos de 50 µg de etinilestradiol e gestodeno, estimou-se que o risco relativo global de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos varia entre 1,5 e 2,0. A incidência de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos para contraceptivos orais combinados contendo levonorgestrel com menos de 50 µg de etinilestradiol é de aproximadamente 20 casos por 100.000 mulheres-anos. Para contraceptivos orais combinados contendo 30 µg de etinilestradiol combinado a desogestrel ou gestodeno, a incidência é de aproximadamente 30-40 casos por 100.000 mulheres-anos, ou seja, 10-20 casos adicionais por 100.000 mulheres-anos.

Todas essas informações devem ser levadas em consideração ao prescrever este contraceptivo oral combinado e ao aconselhar uma paciente na escolha do(s) método(s) contraceptivo(s).

O risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos é ainda maior em mulheres com condições predisponentes para tromboembolismo e trombose venosos. Deve-se ter cuidado ao prescrever contraceptivos orais combinados nesses casos.

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

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

Outros fatores de risco, que representam contraindicações para o uso de contraceptivos orais combinados estão apresentados no item **Contraindicações**.

Relatou-se aumento de 2 a 4 vezes do risco relativo de complicações tromboembólicas pós-operatórias com o uso de contraceptivos orais combinados. O risco relativo de trombose venosa em mulheres predispostas é 2 vezes maior do que nas que não apresentam essas condições. Se possível, os contraceptivos orais combinados devem ser descontinuados:

- nas 4 semanas anteriores e nas 2 semanas posteriores a cirurgia eletiva associada a aumento do risco de trombose e
- durante imobilização prolongada.

Como o pós-parto imediato está associado a aumento do risco de tromboembolismo, o tratamento com contraceptivos orais combinados não deve começar antes do 28º dia após o parto ou aborto no segundo trimestre.

- **Tromboembolismo e trombose arterial**

O uso de contraceptivos orais combinados aumenta o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais. Entre os eventos relatados estão infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (AVC isquêmico e hemorrágico, ataque isquêmico transitório). Para informações sobre trombose vascular retiniana ver item **2. Lesões oculares**.

O risco de eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais é ainda maior em mulheres com fatores de risco subjacentes.

Deve-se ter cuidado ao prescrever contraceptivos orais combinados para mulheres com fatores de risco para eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais.

A seguir, exemplos de fatores de risco para eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais: fumo, hipertensão, hiperlipidemias, obesidade, idade avançada.

O risco de acidente vascular cerebral pode ser maior em usuárias de contraceptivo oral combinado que sofrem de enxaqueca (particularmente enxaqueca com aura).

Outros fatores de risco, que representam contraindicações para o uso de contraceptivos orais combinados estão apresentados no item **Contraindicações**.

2. Lesões oculares

Houve relatos de casos de trombose vascular retiniana com o uso de contraceptivos orais combinados, que podem resultar em perda total ou parcial da visão. Se houver sinais ou sintomas de alterações visuais, início de proptose ou diplopia, papiledema ou lesões vasculares retinianas, deve-se interromper o uso dos contraceptivos orais combinados e avaliar imediatamente a causa.

3. Pressão arterial

Relatou-se aumento da pressão arterial em mulheres em tratamento com contraceptivos orais combinados.

Na maioria das pacientes, a pressão arterial volta ao valor basal com a interrupção da administração do contraceptivo oral combinado e, aparentemente, não há diferença na ocorrência de hipertensão entre mulheres que já usaram e as que nunca tomaram contraceptivos orais combinados.

Em mulheres com hipertensão, histórico de hipertensão ou doenças relacionadas à hipertensão (incluindo algumas doenças renais), pode ser preferível utilizar outro método de controle da natalidade. Se pacientes hipertensas escolherem o tratamento com contraceptivos orais combinados, devem ser monitoradas rigorosamente, se ocorrer aumento significativo da pressão arterial, deve-se interromper o uso do contraceptivo oral combinado.

O uso de contraceptivo oral combinado é contraindicado em mulheres com hipertensão não controlada (ver **Contraindicações**).

4. Carcinoma dos órgãos reprodutores

Carcinoma Cervical

O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a persistente infecção por papiloma vírus humano. Alguns estudos sugerem que o uso de contraceptivo oral combinado pode estar associado a aumento do risco de neoplasia cervical intra-epitelial ou câncer cervical invasivo em algumas populações de mulheres. No entanto, ainda há controvérsia sobre o grau em que essas descobertas podem estar relacionadas a diferenças de comportamento sexual e outros fatores. Nos casos de sangramento genital anormal não-diagnosticado, estão indicadas medidas diagnósticas adequadas.

Câncer de mama

Os fatores de risco estabelecidos para o desenvolvimento do câncer de mama incluem aumento da idade, histórico familiar, obesidade, nuliparidade e idade tardia para a primeira gravidez.

Uma metanálise de 54 estudos epidemiológicos relatou que o risco relativo (RR = 1,24) de diagnóstico de câncer de mama foi ligeiramente maior em mulheres que utilizaram contraceptivos orais combinados do que nas que nunca utilizaram. O aumento do risco desaparece gradualmente no transcorrer de 10 anos após a interrupção do uso de contraceptivos orais combinados. Esses estudos não forneceram evidências de relação causal. O padrão observado de aumento do risco de diagnóstico de câncer de mama pode ser consequência da detecção mais precoce desse câncer em usuárias de contraceptivos orais combinados (devido à monitorização clínica mais regular), dos efeitos biológicos dos contraceptivos orais combinados ou da combinação de ambos. Como o câncer de mama é raro em mulheres com menos de 40 anos, o número excedente de diagnósticos de câncer de mama em usuárias de contraceptivos orais combinados atuais e recentes foi pequeno em relação ao risco de câncer de mama ao longo da vida. O câncer de mama diagnosticado em mulheres que já utilizaram contraceptivos orais combinados tende a ser menos avançado clinicamente que o diagnosticado em mulheres que nunca os utilizaram.

5. Neoplasia hepática/doença hepática

Os adenomas hepáticos, em casos muito raros, e os carcinomas hepatocelulares, em casos extremamente raros, podem estar associados ao uso de contraceptivo oral combinado. Aparentemente, o risco aumenta com o tempo de uso do contraceptivo oral combinado. A ruptura dos adenomas hepáticos pode causar morte por hemorragia intra-abdominal. Mulheres com história de colestase relacionada ao contraceptivo oral combinado e as que desenvolveram colestase durante a gravidez são mais propensas a apresentar colestase com o uso de contraceptivo oral combinado. Se essas pacientes receberem um contraceptivo oral combinado, devem ser rigorosamente monitoradas, e o uso de contraceptivo oral combinado deve ser interrompido se colestase recorrer. Foi relatada lesão hepatocelular com o uso de contraceptivos orais combinados. A identificação precoce da lesão hepatocelular associada ao uso de contraceptivo oral combinado pode reduzir a gravidade da hepatotoxicidade quando o contraceptivo oral combinado é descontinuado. Se a lesão hepatocelular for diagnosticada, a paciente deve interromper o uso do contraceptivo oral combinado, utilizar um método de controle da natalidade não-hormonal e consultar seu médico.

6. Enxaqueca/Cefaleia

Início ou exacerbação de enxaqueca ou desenvolvimento de cefaleia com padrão novo que seja recorrente, persistente ou grave exige a descontinuação do contraceptivo oral combinado e a avaliação da causa.

O risco de acidente vascular cerebral pode ser maior em usuárias de contraceptivo oral combinado que sofrem de enxaqueca (particularmente enxaqueca com aura).

7. Imune

Angioedema

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

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

INTERAÇÃO COM EXAMES LABORATORIAIS

O uso de contraceptivos orais combinados pode causar algumas alterações fisiológicas que podem se refletir nos resultados de alguns exames laboratoriais, incluindo:

- parâmetros bioquímicos da função hepática (incluindo a diminuição da bilirrubina e da fosfatase alcalina), função tireoidiana (aumento dos níveis totais de T3 e T4 devido ao aumento da TBG [globulina de ligação à tiroxina], diminuição da captação de T3 livre), função adrenal (aumento do cortisol plasmático, aumento da globulina de ligação a cortisol, diminuição do sulfato de deidroepiandrosterona [DHEAS]) e função renal (aumento da creatinina plasmática e depuração de creatinina)
- níveis plasmáticos de proteínas (carreadoras), como globulina de ligação a corticosteroide e frações lipídicas/lipoproteicas
- parâmetros do metabolismo de carboidratos
- parâmetros de coagulação e fibrinólise
- diminuição dos níveis séricos de folato

USO GERIÁTICO

MICROPIL® não é indicado para mulheres na pós-menopausa.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

Durante o uso concomitante de produtos com etinilestradiol e substâncias que podem diminuir as concentrações séricas de etinilestradiol, recomenda-se que um método anticoncepcional não-hormonal (como preservativos e espermicida) seja utilizado além da ingestão regular de **MICROPIL®**. No caso de uso prolongado dessas substâncias, os contraceptivos orais combinados não devem ser considerados os contraceptivos primários.

Após a descontinuação das substâncias que podem diminuir as concentrações séricas de etinilestradiol, recomenda-se o uso de um método anticoncepcional não-hormonal por, no mínimo, 7 dias. Aconselha-se o uso prolongado do método alternativo após a descontinuação das substâncias que resultaram na indução das enzimas microssomais hepáticas, levando a uma diminuição das concentrações séricas de etinilestradiol. Às vezes, pode levar várias semanas até a indução enzimática desaparecer completamente, dependendo da dose, duração do uso e taxa de eliminação da substância indutora.

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

- Qualquer substância que reduza o tempo do trânsito gastrintestinal e, portanto, a absorção do etinilestradiol.
- Substâncias indutoras das enzimas microssomais hepáticas, como rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, griseofulvina, topiramato, alguns inibidores de protease, modafinil.
- *Hypericum perforatum*, também conhecido como erva de São João, e ritonavir* (possivelmente por indução das enzimas microssomais hepáticas).
- Alguns antibióticos (por exemplo, ampicilina e outras penicilinas, tetraciclinas), por diminuição da circulação entero-hepática de estrogênios.

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

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

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

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

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

MICROPILO® comprimidos revestidos deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da sua data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

MICROPILO® comprimidos revestidos se apresenta como comprimidos revestidos na cor branca, circulares e de faces convexas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Como tomar MICROPILO®

O blister de **MICROPILO®** contém 21 comprimidos revestidos ativos. Os comprimidos revestidos devem ser tomados seguindo a direção das setas marcadas no blister todos os dias e aproximadamente no mesmo horário. Tomar um comprimido revestido por dia por 21 dias consecutivos, seguido de um intervalo de 7 dias sem a ingestão de comprimidos revestidos. A embalagem seguinte deve ser iniciada após o intervalo de 7 dias sem a ingestão de comprimidos revestidos. Após 2-3 dias de o último comprimido revestido ter sido tomado, inicia-se, em geral, hemorragia por supressão que pode não cessar antes do início da embalagem seguinte. Não iniciar ou continuar a o tratamento com **MICROPILO®** caso haja suspeita ou conhecimento de gravidez.

Como começar a tomar MICROPILO®

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

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

Quando se passa a usar MICROPILO® no lugar de outro método contraceptivo com apenas progestogênio (minipílulas, implante, dispositivos intrauterinos [DIU], injetáveis): pode-se interromper a mini-pílula em qualquer dia e deve-se começar a tomar **MICROPILO®** no dia seguinte. Deve-se iniciar o uso de **MICROPILO®** no mesmo dia da remoção do implante de progestogênio ou remoção do DIU. O uso de **MICROPILO®** deve ser iniciado na data em que a próxima injeção está programada.

Em cada uma dessas situações, a paciente deve ser orientada a utilizar outro método não-hormonal de contracepção durante os 7 primeiros dias de administração de **MICROPILO®**.

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

Pós-parto: como o pós-parto imediato está associado a aumento do risco de tromboembolismo, o tratamento com **MICROPILO®** não deve começar antes do 28º dia após o parto em mulheres não-lactantes ou após aborto no segundo trimestre. Deve-se orientar a paciente a utilizar outro método não-hormonal de contracepção durante os 7 primeiros dias de administração de **MICROPILO®**. Entretanto, se já tiver ocorrido relação sexual, a possibilidade de gravidez antes do início da utilização **MICROPILO®** deve ser descartada ou deve-se esperar pelo primeiro período menstrual espontâneo (ver **Precauções e Advertências**).

Conduta para quando a paciente esquecer de tomar MICROPIL® :

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

– Se a paciente esquecer de tomar um comprimido revestido de **MICROPILO®** e lembrar dentro de até 12 horas da dose usual, deve-se ingeri-la tão logo se lembre. Os comprimidos revestidos seguintes devem ser tomados no horário habitual.

- Se a paciente esquecer de tomar um comprimido revestido de **MICROPILO®** e lembrar mais de 12 horas após a dose usual ou se tiverem sido esquecidos dois ou mais comprimidos revestidos, a proteção contraceptiva pode estar reduzida. O último comprimido revestido esquecido deve ser tomada tão logo se lembre, o que pode resultar na tomada de dois comprimidos revestidos de uma única vez. Os comprimidos revestidos seguintes devem ser ingeridos no horário habitual. Um método contraceptivo não-hormonal deve ser usado nos próximos 7 dias.

Se a paciente tomar o último comprimido revestido ativo antes do fim do intervalo de 7 dias durante o qual o uso de um método contraceptivo não-hormonal não é necessário, a próxima embalagem deve ser iniciada imediatamente; não deve haver intervalo sem comprimidos revestidos entre as embalagens. Isto previne um intervalo prolongado entre os comprimidos revestidos, reduzindo, portanto, o risco de uma ovulação de escape. É improvável que ocorra hemorragia por supressão até que todos os comprimidos revestidos da nova embalagem sejam tomados, embora a paciente possa apresentar *spotting* ou sangramento de escape nos dias em que estiver ingerindo os comprimidos revestidos. Se a paciente não tiver hemorragia por supressão após a ingestão de todos os comprimidos revestidos da nova embalagem, a possibilidade de gravidez deve ser descartada antes de se retomar a ingestão dos comprimidos revestidos.

Orientação em caso de vômitos e/ou diarreia

No caso de vômito **ou diarreia** no período de 4 horas após a ingestão do comprimido revestido, a absorção **dos comprimidos revestidos pode ser incompleta**. Neste caso, as informações contidas no item Conduta para quando a paciente esquecer de tomar **MICROPILO®** são aplicáveis.

Proteção Contraceptiva Adicional:

Quando for necessária a utilização de proteção contraceptiva adicional, utilize métodos contraceptivos de barreira (por exemplo: diafragma ou preservativo masculino). Não utilize os métodos da tabelinha ou da temperatura como proteção contraceptiva adicional, pois os contraceptivos orais modificam as alterações menstruais cíclicas, tais como as variações de temperatura e do muco cervical.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão relacionadas na tabela de acordo com sua freqüência:

Muito Comum:	$\geq 10\%$
Comum:	$\geq 1\% \text{ e } < 10\%$
Incomum:	$\geq 0,1\% \text{ e } < 1\%$
Rara:	$\geq 0,01\% \text{ e } < 0,1\%$
Muito Rara:	$< 0,01\%$

O uso de contraceptivos orais combinados tem sido associado a aumento dos seguintes riscos:

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

Ver também **Precauções e Advertências**.

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

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

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

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

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

Reações adversas cuja frequência é desconhecida: doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn, colite ulcerativa), lesão hepatocelular.

* A neurite óptica pode resultar em perda parcial ou total da visão.

** Os contraceptivos orais combinados podem piorar doenças biliares preexistentes e podem acelerar o desenvolvimento dessa doença em mulheres anteriormente assintomáticas.

*** Pode haver diminuição dos níveis séricos de folato com o tratamento com contraceptivo oral combinado. Isso pode ser clinicamente significativo se a mulher engravidar logo após descontinuar os contraceptivos orais combinados.

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

10. SUPERDOSE

Os sintomas da superdosagem com contraceptivos orais em adultos e crianças podem incluir náusea, vômito, sensibilidade nas mamas, tontura, dor abdominal, sonolência/fadiga; hemorragia por supressão pode ocorrer em mulheres. Não há antídoto específico e, se necessário, a superdosagem é tratada sintomaticamente.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS nº. 1.3569.0608

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº. 22.883

Registrado por:

EMS SIGMA PHARMA LTDA.

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia – SP - CEP: 13.186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **EMS S/A**

São Bernardo do Campo

SAC: 0800 – 191222

www.ems.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de alteração para a 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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/06/2013	0510931/13-1	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	1ª submissão	VP/VPS	Embalagem contendo 1 blister-calendário com 21 comprimidos revestidos.
18/11/2014	1039812/14-1	(10450) SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	I) Identificação do medicamento Dizeres Legais 5. Advertências e Precauções Adequação do texto de bula de acordo com o medicamento de referência para os seguintes itens: 6. Interações Medicamentosas/7. Cuidados de armazenamento do medicamento/ 8. Posologia e modo de usar / 9. Reações adversas / 10. Superdose	VP/VPS VPS	Embalagem contendo 1 blister-calendário com 21 comprimidos revestidos.
							4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	

23/01/2015	---	(10450) SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO Apresentação	VP/VPS	Cartucho estojo calendário contendo 1 ou 3 blísteres com 21 comprimidos revestidos.
------------	-----	---	-----	-----	-----	-----	--	--------	---