



Science for a Better Life

Miranova®

Bayer S.A.

drágeas

0,10 mg levonorgestrel + 0,02 mg de etinilestradiol



Science for a Better Life

Miranova®
levonorgestrel
etinilestradiol

APRESENTAÇÃO:

Cartucho contendo 1 ou 3 blíster(es)-calendário com 21 drágeas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada drágea de Miranova® contém 0,10 mg de levonorgestrel e 0,02 mg de etinilestradiol. Excipientes: lactose, amido, povidona, talco, estearato de magnésio, sacarose, macrogol, carbonato de cálcio, glicerol, dióxido de titânio, pigmento de óxido de ferro amarelo, pigmento de óxido de ferro vermelho e cera montanlcol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÃO

Miranova® 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 das drágeas ou quando estas são tomadas incorretamente, ou ainda em casos de vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de uma drágea 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.

Estudos de segurança pós-comercialização demonstraram que a frequência de diagnóstico de TEV (Tromboembolismo Venoso) varia entre 7 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 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.



Science for a Better Life

Além da proteção contra gravidez, os COCs apresentam diversas propriedades positivas. O ciclo menstrual torna-se mais regular, a menstruação frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso, o que, neste último caso, pode reduzir a possibilidade de 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.

➤ Farmacocinética

- levonorgestrel

Absorção:

O levonorgestrel é rápida e completamente absorvido quando administrado por via oral. As concentrações séricas máximas de cerca de 2,3 ng/mL são atingidas aproximadamente 1,3 horas após ingestão de uma 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 1,1% da concentração total do fármaco no soro está presente na forma de esteroide livre, aproximadamente 65% está ligada especificamente à SHBG e cerca de 34% está ligada de forma inespecífica à albumina. O aumento de 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 129 L.

Metabolismo:

O levonorgestrel é extensivamente metabolizado. Os principais metabólitos no plasma são as formas conjugadas e não conjugadas de 3 α ,5 β -tetrahidrolevonorgestrel. Baseado em estudos “in vitro” e “in vivo”, a CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo do levonorgestrel.

A taxa de depuração sérica do levonorgestrel é de aproximadamente 1,0 mL/min/kg.

Eliminação:

Os níveis séricos de levonorgestrel diminuem em duas fases. A fase de disposição terminal é caracterizada por uma meia-vida de aproximadamente 25 horas. O levonorgestrel não é excretado na forma inalterada. Seus metabólitos são excretados pelas vias urinária e biliar na proporção de aproximadamente 1:1. A meia-vida de excreção do metabólito é de aproximadamente 1 dia.



Science for a Better Life

Condições no estado de equilíbrio:

Durante a ingestão diária, os níveis séricos do fármaco aumentam aproximadamente 3 vezes, atingindo o estado de equilíbrio durante a segunda metade de um ciclo de utilização. A farmacocinética do levonorgestrel é influenciada pelos níveis de SHBG, os quais aumentam em cerca de 1,5 – 1,6 vezes quando o levonorgestrel é concomitantemente administrado com o etinilestradiol. No estado de equilíbrio, a taxa de depuração e o volume da distribuição são ligeiramente reduzidos a 0,7 mL/min/kg e a aproximadamente 100 L, respectivamente.

- etinilestradiol

Absorção:

O etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. Os níveis séricos máximos de aproximadamente 50 pg/mL são alcançados em 1 a 2 horas. Durante a absorção e metabolismo de primeira passagem, o etinilestradiol é metabolizado extensivamente, resultando em biodisponibilidade oral média de aproximadamente 45%, com ampla variação interindividual de cerca de 20 a 65%.

Distribuição:

O etinilestradiol liga-se em grande extensão e de forma inespecífica à albumina sérica (aproximadamente 98%) e induz aumento das concentrações séricas de SHBG. Foi determinado o volume aparente de distribuição de cerca de 2,8 a 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, mas 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 cerca de 2,3 a 7 mL/min/kg.

Eliminação:

Os níveis séricos de etinilestradiol diminuem em duas fases de disposição, caracterizadas por meias-vidas de cerca de 1 hora e 10 a 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 um dia.

Condições no estado de equilíbrio:

As concentrações séricas de etinilestradiol aumentam em torno de duas vezes após administração oral diária de Miranova®. Considerando a variação da meia-vida da fase de disposição terminal do soro e a ingestão diária, os níveis séricos de etinilestradiol no estado



Science for a Better Life

de equilíbrio são alcançados após cerca de 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

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 prodrômicos de trombose (por exemplo, episódio isquêmico transitório, angina pectoris);
- um 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 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 usuária 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



Science for a Better Life

risco, a usuária 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, 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.

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 no peito 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



Science for a Better Life

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, braço, 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(ã) 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. Nesses 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;



Science for a Better Life

- enxaqueca;
- valvopatia;
- fibrilação atrial.

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 (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 mellitus, lúpus 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 metanálise 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



Science for a Better Life

à combinação de ambos. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias que tenham feito uso de COCs alguma vez 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 COCs. 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; lúpus 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.



Science for a Better Life

➤ 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 basear-se nas condutas médicas estabelecidas e ser 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 das drágeas (veja subitem “Drágeas esquecidas”), 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 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



Science for a Better Life

Miranova® é contraindicado durante a gravidez. Caso a usuária engravidie durante o uso de Miranova®, 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 accidental 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, não é recomendável, em geral, 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 hepática, tireoidiana, 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 habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas em usuárias de COCs.

“Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.”

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Efeitos de outras substâncias medicinais sobre Miranova®

As interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos indutores das enzimas microsomais 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



Science for a Better Life

necessidade de utilização do método de barreira estender-se além do final da cartela do COC, a usuária 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 HIV/HCV protease e inibidores não nucleosídios da transcriptase reversa podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios e progestógenos. Estas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos.
 - Substâncias que reduzem a depuração dos COCs (inibidores enzimáticos):
Inibidores potentes e moderados da CYP3A4, como antifúngicos azólicos (por exemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, macrolídeos (por exemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem e suco de toronja podem aumentar a concentração plasmática de estrogênios ou de, progestógenos ou de ambos. Doses de 60 a 120 mg/dia de etoricoxibe demonstraram aumentar as concentrações plasmáticas de etinilestradiol 1,4 a 1,6 vezes, respectivamente, quando administradas concomitantemente com um contraceptivo hormonal combinado contendo 0,035 mg de etinilestradiol.
 - Efeitos dos COCs em outras substâncias medicinais:
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). “In vitro”, etinilestradiol é um inibidor reversível da CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2, assim como inibidor baseado no mecanismo da CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2. Em estudos clínicos, a administração de contraceptivos hormonais contendo etinilestradiol levou a nenhum ou pequeno aumento nas concentrações plasmáticas dos substratos da CYP3A4 (por exemplo, midazolam), enquanto as concentrações plasmáticas dos substratos da CYP1A2 podem aumentar fracamente (por exemplo, teofilina) ou moderadamente (por exemplo, melatonina e tizanidina).
- Deve-se avaliar também as informações contidas na bula do medicamento utilizado concomitantemente a fim de identificar interações em potencial.



Science for a Better Life

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

Este medicamento tem prazo de validade de 18 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**

Drágeas rosadas, sem cheiro (odor) ou gosto característico.

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

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As drágeas devem ser ingeridas 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 7 dias sem a ingestão de drágeas, durante o qual deve ocorrer sangramento por privação hormonal (em 2-3 dias após a ingestão da última drágea). Este sangramento pode não haver cessado antes do início de uma nova cartela.

➤ **Início do uso de Miranova®**

- 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 Miranova®:

A usuária deve começar o uso de Miranova® 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 ultimo 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 Miranova®:

A usuária poderá iniciar o uso de Miranova® 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 Miranova®.



Science for a Better Life

- Após abortamento de primeiro trimestre:

Pode-se iniciar o uso de Miranova® 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.

➤ Drágeas esquecidas

Se houver transcorrido **menos de 12 horas** do horário habitual de ingestão, a proteção contraceptiva não será reduzida. A usuária deve tomar imediatamente a drágea esquecida 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 das drágeas nunca deve ser interrompida por mais de 7 dias; 2) são necessários 7 dias de ingestão contínua das drágeas 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 a última drágea esquecida, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de duas drágeas. As drágeas restantes devem ser tomadas no horário habitual. Além disso, 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 drágeas forem esquecidas e mais perto estiverem do intervalo normal sem tomada de drágeas (pausa), maior será o risco de gravidez.

- Esquecimento na 2ª semana:

A usuária deve tomar imediatamente a última drágea esquecida, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de duas drágeas e deve continuar tomando o restante da cartela no horário habitual. Se, nos 7 dias precedentes à primeira drágea esquecida, todas as drágeas tiverem sido tomadas conforme as instruções, não é necessária qualquer medida adicional. Porém, se isto não tiver ocorrido, ou se mais do que uma drágea tiver sido esquecida, deve-se aconselhar a adoção de precauções adicionais por 7 dias.



Science for a Better Life

- Esquecimento na 3^a semana:

O risco de redução da eficácia é iminente pela proximidade do intervalo sem ingestão de drágeas (pausa). No entanto, ainda se pode minimizar a redução da proteção contraceptiva ajustando o esquema de ingestão das drágeas. Se, nos 7 dias anteriores à primeira drágea esquecida, 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 a última drágea esquecida imediatamente, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de duas drágeas e continuar tomando as drágeas 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, podendo ocorrer gotejamento ou sangramento de escape durante os dias de ingestão das drágeas.
- 2) Suspender a ingestão das drágeas da cartela atual, fazer um intervalo de até 7 dias sem ingestão de drágeas (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 drágea (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 ocorrerem vômitos dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de uma drágea, deve-se seguir o mesmo procedimento usado para esquecimento das drágeas. Se a usuária não quiser alterar seu esquema habitual de ingestão, deve retirar a(s) drágea(s) adicional(is) de outra cartela.

➤ Informações adicionais para populações especiais

- Crianças e adolescentes

Miranova® é indicado apenas para uso após a menarca.

- Pacientes idosas

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

- Pacientes com insuficiência hepática

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

- Pacientes com insuficiência renal



Science for a Better Life

Miranova® 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

As reações adversas mais comumente reportadas com uso de Miranova® são náusea, dor abdominal, aumento de peso, cefaleia, humor deprimido, alteração de humor, dor nas mamas e hipersensibilidade dolorosa nas mamas. Essas reações ocorrem em 1% ou mais das usuárias.

Reações adversas graves são tromboembolismo arterial e venoso.

As frequências são definidas como comum ($\geq 1/100$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

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

Classificação por sistema corpóreo (MedDRA)	Comum	Incomum	Rara
Distúrbios nos olhos			intolerância a lentes de contato
Distúrbios gastrintestinais	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 no 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 cutâneos e nos tecidos subcutâneos		erupção cutânea, urticária	eritema nodoso, eritema multiforme
Distúrbios vasculares			eventos tromboembólicos venosos e arteriais**



Science for a Better Life

***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.**

**** - Frequência estimada de estudos epidemiológicos compreendendo um grupo de contraceptivos orais combinados.**

- “Eventos tromboembólicos venosos e arteriais” resume as seguintes entidades médicas: oclusão de veia profunda periférica, trombose e embolia/oclusão vascular pulmonar, trombose, embolia e infarto/infarto do miocárdio/infarto cerebral e AVC não especificado como hemorrágico.

Descrição das reações adversas selecionadas:

As reações adversas com frequência muito baixa ou com início tardio dos sintomas relatadas no grupo de usuárias de contraceptivo oral combinado estão listadas abaixo (veja também itens “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”).

Tumores:

- A frequência de diagnóstico de câncer de mama está ligeiramente aumentada 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.**
- Tumores hepáticos (benignos e malignos).**

Outras condições:

- mulheres com hipertrigliceridemia (risco aumentado de pancreatite em usuárias de COCs);**
- hipertensão;**
- 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, Coreia de Sydenham, herpes gestacional, perda de audição relacionada com a otosclerose;**
- em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar sintomas de angioedema;**
- distúrbios das funções hepáticas;**
- alterações na tolerância à glicose ou efeitos sobre a resistência periférica à insulina;**
- doença de Crohn, colite ulcerativa;**
- cloasma.**

Interações:



Science for a Better Life

Sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia contraceptiva podem ser resultado de interações medicamentosas entre contraceptivos orais e outros fármacos (indutores enzimáticos), veja item “Interações medicamentosas”.

“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.”

MS - 1.7056.0067

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:
Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.
São Paulo – SP

Registrado por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100
04779-900 - Socorro - São Paulo - SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
Indústria Brasileira
www.bayerhealthcare.com.br
Venda sob prescrição médica
SAC 0800 7021241
sac@bayer.com
VE0114-CCDS13





Science for a Better Life

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/11/2013	0936334/13-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VPS	Cartucho contendo 1 ou 3 blíster(es)-calendário com 21 drágeas.
Não aplicável	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	"O que devo saber antes de usar este medicamento?" "Quais os males que este medicamento pode me causar?"	VP	Cartucho contendo 1 ou 3 blíster(es)-calendário com 21 drágeas.
							"Características Farmacológicas", "Contraindicações", "interações medicamentosas", "Reações adversas".	VPS	