

GRACIAL[®]
(desogestrel + etinilestradiol)

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

desogestrel 25 mcg + etinilestradiol 40 mcg (comprimidos azuis)
desogestrel 125 mcg + etinilestradiol 30 mcg (comprimidos
brancos)

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GRACIAL®
desogestrel + etinilestradiol

APRESENTAÇÕES

GRACIAL® comprimidos de

- desogestrel 25 mcg + etinilestradiol 40 mcg e desogestrel 125 mcg + etinilestradiol 30 mcg em embalagem com 22 comprimidos (7 comprimidos azuis e 15 comprimidos brancos).

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

GRACIAL® 25 mcg + 40 mcg (comprimido azul):

desogestrel..... 25 mcg

etinilestradiol..... 40 mcg

Excipientes: amido, povidona, ácido esteárico, estearato de magnésio, dióxido de silício, racealfatocoferol, indigotina e lactose.

GRACIAL® 125 mcg + 30 mcg (comprimido branco):

desogestrel..... 125 mcg

etinilestradiol..... 30 mcg

Excipientes: amido, povidona, ácido esteárico, estearato de magnésio, dióxido de silício, racealfatocoferol e lactose.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Anticoncepção.

Indicação terapêutica complementar: Tratamento da acne leve e moderada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ensaio clínico realizado com GRACIAL® demonstraram baixíssimo índice de gravidez, bom controle do ciclo, baixa incidência de efeitos colaterais e, como resultado, reduzido índice de descontinuidade.

Em um estudo multicêntrico envolvendo 882 mulheres que foram tratadas durante o total de 12.850 ciclos, a eficácia contraceptiva foi demonstrada através da constatação de apenas uma gestação que foi atribuída à falha da usuária que esqueceu de tomar o medicamento; nesse estudo o índice de Pearl foi de 0,0 para falha do método, e de 0,1 para falha da usuária.¹ Em outra publicação, os autores apresentaram os resultados com relação ao controle dos ciclos durante o período de estudo de 18 ciclos. GRACIAL® proporcionou bom controle dos ciclos, sendo que o padrão de sangramento por privação regular foi estabelecido em 95% das mulheres já no terceiro ciclo de tratamento. A duração do sangramento foi mais curta do que antes, ou igual, em quase 80% das mulheres que estavam iniciando o tratamento já após o primeiro ciclo; nas mulheres que estavam substituindo o anticoncepcional em uso pelo GRACIAL®, 75% apresentaram duração de sangramento mais curta ou igual após o terceiro ciclo e mantiveram esse padrão durante o restante do estudo.²

Em outro estudo multicêntrico envolvendo o total de 2.280 mulheres, além do bom controle dos ciclos, foi observado que das 592 mulheres que apresentavam concomitantemente o diagnóstico de acne, em 37% a acne não mais estava presente ao final do tratamento. A maioria das mulheres estava satisfeita ou muito satisfeita com o anticoncepcional combifásico GRACIAL® e 89% demonstrou desejo de continuar com esse tratamento.³ Em outro estudo, após 9 meses de tratamento, houve o desaparecimento da acne em 76,6% das mulheres (n = 23/30) e, em 3 pacientes gravemente afetadas, ocorreu a melhora para grau leve ou moderado da doença.⁴

Referências bibliográficas:

1. Dieben TOM, Beek A, van, Coelingh Bennink HJT. Multicenter study with a new biphasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and desogestrel. *Arzneim-Forsch/ Drug Res.* 1991; 41: 996-998.
2. Dieben TOM, Berg MT, Coelingh Bennink HJT. Cycle control and side effects of a new combiphasic oral contraceptive regimen. *Arzneim-Forsch/ Drug Res.* 1994; 44 (II), 7, 877-879.
3. Vree ML, Schmidt J. A large observational clinical evaluation of a desogestrel-containing combiphasic oral contraceptive in Germany. *Eur J Contracep Repr Health Care.* 2001; 6: 108-114.

4. Volpe A, Silferi M, Mauri A et al. Efficacy on hyperandrogenism and safety of new oral contraceptive biphasic formulation containing desogestrel. Eur J Obstet Gynecol Repr Biol, 1994; 53: 205-209.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Classificação ATC G03A B05.

GRACIAL[®] é um anticoncepcional oral combifásico que contém desogestrel como o componente progestagênio. O conceito de combifásico se baseia no aumento pequeno e gradativo da dosagem de progestagênio, enquanto que, ao mesmo tempo, a dose de estrogênio é reduzida. Com este conceito, o controle do ciclo pode ser melhorado em comparação aos anticoncepcionais orais monofásicos, ao mesmo tempo em que mantém sua eficácia contraceptiva máxima.

Os estudos clínicos revelaram que os anticoncepcionais contendo etinilestradiol e desogestrel não provocam efeitos metabólicos indesejáveis atribuídos à atividade androgênica de alguns progestagênios utilizados em anticoncepcionais orais. Quando administrado de acordo com o esquema posológico recomendado, GRACIAL[®] suprime a função gonadal hipofisária e, consequentemente a ovulação. Além disso, GRACIAL[®] induz um sangramento uterino regular com quantidade e duração semelhantes à menstruação normal. Esse sangramento é indolor e normalmente inicia 2 ou 3 dias após a ingestão do último comprimido.

O efeito contraceptivo dos anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCos) é baseado na interação de vários fatores, sendo que os mais importantes são observados sobre a inibição da ovulação e alterações da secreção cervical. Assim como a proteção contra a gravidez, os AHCos apresentam várias propriedades positivas as quais, juntamente com as propriedades negativas (ver itens “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”), podem ser úteis para decidir sobre o método de controle de natalidade. O ciclo é mais regular e a menstruação é frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso. Este último pode resultar na diminuição da ocorrência de deficiência de ferro. Além disso, há evidência de redução de risco de de câncer de endométrio e ovário. Por outro lado, foi demonstrado que os AHCos de dose mais elevada (50 mcg de etinilestradiol) reduzem a incidência de cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica, doença benigna de mamas e gestação ectópica. Ainda não foi confirmado se isso se aplica aos AHCos de baixa dose.

Propriedades farmacocinéticas

desogestrel

Absorção: o desogestrel administrado por via oral é rápida e completamente absorvido e convertido em etonogestrel. Concentrações plasmáticas máximas de aproximadamente 0,3 ng/mL [no 7º dia] a 1,6 ng/mL [no 22º dia] são atingidas em cerca de 1,5 hora após ingestão de dose única. A biodisponibilidade é de 62% a 81%.

Distribuição: o etonogestrel se liga à albumina plasmática e à globulina transportadora do hormônio sexual (SHBG). Apenas 2% a 4% das concentrações plasmáticas totais do medicamento estão presentes como esteroide livre e 40% a 70% são ligados especificamente à SHBG. O aumento de SHBG induzido pelo etinilestradiol influencia a distribuição nas proteínas séricas, causando um aumento da fração ligada à SHBG e uma diminuição da fração ligada à albumina. O volume de distribuição aparente do desogestrel é de 1,5 L/kg.

Metabolismo: o etonogestrel é completamente metabolizado pelas vias conhecidas do metabolismo de esteroides. A taxa de depuração metabólica do plasma é de cerca de 2 mL/min/kg. Não foi encontrada nenhuma interação com o etinilestradiol administrado concomitantemente.

Eliminação: os níveis séricos do etonogestrel diminuem em duas fases. A fase final de eliminação é caracterizada por uma meia-vida de aproximadamente 30 horas. O desogestrel e seus metabólitos são excretados na proporção urinária/biliar de cerca de 6:4.

Condições no estado de equilíbrio: a farmacocinética do etonogestrel é influenciada pelos níveis de SHBG, que são aumentados em três vezes pelo etinilestradiol. Após a ingestão diária, os níveis séricos da droga aumentam em cerca de duas a três vezes, atingindo as condições de estado de equilíbrio durante a segunda metade do ciclo de tratamento.

etinilestradiol

Absorção: o etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. Concentrações plasmáticas máximas de cerca de 45 pg/mL são atingidas dentro de 1 a 2 horas. A biodisponibilidade absoluta resultante da conjugação pré-sistêmica e metabolismo de primeira passagem é de aproximadamente 60%.

Distribuição: o etinilestradiol é alta, mas não especificamente, ligado à albumina sérica (aproximadamente 98,5%) e induz um aumento nas concentrações plasmáticas de SHBG. Foi determinado um volume de distribuição aparente de cerca de 5 L/kg.

Metabolismo: o etinilestradiol é submetido à conjugação pré-sistêmica tanto na mucosa do intestino delgado quanto no fígado. O etinilestradiol é principalmente metabolizado pela hidroxilação aromática, mas é formada uma ampla variedade de metabólitos hidroxilados e metilados, e estes estão presentes como metabólitos livres e conjugados com glicuronídeos e sulfato. O índice de depuração metabólica é de cerca de 5 mL/min/kg.

Eliminação: os níveis séricos de etinilestradiol diminuem em duas fases de eliminação, sendo que a fase final é caracterizada por uma meia-vida de aproximadamente 24 horas. O medicamento inalterado não é excretado; os metabólitos do etinilestradiol são excretados na proporção urinária/biliar de 4:6. A meia-vida de excreção de metabólitos é de cerca de 1 dia.

Condições no estado de equilíbrio: as concentrações no estado de equilíbrio são atingidas após 3 a 4 dias quando os níveis séricos do medicamento são maiores que 30% a 40% em comparação com a dose única.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelaram risco especial para humanos com base nos estudos convencionais de toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade reprodutiva. Entretanto, deve-se considerar que os esteroides sexuais podem proporcionar o crescimento de determinados tecidos e tumores dependentes de hormônios.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCos) não devem ser utilizados na presença de quaisquer das condições relacionadas a seguir. Se alguma dessas condições aparecer pela primeira vez durante o uso do AHCos, o produto deve ser descontinuado imediatamente.

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

- Presença ou antecedentes de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos ou arteriais (por exemplo: trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio) ou acidente vascular cerebral.
- Presença ou antecedentes de pródromos de trombose (por exemplo: crise isquêmica transitória, angina pectoris).
- Antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
- Diabetes melito com envolvimento vascular.
- A presença de fator(es) de risco grave(s) para trombose venosa ou arterial também pode constituir uma contraindicação (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- Pancreatite ou antecedentes de pancreatite, se associada com hipertrigliceridemia grave.
- Hipertensão grave.
- Distúrbios hepáticos importantes ou antecedentes dessas condições, caso os resultados dos testes de função hepática não tenham retornado ao normal; icterícia colestática, antecedentes de icterícia na gravidez ou durante o uso de esteroides. Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos). Síndrome de Rotor e de Dubin-Johnson.
- Presença ou suspeita de tumores dependentes de esteroides sexuais (por exemplo: dos órgãos genitais ou das mamas). Hiperplasia endometrial.
- Sangramento vaginal sem diagnóstico.
- Porfiria.
- Hiperlipoproteinemia, especialmente em presença de outros fatores de risco que predisponham a doenças cardiovasculares.
- Antecedente de prurido intenso ou herpes gestacional durante a gravidez, ou com uso prévio de esteroides.
- Hipersensibilidade a qualquer das substâncias ativas de GRACIAL® ou a quaisquer dos excipientes.

Gravidez

Este medicamento é contraindicado para uso durante a gravidez ou suspeita de gravidez.

GRACIAL® não é indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com GRACIAL®, a administração dos comprimidos deve ser interrompida. Entretanto, a maioria dos estudos epidemiológicos mostrou que não há aumento do risco de malformações nas crianças nascidas de mães que usaram AHCos antes da gestação, nem efeitos teratogênicos quando o AHCos foi administrado inadvertidamente durante o início da gestação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se alguma das condições/fatores de risco relacionados a seguir estiver presente, os benefícios do uso do AHCos devem ser avaliados contra os possíveis riscos para cada mulher individualmente e discutidos com ela antes dela decidir iniciar o uso do medicamento. Em caso de piora, exacerbação ou primeira ocorrência de alguma dessas condições ou fatores de risco, a mulher deve contatar o seu médico. O médico, então, deve decidir se o uso do AHCos deve ser descontinuado.

Distúrbios circulatórios

- Estudos epidemiológicos demonstraram uma associação entre o uso de AHCos e um aumento do risco de doenças tromboembólicas e trombóticas venosas ou arteriais, tais como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Esses eventos ocorrem raramente.
- O uso de qualquer AHCos é associado com um aumento do risco de tromboembolia venosa (TEV) manifestada por trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar. O risco é maior durante o primeiro ano em que a mulher inicia o uso de um AHCos.

- Alguns estudos epidemiológicos sugeriram que as mulheres que utilizam AHCOs de baixa dose com progestagênios de terceira geração, incluindo o desogestrel, apresentam um aumento de risco de tromboembolia venosa quando comparadas com aquelas que utilizam AHCOs de baixa dose com o progestagênio levonorgestrel. Esses estudos indicam um aumento no risco de aproximadamente duas vezes, o que poderia corresponder a um adicional de 1 a 2 casos de tromboembolia venosa por 10.000 mulheres-anos de uso. Entretanto, os dados de outros estudos não mostraram esse aumento de 2 vezes no risco.
- De modo geral, considera-se que a incidência de tromboembolia venosa em usuárias de anticoncepcionais orais de baixas doses de estrogênios ($< 0,05$ mg de etinilestradiol) é de até 4 por 10.000 mulheres-anos em comparação com 0,5 - 3 por 10.000 mulheres-anos em não usuárias. A incidência de tromboembolia venosa que ocorre durante o uso de AHCO é menor do que a incidência associada com a gestação (isto é, 6 por 10.000 mulheres-anos).
- Há relatos extremamente raros da ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos em usuárias de AHCOs, como por exemplo, veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas. Não há consenso a respeito da associação da ocorrência desses eventos com o uso de AHCOs.
- Os sintomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos ou arteriais ou de acidente vascular cerebral podem incluir: dor e/ou edema unilateral na perna; dor torácica intensa súbita, seja ela irradiada ou não para o braço esquerdo; dispneia súbita; súbito início de tosse; cefaleia incomum intensa e prolongada; perda de visão súbita parcial ou completa; diplopia; dificuldade de fala ou afasia; vertigem; colapso com ou sem convulsão focal; fraqueza ou insensibilidade muito acentuada afetando subitamente um dos lados ou o corpo; distúrbios motores; abdome “agudo”.
- O risco de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos ou arteriais ou de acidente vascular cerebral aumenta com:
 - aumento da idade;
 - tabagismo (com tabagismo intenso e aumento da idade, o risco também aumenta, especialmente em mulheres acima dos 35 anos de idade);
 - antecedentes familiares positivos (isto é, tromboembolia venosa ou arterial em irmãos ou pais em idade relativamente precoce). Se houver suspeita de predisposição hereditária, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre o uso de qualquer anticoncepcional hormonal;
 - obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m^2);
 - dislipoproteinemia;
 - hipertensão;
 - enxaqueca;
 - doença cardíaca valvular;
 - fibrilação atrial;
 - imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer cirurgia nas pernas ou grande trauma. Nessas situações, é recomendável descontinuar o uso do AHCO (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos com 4 semanas de antecedência) e não reiniciar o uso antes de duas semanas após completa remobilização.
- Não há consenso sobre o possível papel das veias varicosas e tromboflebite superficial na tromboembolia venosa.
- O aumento do risco de tromboembolia no puerpério deve ser considerado (ver itens “4. CONTRAINDICAÇÕES - Gravidez” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Lactação”).
- Outras condições médicas associadas com eventos adversos circulatórios incluem diabetes melito, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítica urêmica, doença intestinal inflamatória crônica (colite ulcerativa ou doença de Crohn) e anemia falciforme.
- Um aumento na intensidade ou frequência de enxaqueca durante o uso de AHCO (que pode ser prodromico de um evento vascular cerebral) pode ser uma razão para interrupção imediata do AHCO.
- Fatores bioquímicos que podem ser indicativos de predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial incluem a resistência à proteína C ativada (APC), hiperomocisteinemia, deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolipina, lúpus anticoagulante).
- Ao considerar a relação risco/benefício, o médico deve levar em consideração que o tratamento adequado de uma condição pode reduzir o risco associado com trombose e que o risco associado com a gestação é maior do que o associado com AHCOs de baixa dose ($< 0,05$ mg de etinilestradiol).

Tumores

- O fator de risco mais importante para câncer de colo de útero é a infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV). Estudos epidemiológicos indicaram que o uso prolongado de AHCOs contribui para esse aumento de risco, mas há incertezas sobre em que extensão esse achado é atribuível a outros fatores, como por exemplo, os exames mais frequentes do colo do útero, diferenças no comportamento sexual incluindo o uso de métodos anticoncepcionais de barreira.
- A meta-análise de 54 estudos epidemiológicos relatou que há um aumento discreto do risco relativo ($RR = 1,24$) de ocorrer câncer de mama diagnosticado em mulheres usuárias de AHCOs. O excesso do risco desaparece

gradativamente durante o curso de 10 anos após a descontinuação do uso do AHCO. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres abaixo de 40 anos de idade, o excesso do número de cânceres de mama diagnosticados em usuárias atuais e recentes de AHCO é pequeno em relação ao risco global de câncer de mama. Esses estudos não proporcionam evidência de causalidade. O padrão observado de aumento de risco pode ser devido a um diagnóstico mais precoce do câncer de mama em usuárias de AHCO, aos efeitos biológicos dos AHCOs ou a uma combinação de ambos. O câncer de mama diagnosticado em mulheres que usaram AHCOs tende a ser clinicamente menos avançado do que o câncer diagnosticado em mulheres que nunca os usaram.

- Foram relatados, raramente, em usuárias de AHCOs, tumores hepáticos benignos, e ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos. Em casos isolados, esses tumores causaram hemorragia intra-abdominal com ameaça à vida. Quando ocorrer dor abdominal superior intensa, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres usando AHCOs, deve-se considerar a presença de tumor hepático no diagnóstico diferencial.

Outras condições

- Mulheres portadoras ou com antecedentes familiares de hipertrigliceridemia podem apresentar aumento do risco de pancreatite ao usarem AHCOs.
- Embora pequenos aumentos da pressão sanguínea tenham sido relatados em muitas mulheres usando AHCOs, aumentos clinicamente relevantes são raros. Entretanto, se uma hipertensão sustentada clinicamente significativa se desenvolver durante o uso de um AHCO, é prudente para o médico suspender o AHCO e tratar a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do AHCO pode ser reintroduzido se puderem ser obtidos valores normais de pressão com o tratamento anti-hipertensivo.
- A ocorrência ou deterioração das seguintes condições foi relatada tanto durante a gestação quanto no uso de AHCO, mas a evidência de uma associação com o uso de AHCO não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado com colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítica urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda de audição relacionada à otosclerose.
- Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem necessitar da descontinuação do uso do AHCO até que os exames da função hepática retornem ao normal. A recorrência de icterícia colestática que ocorreu pela primeira vez durante a gestação ou uso prévio de esteroides sexuais obriga a descontinuar o uso dos AHCOs.
- Embora os AHCOs possam apresentar efeitos sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glicose, não há evidências da necessidade de alterar o esquema terapêutico em diabéticas usando AHCOs de baixas doses (contendo < 0,05 mg de etinilestradiol). Entretanto, as diabéticas devem ser cuidadosamente monitoradas durante o tratamento com AHCOs.
- Doença de Crohn e colite ulcerativa foram associadas ao uso de AHCO.
- Ocasionalmente pode ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com antecedentes de cloasma gravídico. As mulheres com tendência a apresentar cloasma devem evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem sob tratamento com AHCOs.

Exames e consultas médicas

Antes de iniciar ou reinstituir o uso de GRACIAL®, deve-se fazer anamnese completa e exame físico voltados para as contraindicações (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”) e advertências (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”) mencionadas nesta bula. Esses procedimentos devem ser repetidos periodicamente. A avaliação médica periódica é também importante porque as contraindicações (por exemplo, crise isquêmica transitória) e fatores de risco (por exemplo, antecedentes familiares de trombose venosa ou arterial) podem aparecer pela primeira vez durante o uso do AHCO. A frequência e natureza das avaliações periódicas adicionais devem se basear em normas práticas estabelecidas e adaptadas individualmente, mas geralmente devem incluir referência especial à pressão sanguínea, órgãos pélvicos e abdominais e citologia cervical. As mulheres devem ser advertidas de que os anticoncepcionais orais não protegem contra infecções pelo vírus HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Eficácia reduzida

A eficácia dos AHCOs pode ser reduzida quando, por exemplo, houver esquecimento da administração de comprimidos (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Conduta se a mulher esquecer de tomar o comprimido”); ocorrerem distúrbios gastrointestinais (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Conduta em caso de distúrbios gastrointestinais”) ou administração concomitante com outros medicamentos (ver item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Redução do controle do ciclo

Com todos os AHCOs pode ocorrer sangramento irregular (spotting ou sangramento inesperado), especialmente durante os primeiros meses de uso. Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular é apenas importante após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.

Se a irregularidade dos sangramentos persistir ou ocorrer após ciclos previamente regulares, então devem ser consideradas causas não hormonais e medidas diagnósticas adequadas devem ser adotadas para excluir malignidade ou gestação. Essas medidas podem incluir a curetagem.

Em algumas mulheres, o sangramento de privação pode não ocorrer durante o intervalo sem tratamento. Se o AHCO foi usado de acordo com as instruções recomendadas (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”), é improvável que a mulher esteja grávida. Entretanto, se o AHCO não foi usado adequadamente antes da primeira falha de sangramento de privação ou se ocorrerem duas faltas de sangramento de privação seguidas, deve ser descartada a presença de gestação antes de continuar o uso do AHCO.

Lactação

A lactação pode ser influenciada pelos AHCOs uma vez que eles podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Portanto, o uso dos AHCOs geralmente não deve ser recomendado até que a lactante tenha completado o desmame. Pequenas quantidades de esteroides contraceptivos e/ou seus metabólitos podem ser excretados pelo leite, mas não há evidência de que isso afete adversamente a saúde do lactente.

Pacientes idosas

GRACIAL[®] é medicamento de uso exclusivo em mulheres em idade reprodutiva. Não se destina a uso em pacientes com idade \geq 60 anos.

Uso em insuficiência renal e cardíaca

Os estrogênios podem causar retenção hídrica, portanto, mulheres com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas. As pacientes portadoras de insuficiência cardíaca latente ou manifesta, disfunção renal ou hipertensão, deverão ser monitoradas (ver itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Poderá ocorrer sangramento inesperado e/ou falha contraceptiva quando os anticoncepcionais orais forem administrados concomitantemente com outros medicamentos. As seguintes interações foram relatadas na literatura:

Metabolismo hepático: podem ocorrer interações com medicamentos que induzem as enzimas microsossomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais [por exemplo fenitoína, barbituratos, primidona, carbamazepina, rifampicina e, possivelmente, também, a oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina e produtos fitoterápicos contendo *Hypericum perforatum* (erva de São João ou St. John's wort)].

Interferência com a circulação entero-hepática: alguns relatos clínicos sugerem que a circulação entero-hepática dos estrogênios pode ser diminuída quando determinados antibióticos são administrados e isso pode reduzir as concentrações do etinilestradiol, tais como penicilina e tetraciclina.

Mulheres em tratamento com quaisquer dessas substâncias devem, temporariamente, usar um método de barreira além do AHCO ou escolher outro método anticonceptivo. Com os medicamentos indutores de enzimas microsossomais, o método de barreira deve ser usado durante o tempo de uso concomitante dos medicamentos e por 28 dias após sua descontinuação. As mulheres em tratamento com antibióticos (exceto rifampicina e griseofulvina, devem usar o método de barreira até 7 dias após a descontinuação. Se o período de uso do método de barreira for além do término dos comprimidos da cartela de AHCO, a próxima cartela de AHCO deve ser iniciada sem o intervalo habitual sem uso dos comprimidos.

Os anticoncepcionais orais podem afetar o metabolismo de outros medicamentos. Da mesma forma, as concentrações plasmáticas e tissulares podem ser afetadas (exemplo, ciclosporina).

Observação: as bulas dos medicamentos usados concomitantemente devem ser consultadas para identificar possíveis interações.

Os anticoncepcionais orais podem interferir no metabolismo oxidativo do diazepam e clordiazepóxido, provocando acúmulo plasmático dos mesmos. Os estrogênios podem provocar diminuição da resposta a agentes antidepressivos tricíclicos e aumento na incidência de efeitos secundários tóxicos desses medicamentos.

Exames laboratoriais

O uso de esteroides contraceptivos pode influenciar os resultados de determinados exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos da função hepática, tireoideana, adrenal e renal, concentrações plasmáticas de proteínas (transportadoras), como por exemplo, a globulina transportadora de corticosteroides e de frações de lipídeos/lipoproteínas, parâmetros do metabolismo de carboidratos e da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro dos limites da normalidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento é 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.

Os comprimidos de GRACIAL[®] são redondos, chatos e com bordas chanfradas e possuem 6 mm de diâmetro. Cada comprimido apresenta de um lado a marca TR/8 (comprimidos brancos) ou TR/9 (comprimidos azuis) e do outro a marca Organon.

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 GRACIAL[®]

Os comprimidos devem ser tomados na ordem orientada na cartela, diariamente, aproximadamente no mesmo horário e com um pouco de líquido, conforme necessário. Um comprimido é tomado diariamente durante 22 dias consecutivos, começando com os comprimidos azuis durante 7 dias, seguidos dos comprimidos brancos por 15 dias. Cada cartela seguinte será iniciada após o término de uma pausa de 6 dias sem tomar os comprimidos, durante a qual normalmente ocorre o sangramento de privação. Esta, em geral, se inicia no 2º ou 3º dia após a tomada do último comprimido e pode não terminar antes do início da cartela seguinte.

Como iniciar o uso do GRACIAL[®]

• Sem ter utilizado nenhum anticoncepcional hormonal (no último mês)

A administração do comprimido precisa iniciar no 1º dia do ciclo menstrual natural da mulher (isto é, no primeiro dia da menstruação). Também é permitido iniciar entre o 2º e o 5º dia, mas durante o primeiro ciclo recomenda-se utilizar também um método de barreira nos primeiros 7 dias de tratamento.

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

A mulher deve iniciar GRACIAL[®] preferivelmente no dia seguinte ao da administração do último comprimido ativo (o último comprimido contendo substâncias ativas) do AHCO utilizado anteriormente, mas no mais tardar, no dia seguinte ao do intervalo habitual sem tratamento ou do comprimido placebo do seu tratamento prévio com AHCO. No caso do anel vaginal ou adesivo transdérmico, a mulher deve iniciar o uso de GRACIAL[®] preferivelmente no dia da retirada do anel ou do adesivo, mas no mais tardar no dia da aplicação seguinte.

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

A troca da minipílula por GRACIAL[®] pode ser feita em qualquer dia. No caso de implante ou SIU, a troca deve ser feita no dia da retirada dos mesmos e, no caso de medicamento injetável, no dia em que seria administrada a próxima injeção. Nesses casos, a mulher também deve ser advertida que é necessária a utilização de um método anticonceptivo de barreira durante os primeiros 7 dias de tratamento com GRACIAL[®].

• Após aborto no primeiro trimestre de gestação

Pode-se iniciar imediatamente. Nesse caso, não há necessidade da utilização de um método anticonceptivo adicional.

• Após o parto ou pós-aborto no segundo trimestre de gestação

Para lactantes, ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Lactação”.

As mulheres devem ser orientadas a iniciar GRACIAL[®] nos dias 21 a 28 após o parto ou aborto no segundo trimestre de gestação. Quando iniciar depois desse período, a mulher também deve ser orientada a utilizar durante os primeiros 7 dias de tratamento, um método de barreira adicional. No entanto, se a mulher já teve alguma relação sexual antes de iniciar o tratamento, deve-se afastar a possibilidade de gravidez antes de iniciar o uso do AHCO, ou então, deve-se esperar que ocorra a primeira menstruação para iniciar o tratamento anticoncepcional.

Conduta se a mulher esquecer de tomar o comprimido

Se a mulher estiver **menos de 12 horas atrasada** para tomar qualquer comprimido, a proteção contraceptiva não é reduzida. A mulher deve tomar o comprimido assim que lembrar e o próximo deve ser tomado no horário habitual.

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

- 1) A administração dos comprimidos nunca deve ser descontinuada por mais de 7 dias.

- 2) Os 7 dias de administração ininterrupta são requeridos para atingir supressão adequada do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano.

As seguintes recomendações podem ser fornecidas na prática diária:

Primeira semana: a mulher deve tomar o comprimido esquecido assim que lembrar, mesmo se isso significar a tomada de dois comprimidos ao mesmo tempo. Ela deve, então, continuar a tomar os comprimidos seguintes no horário habitual. Além disso, deve ser usado um método de barreira, como por exemplo, a "camisinha", durante os 7 dias seguintes. Se a mulher teve uma relação sexual nos 7 dias antes do esquecimento, a possibilidade de gravidez deve ser considerada. Quanto maior o número de comprimidos esquecidos e quanto mais próximo estiver o intervalo regular sem tratamento, maior o risco de gravidez.

Segunda semana: a mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que lembrar, mesmo se isso significar a tomada de dois comprimidos ao mesmo tempo. Ela deve, então, continuar tomando os comprimidos seguintes no horário habitual. Se ela tomou os comprimidos corretamente nos 7 dias antes do primeiro comprimido esquecido, não há necessidade de usar precauções anticoncepcionais adicionais. Entretanto, se esse não for o caso ou se ela se esqueceu de tomar mais de um comprimido, a mulher deve ser advertida a usar precauções adicionais durante 7 dias.

Terceira semana: o risco de confiabilidade reduzida é iminente por causa da proximidade do intervalo sem tratamento. Entretanto, ajustando o esquema de administração dos comprimidos, a proteção contraceptiva reduzida ainda pode ser evitada. Aderindo a qualquer das duas opções a seguir, não há necessidade de usar precauções anticoncepcionais adicionais, desde que nos 7 dias prévios ao primeiro comprimido esquecido, a mulher tenha tomado todos os comprimidos corretamente. Se esse não for o caso, a mulher deve ser orientada a seguir a primeira dessas duas opções e usar precauções adicionais também durante os próximos 7 dias.

1) A mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que lembrar, mesmo se isso significar a tomada de dois comprimidos ao mesmo tempo. Ela deve, então, continuar tomando os comprimidos seguintes no horário habitual. A próxima cartela deve ser iniciada assim que a cartela em uso terminar, de modo que não seja feito intervalo entre as cartelas. É improvável que a mulher apresente sangramento de privação até o final da segunda cartela, mas ela pode apresentar spotting ou sangramento inesperado durante os dias em que estiver tomando os comprimidos.

2) A mulher pode também ser orientada a interromper o uso dos comprimidos da cartela que estiver usando. Ela deve, então, ficar sem tomar os comprimidos durante até 6 dias, contando o dia do comprimido esquecido e, subsequentemente, continuar com a cartela seguinte.

Caso a mulher esqueça de tomar os comprimidos e, subsequentemente, não apresentar sangramento de privação no primeiro intervalo normal sem tratamento, a possibilidade de gravidez deve ser considerada.

Conduta em caso de distúrbios gastrintestinais

Em caso de distúrbios gastrintestinais graves, a absorção pode não ter sido completa e devem ser adotados métodos anticoncepcionais adicionais.

Se ocorrer vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão do comprimido, a recomendação para comprimidos esquecidos é aplicável (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Conduta se a mulher esquecer de tomar o comprimido”). Se a mulher não quiser alterar seu esquema atual de administração, ela precisa tomar comprimidos adicionais de outra cartela.

Conduta para alterar ou atrasar a menstruação

Para atrasar a menstruação a mulher deve continuar o tratamento com os comprimidos brancos de uma outra cartela de GRACIAL® sem respeitar o intervalo sem comprimido. Esse período pode se estender pelo tempo desejado até o final da segunda cartela (no máximo 15 dias). A mulher pode apresentar sangramento inesperado ou spotting durante o período de extensão. O uso regular de GRACIAL® é então retomado após o intervalo habitual de 6 dias sem comprimido.

Para alterar o início da menstruação para um outro dia da semana diferente daquele a que está acostumada, a mulher pode ser orientada a encurtar o próximo intervalo sem comprimido em quantos dias ela quiser. Quanto mais curto o intervalo, maior o risco de não apresentar sangramento de privação e apresentar sangramento inesperado e spotting durante o uso da segunda cartela (logo que ela atrasar a menstruação).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos indesejáveis graves relacionados ao uso de AHCos são abordados em detalhes no item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”. Outras reações adversas que foram relatadas em usuárias de AHCos, mas que não foram confirmadas nem afastadas, são:

Comuns (≥ 1 em 100 usuárias)/incomuns (< 1 em 100 usuárias e ≥ 1 em 1000 usuárias): Distúrbios gastrintestinais: náusea, vômito, dor abdominal e diarreia; Distúrbios do metabolismo e nutricionais: aumento de peso corporal e retenção de líquido; Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia, enxaqueca e vertigem; redução do desejo sexual, humor deprimido e alterações do humor; Distúrbios do sistema reprodutor e mamários: dor e sensibilidade mamária, hipertrofia mamária; Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: exantema e urticária.

Raros (< 1 em 1000 usuárias): Distúrbios dos olhos: intolerância a lentes de contato; Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade; Distúrbios do metabolismo e nutricionais: perda de peso; Distúrbios do sistema nervoso: aumento do desejo sexual; Distúrbios do sistema reprodutor e mamários: secreção vaginal, secreção mamária, hemorragia uterina e vaginal; Distúrbios do sistema respiratório: dispneia. Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: eritema nodoso, eritema multiforme, alopecia e acne.

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

10. SUPERDOSE

Não há relatos de danos graves decorrentes de superdose. A toxicidade tanto do desogestrel como do etinilestradiol é muito baixa. Sendo assim, não se espera a ocorrência de sintomas tóxicos com GRACIAL® quando, por exemplo, uma criança venha a ingerir diversos comprimidos simultaneamente. Os sintomas que podem ocorrer nesse caso incluem: náusea, vômito e, em meninas jovens, leve sangramento vaginal. Não há antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0082

Farm. Resp.: Cristina Matushima - CRF-SP nº 35.496

Registrado e fabricado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua João Alfredo, 353, São Paulo/SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 – Indústria Brasileira

SAC 0800-708-1818

supera.atende@superafarma.com.br



Venda sob prescrição médica.

GRACIAL_BU04_RA 0211 OS S5 (ref. 5.0)_VPS



Organon é marca registrada do grupo Schering-Plough



ANEXO B

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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/06/2014		10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação à Resolução RDC 47/09	VPS	Comprimidos 25 mcg + 40 mcg (azuis) e 125 mcg + 30 mcg (brancos)