

Levordiol[®]
**(levonorgestrel + etinilestradiol + cloridrato de
piridoxina)**

EMS Sigma Pharma Ltda.

comprimido

0,05mg + 0,03mg + 10mg
0,075mg + 0,04mg + 10mg
0,125mg + 0,03mg + 10mg
10mg

Levordiol®

levonorgestrel + etinilestradiol + cloridrato de piridoxina

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Levordiol®

levonorgestrel + etinilestradiol + cloridrato de piridoxina

APRESENTAÇÃO

Cartucho contendo uma cartela de Levordiol® com 28 comprimidos. Acompanha porta-cartela.

Cada cartela de Levordiol® contém 28 comprimidos, sendo 6 comprimidos rosas, 5 comprimidos amarelos, 10 comprimidos brancos e 7 comprimidos salmão.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido rosa contém:

levonorgestrel.....	0,05 mg
etinilestradiol	0,03 mg
cloridrato de piridoxina (vitamina B6)	10 mg
excipiente* q.s.p.....	1 comprimido

*lactose monoidratada, povidona, celulose microcristalina, corante alumínio laca vermelho eritrosina 3, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, cloreto de metileno e álcool etílico.

Cada comprimido amarelo contém:

levonorgestrel.....	0,075 mg
etinilestradiol	0,04 mg
cloridrato de piridoxina (vitamina B6).....	10 mg
excipiente* q.s.p.....	1 comprimido

*lactose monoidratada, povidona, celulose microcristalina, corante alumínio laca amarelo tartrazina 5, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, cloreto de metileno e álcool etílico.

Cada comprimido branco contém:

levonorgestrel.....	0,125 mg
etinilestradiol	0,030 mg
cloridrato de piridoxina (vitamina B6).....	10 mg
excipiente* q.s.p.....	1 comprimido

*lactose monoidratada, povidona, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, cloreto de metileno e álcool etílico.

Cada comprimido salmão contém:

cloridrato de piridoxina (vitamina B6)	10,00 mg
excipiente* q.s.p.....	1 comprimido

*fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, corante alumínio laca amarelo crepúsculo 6, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Levordiol® é indicado para contracepção oral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em dois estudos foi avaliada a eficácia do contraceptivo oral trifásico combinado, contendo levonorgestrel e etinilestradiol (levonorgestrel 50 microgramas + etinilestradiol 30 microgramas por 6 dias, levonorgestrel 75 microgramas + etinilestradiol 40 microgramas por 5 dias e levonorgestrel 125 microgramas + etinilestradiol 30 microgramas por 10 dias). Os resultados indicam que esta combinação trifásica apresenta uma forma previsível, eficaz e bem tolerada de contracepção oral.^{1,2}

Em outro estudo, mulheres jovens saudáveis foram tratadas com o contraceptivo oral trifásico. Este estudo concluiu que a formulação trifásica fornece uma contracepção eficaz com excelente controle do ciclo e mínimos efeitos colaterais, o que favorece a aceitabilidade de uma dose baixa em contraceptivos orais combinados.³

Segundo a literatura^{4,5}, mulheres em uso de anticoncepcionais orais excretam altos níveis anormais de metabólitos do triptofano, dessa forma, podem apresentar necessidades aumentadas de vitamina B6. Não existe nenhuma doença, de sintomatologia específica, que determine a deficiência de piridoxina, porém, a suplementação de vitamina B6 pode ser recomendada para pacientes em uso de contraceptivo oral.

Referências bibliográficas:

1. Butler, A.J.; Green, A.; Cohen, M. Multi-centre open study of a triphasic levonorgestrel-ethinylestradiol combined oral contraceptive ('Trinordiol'). *Curr Med Res Opin.* 1987; 10(8):503-13.
2. Woutersz, T.B.; Korba, V.D. Five-year, multicenter study of a triphasic, low-dose, combination oral contraceptive. *Int J Fertil.* 1988 Nov-Dec; 33(6):406-10.
3. Gaspard, U.J.; Deville J.L.; Dubois M. Clinical experience with a triphasic oral contraceptive ('Trinordiol') in young women. *Curr Med Res Opin.* 1983; 8(6):395-404.
4. Nutrients. Pyridoxine and oral contraceptives. *Sep* 2013; 5(9):3634–3645.
5. Simons, D.G.; Travell, J.G.; Simons, L.S. Travell and Simons' Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual. Volume 1 Upper Half of Body. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1999, p. 195.

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. Além da proteção contra a gravidez, 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 tumores fibrocísticos de mama, cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica e gravidez ectópica. Ainda não existe confirmação de que isto também se aplique aos contraceptivos orais de dose mais baixa.

- levonorgestrel:

Absorção: o levonorgestrel é rápida e completamente absorvido quando administrado por via oral. As concentrações séricas máximas de levonorgestrel, de 2,3 ng/ml são atingidas aproximadamente uma hora após o início do uso de Levordiol®. Após ingestão de dose única de 0,125 mg de levonorgestrel associada a 0,03 mg de etinilestradiol (que representa a combinação com o maior teor de levonorgestrel da formulação trifásica), foram alcançadas concentrações séricas máximas de 4,3 ng/ml em aproximadamente uma hora após a ingestão de dose única. O levonorgestrel é quase que completamente biodisponível após administração oral.

Distribuição: o levonorgestrel liga-se à albumina sérica e à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG). Apenas 1,4% da concentração sérica total do fármaco estão presentes como esteroides livres, 55% estão ligadas especificamente à SHBG e aproximadamente 44% estão ligadas de forma inespecífica à albumina. O aumento da SHBG induzido pelo etinilestradiol influencia a proporção de levonorgestrel ligado às proteínas séricas, promovendo um aumento da fração ligada à SHBG e uma diminuição da fração ligada à albumina. O volume aparente de distribuição de levonorgestrel é de aproximadamente 128 L após administração única por via oral da dose mais elevada de levonorgestrel do Levordiol®.

Metabolismo: o levonorgestrel é completamente metabolizado pelas vias conhecidas do metabolismo de esteroides. A taxa de depuração sérica é de aproximadamente 1,0 ml/min/kg após administração única por via oral da dose mais elevada de levonorgestrel do Levordiol®. Eliminação: os níveis séricos de levonorgestrel diminuem em duas fases. A fase de disposição terminal é caracterizada por uma meia-vida de aproximadamente 22 horas. O levonorgestrel não é excretado na forma inalterada. Seus metabólitos são excretados pelas vias urinária e biliar em uma proporção de aproximadamente 1:1. A meia-vida de excreção de metabólitos é de aproximadamente um dia.

Condições no estado de equilíbrio: a farmacocinética do levonorgestrel é influenciada pelos níveis de SHBG, os quais são aumentados em cerca de duas vezes durante os 21 dias do período de uso de Levordiol®. Após ingestão diária, os níveis séricos do fármaco aumentam aproximadamente 4 vezes, alcançando as condições de estado de equilíbrio durante a segunda metade de um ciclo de utilização. No estado de equilíbrio, o volume de distribuição e a taxa de depuração são reduzidas para 52 L e 0,5 ml/min/kg, respectivamente.

- etinilestradiol:

Absorção: o etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. Os níveis séricos máximos, de aproximadamente 116 pg/ml, são alcançados em 1,3 horas. Durante absorção e metabolismo de primeira passagem, o etinilestradiol é metabolizado extensivamente, resultando em uma biodisponibilidade oral média de aproximadamente 45%, com uma ampla variação interindividual de cerca de 20 - 65%.

Distribuição: o etinilestradiol liga-se alta e inespecificamente à albumina sérica (aproximadamente 98%) e induz um aumento nas concentrações séricas de SHBG. Foi determinado um 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 quanto no fígado. É metabolizado primariamente por hidroxilação aromática, mas é formada uma extensa variedade de metabólitos hidroxilados e metilados e estes estão presentes nas formas livre e conjugada com glicuronídeos 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. Não se observa excreção da droga na forma inalterada, sendo que os metabólitos são excretados em uma proporção de 4:6 na urina e na bile. A meia-vida de excreção de 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 cerca de uma semana. No final do ciclo de ingestão, a concentração máxima de etinilestradiol, de aproximadamente 132 pg/ml, é alcançada após cerca de 1,3 horas.

- cloridrato de piridoxina

Farmacocinética: o cloridrato de piridoxina é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, principalmente pelo jejuno, exceto nas síndromes de má absorção. Não se liga às proteínas plasmáticas. O fosfato de piridoxal liga-se totalmente às proteínas plasmáticas.

Armazena-se principalmente no fígado com quantidades menores no músculo e no cérebro. Sofre biotransformação hepática, degradando-se em ácido 4-piridóxico. Sua meia-vida é de 15 a 20 dias. É eliminada pela urina, quase que inteiramente como metabólitos; o excesso, que não é aproveitado, é excretado pela urina, grandemente na forma íntegra. É removível pela hemodiálise.

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 um acidente vascular cerebral;
- presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (por exemplo, ataque isquêmico transitório, angina pectoris);
- história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;
- diabetes melito com alterações vasculares;
- a presença de um fator de risco grave ou múltiplos fatores de risco para a trombose arterial ou venosa, também pode representar uma contraindicação;
- presença ou história de pancreatite associada à hipertrigliceridemia grave;
- presença ou história de 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 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.

Este medicamento é contraindicado para uso em pediatria.

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

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. Nestes 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, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. A ocorrência destes eventos é rara. Durante o emprego de quaisquer COCs, pode ocorrer tromboembolismo venoso (TEV) que se manifesta como trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar. O risco de ocorrência de tromboembolismo venoso é mais elevado durante o primeiro ano de uso em usuárias de primeira vez de COC. A incidência aproximada de TEV em usuárias de contraceptivos orais contendo estrogênio em baixa dose (< 0,05 mg de etinilestradiol) é de até 4 por 10.000 usuárias ao ano. Em não-usuárias de COCs, esta incidência é de 0,5 - 3 por 10.000 mulheres ao ano. A incidência de TEV associada à gestação é de 6 por 10.000 gestantes ao ano. 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 processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, podem incluir: dor e/ou inchaço unilateral em membro inferior; dor torácica aguda e intensa, com ou sem irradiação para o braço esquerdo; dispneia aguda; tosse de início abrupto; cefaleia não-habitual, intensa e prolongada; perda repentina da visão, parcial ou total; diplopia; distorções na fala afasia; vertigem; colapso, com ou sem convulsão focal; fraqueza, diminuição da sensibilidade ou da força motora afetando, de forma repentina, um lado ou uma parte do corpo; distúrbios motores; abdome agudo. O risco de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, aumenta com os seguintes fatores: idade; 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); história familiar positiva (isto é, tromboembolismo arterial ou venoso detectado em um(a) irmão(ã) ou em um dos progenitores em idade relativamente jovem) — se há suspeita de predisposição hereditária, a usuária deve ser encaminhada a um especialista antes de decidir pelo uso de qualquer COC; obesidade (índice de massa corpórea superior a 30 kg/m²); dislipidemia, dislipoproteinemia; hipertensão; enxaqueca; valvopatia; fibrilação atrial; imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer intervenção cirúrgica em membros inferiores ou trauma extenso. Nesses casos, é aconselhável descontinuar o uso do COC (em caso de cirurgia programada, é aconselhável descontinuar o uso do COC com, pelo menos, quatro semanas de antecedência) e não reiniciá-lo até, pelo menos, duas semanas após o restabelecimento.

Não há consenso quanto a 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 (veja item “Gravidez e lactação”). Outras condições clínicas que também foram associadas aos eventos adversos circulatórios são: diabetes melito, lupus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, patologia intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme. Um aumento da frequência ou da intensidade de enxaquecas durante o uso de COCs pode ser motivo para a suspensão imediata dos mesmos, 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 antifosfolípidios (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: em alguns estudos epidemiológicos, foi relatado aumento do risco de câncer cervical em usuárias de COCs por período prolongado. No entanto, permanece controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos efeitos do comportamento sexual e a outros fatores, tais como o papilomavírus humano (HPV). 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. Esses 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 primeira 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, esses tumores provocaram hemorragias intra-abdominais com risco de vida para a 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.

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; lupo eritematoso

sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada com a otosclerose. 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, um ataque isquêmico transitório, etc.) ou fatores de risco (por exemplo, história familiar de trombose arterial ou venosa) podem aparecer pela primeira vez durante a utilização. A frequência e a natureza dessas 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, distúrbios gastrointestinais ou tratamento concomitante com outros medicamentos.

Redução do controle do ciclo: como ocorre com todos os COCs, podem surgir sangramentos irregulares (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 os sangramentos irregulares persistirem ou ocorrerem após ciclos anteriormente regulares, devem ser consideradas causas não-hormonais e, nesses 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 utilizou o produto 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: Levordiol® é contra-indicado durante a gravidez. Caso a usuária engravide durante o uso de Levordiol® 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 COC antes da gestação. Também não foram verificados efeitos teratogênicos decorrentes da ingestão acidental de COCs no início da gestação. Os COCs podem afetar a lactação, uma vez que podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Portanto, não é recomendável, o uso de COCs até que a lactante tenha suspenso completamente a amamentação do seu filho. Pequenas quantidades dos esteroides contraceptivos e/ou de seus metabólitos podem ser excretadas com o leite.

Categoria de risco X: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Comprimido amarelo: **Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.**

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas entre contraceptivos orais e outros fármacos podem produzir sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia do contraceptivo oral. As seguintes interações encontram-se relatadas na literatura.

Metabolismo hepático: podem ocorrer interações com fármacos que induzem as enzimas microsossomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais (exemplo: com fenitoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e também, possivelmente, com oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João).

Interferência com a circulação entero-hepática: alguns relatos clínicos sugerem que a circulação entero-hepática de estrogênios pode diminuir quando certos antibióticos, como as penicilinas e tetraciclina, são administrados concomitantemente, podendo reduzir as concentrações do etinilestradiol. Usuárias sob tratamento com qualquer uma das substâncias acima citadas devem utilizar temporária e adicionalmente um método contraceptivo de barreira ou escolher outro método contraceptivo.

Durante o período em que estiver fazendo uso de algum medicamento indutor das enzimas microsossomais, o método de barreira deve ser usado concomitantemente, assim como nos 28 dias posteriores à sua descontinuação. As usuárias tratadas com antibióticos devem utilizar o

método de barreira durante o tratamento com os mesmos e ainda por 7 dias após a descontinuação da antibioticoterapia, exceto com rifampicina e griseofulvina, que são indutores de enzimas microsossomais, para os quais deve-se manter o uso de método de barreira por 28 dias após a descontinuação dos mesmos. 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.

Contraceptivos orais podem interferir no metabolismo de outros fármacos como, por exemplo, da ciclosporina. Consequentemente, as concentrações plasmática e teciduais podem ser afetadas. Deve-se avaliar também as informações contidas na bula do medicamento utilizado concomitantemente a fim de identificar interações em potencial.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade de 24 meses após a data de fabricação.

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

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

Aspectos físicos:

- Comprimido na cor rosa, circular e de faces levemente convexas;
- Comprimido na cor amarela, circular e de faces levemente convexas;
- Comprimido na cor branca, circular e de faces levemente convexas;
- Comprimido na cor salmão, circular e de faces levemente convexas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser ingeridos na ordem indicada na cartela, por 28 dias consecutivos, mantendo-se aproximadamente o mesmo horário e, se necessário, com pequena quantidade de líquido. Os 7 últimos comprimidos de cor salmão contém apenas vitamina B6 e deverão ser ingeridos para que a paciente mantenha o hábito diário. A menstruação deverá ocorrer durante a ingestão dos comprimidos de cor salmão que não contém os princípios ativos hormonais. A próxima cartela deverá ser iniciada logo após o término da cartela anterior, mesmo que ainda haja algum sangramento vaginal. Se ocorrer um sangramento muito intenso dentro do período de 21 dias, a paciente deverá ser avaliada pelo médico.

Início do uso:

- **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). A usuária continuará tomando os comprimidos ininterruptamente, inclusive durante a menstruação. O comprimido salmão contém apenas vitamina B6 que serve apenas para que a paciente não perca o hábito de tomar um comprimido diariamente e no mesmo horário.

- **Mudando de outro contraceptivo oral combinado, anel vaginal ou adesivo transdérmico (contraceptivo) para Levordiol®:** A usuária deve começar o uso de Levordiol® preferencialmente no dia posterior à ingestão do último comprimido ativo (último comprimido contendo substância ativa) do contraceptivo usado anteriormente ou, no máximo, no dia seguinte ao último dia de pausa ou de tomada de comprimidos inativos. Se estiver mudando de anel vaginal ou adesivo transdérmico, deve começar preferencialmente no dia da retirada ou, no máximo, no dia previsto para a próxima aplicação.

- **Mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante) ou Sistema Intra-Uterino (SIU) com liberação de progestógeno para Levordiol®:** A usuária poderá iniciar o uso de Levordiol® 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. Nesses três casos (uso anterior de minipílula, injeção, implante ou Sistema Intra-Uterino com liberação de progestógeno), recomenda-se usar adicionalmente um método de barreira nos 7 primeiros dias de ingestão de Levordiol®.

- **Após abortamento de primeiro trimestre:** Pode-se iniciar o uso de Levordiol® 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 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 esquecidos:

Caso os comprimidos esquecidos sejam da cor salmão, a usuária poderá tomá-los conjuntamente assim que se lembrar e continuar a sequência normal.

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 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. Nesse caso, deve-se ter em mente duas regras básicas:

- 1) a ingestão dos comprimidos nunca deve ser interrompida por mais de 7 dias;
 - 2) são necessários 7 dias de ingestão contínua dos comprimidos 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 esquecido, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos. Os comprimidos 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 forem esquecidos e mais perto estiverem do intervalo normal sem tomada de comprimidos (pausa), maior será o risco de gravidez.

- **Esquecimento na 2ª semana:** A usuária deve ingerir imediatamente o último comprimido esquecido, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos e deve continuar tomando o restante da cartela no horário habitual. Se nos 7 dias precedentes ao primeiro comprimido esquecido, todos os comprimidos 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 tiver sido esquecido, deve-se aconselhar a adoção de precauções adicionais (por exemplo, uso de preservativo) por 7 dias.

- **Esquecimento na 3ª semana:** Ainda se pode minimizar a redução da proteção contraceptiva ajustando o esquema de ingestão dos comprimidos. Se nos 7 dias anteriores ao primeiro comprimido 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 (por exemplo, uso de preservativo) durante os 7 dias seguintes.

- 1) Tomar o último comprimido esquecido imediatamente, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos e continuar tomando os comprimidos seguintes no horário habitual. A nova cartela deve ser iniciada assim que acabar a cartela atual. 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.
- 2) Suspender a ingestão dos comprimidos da cartela atual, fazer um intervalo de pausa de até 7 dias sem ingestão de comprimidos (incluindo os dias em que se esqueceu de tomá-los) e, a seguir, iniciar uma nova cartela. Se não ocorrer sangramento por privação durante a tomada dos comprimidos de cor salmão, 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, deve-se seguir o mesmo procedimento usado no item “Comprimidos Esquecidos”. Se a usuária não quiser alterar seu esquema habitual de ingestão, deve retirar o(s) comprimido(s) adicional(is) de outra cartela.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Para informações mais detalhadas sobre reações adversas graves, consultar o item “Advertências e Precauções”.

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

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): náusea, dor abdominal, aumento de peso corpóreo, cefaleia, estados depressivos, alterações de humor, dor e hipersensibilidade nas mamas.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): vômito, diarreia, retenção de líquido corporal, enxaqueca, diminuição da libido, hipertrofia mamária, erupção cutânea e urticária.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): intolerância a lentes de contato, hipersensibilidade, diminuição de peso corpóreo, aumento da libido, secreção vaginal, secreção nas mamas, eritema nodoso ou multifórmico.

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

Não há relatos de efeitos deletérios graves decorrentes da superdose com contraceptivos orais combinados. Os sintomas que podem ocorrer nestes casos são: náusea, vômito 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.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS: nº 1.3569.0621

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho – CRF/SP 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 / SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SAC: 0800-191222

www.ems.com.br



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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/05/2014	-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Cartucho com 28 comprimidos.