

BELARINA[®]

(2 mg acetato de clormadinona + 0,02 mg
etinilestradiol)

Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

Belarina[®]
acetato de clormadinona e etinilestradiol

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Belarina[®]

acetato de clormadinona e etinilestradiol

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos cor de rosa com 2 mg de acetato de clormadinona e 0,02 mg de etinilestradiol na área amarela do blíster (comprimidos 1-24) e 4 comprimidos revestidos brancos de placebo na área rosa do blíster (comprimidos 25-28). Os comprimidos revestidos de cor branca são inativos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Comprimidos cor de rosa

Cada comprimido contém 2 mg de acetato de clormadinona e 0,02 mg de etinilestradiol.
Excipientes: Lactose monoidratada, povidona, amido de milho, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, propilenoglicol, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

Comprimidos brancos

O comprimido não contém princípios ativos.

Excipientes: Lactose monoidratada, povidona, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, propilenoglicol, talco e dióxido de titânio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Anticoncepcional hormonal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos nos quais a administração de **Belarina**[®] foi avaliada durante mais de 21 ciclos menstruais consecutivos em 2.011 pacientes, e mais de 23.000 ciclos menstruais, houve 7 casos de gravidez. Em 5 pacientes foram observados erros de ingestão, com enfermidades concomitantes que causaram náuseas ou vômito, ou a administração concomitante de medicamentos que sabidamente diminuem o efeito anticoncepcional dos contraceptivos hormonais no período da concepção.

Tipo de uso	Número de gestações	Índice de Pearl	Intervalo de confiança de 95%
Uso típico	7	0,392	[0,158; 0,808]
Uso perfeito	2	0,117	[0,014; 0,418]

Referências

1. Brucker C, Hedon B, The HS, Höschel K, Binder N, Christoph A. Long-term efficacy and safety of a monophasic combined oral contraceptive containing 0.02mg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate administered in a 24/4-day regimen. *Contraception*. 2010; 81(6):501-509.
2. Clinical Overview GRT4248. Grunenthal. 17 Jul 2007.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital, Progestagênios e estrogênios, combinações fixas. Código ATC: G03AA15.

Belarina[®] é um contraceptivo oral combinado, com efeitos antiandrogênicos. Consiste na

associação de um estrogênio (etinilestradiol) e um progestágeno (acetato de clormadinona).

Sob administração contínua de **Belarina**[®] por 24 dias, haverá inibição da secreção hipofisária de FSH e LH e conseqüentemente a suspensão da ovulação. O endométrio sofre proliferação, com transformação secretora concomitante. Muda também a consistência do muco cervical. Isso reduz a capacidade de migração do espermatozoide através do canal cervical, alterando também sua motilidade.

A dose diária mais baixa do acetato de clormadinona para a completa inibição da ovulação é de 1,7 mg. A dose para a transformação secretora total do endométrio é de 25 mg por ciclo.

O efeito antiandrogênico da combinação do etinilestradiol - acetato de clormadinona deve-se, em parte, à diminuição da concentração sérica dos androgênios. O etinilestradiol reduz a quantidade de testosterona livre no sangue, através do aumento da SHBG (globulina fixadora dos hormônios sexuais).

O acetato de clormadinona é um progestágeno antiandrogênico. Esse efeito baseia-se em sua capacidade de deslocar os andrógenos de seus receptores, dando lugar à reversão ou atenuação do efeito dos andrógenos, endógenos ou exógenos.

Propriedades Farmacocinéticas

Acetato de clormadinona (ACM)

Absorção

Com a administração por via oral, o ACM é absorvido de forma rápida e quase completa. A biodisponibilidade sistêmica do ACM é elevada, posto que não está sujeito ao metabolismo de primeira passagem. As máximas concentrações plasmáticas são alcançadas após 1-2 horas.

Distribuição

A união do ACM a proteínas plasmáticas humanas, principalmente à albumina, é superior a 95%. O ACM não possui afinidade de união com SHBG e nem com CBG. O ACM se armazena principalmente em tecido adiposo.

Metabolismo

Os inúmeros processos de redução e oxidação, e a conjugação de glucuronídeos e sulfatos, resultam em inúmeros metabólitos. Os principais metabólitos no plasma humano são 3a e 38-hidroxi-ACM, cuja meia-vida biológica não difere essencialmente da meia-vida biológica do ACM não metabolizado. Os metabólitos 3-hidroxi mostram atividade antiandrogênica similar à

do ACM. Na urina, os metabólitos aparecem principalmente como conjugados. Após a fragmentação enzimática, o principal metabólito é o 2a-hidroxi-ACM além dos metabólitos 3-hidroxi e os metabólitos di-hidroxi.

Eliminação

O ACM é eliminado do plasma com uma meia-vida de cerca de 34 horas (após uma dose única) e ao redor de 36-39 horas (após doses múltiplas). Após sua administração oral, o ACM e seus metabólitos são excretados tanto por via renal como pelas fezes, em quantidades aproximadamente iguais.

Etinilestradiol (EE)

Absorção

O EE é absorvido rápida e quase completamente após sua administração oral. A média das máximas concentrações plasmáticas é atingida após 1,5 horas. Devido à conjugação pré-sistêmica e ao metabolismo de primeira passagem no fígado, a biodisponibilidade absoluta é de 40% e está sujeita a uma variação interindividual considerável (20-65%).

Distribuição

As concentrações plasmáticas de EE reportadas na literatura variam consideravelmente. Aproximadamente 98% estão vinculados às proteínas plasmáticas, quase exclusivamente à albumina.

Metabolismo

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

Eliminação

A meia-vida plasmática do EE é de aproximadamente 12-14 horas. O EE é excretado pela via renal e fecal, em uma proporção de 2:3. O sulfato do EE excretado na bile após a hidrólise, por parte das bactérias intestinais, está sujeito à circulação entero-hepática.

Dados pré-clínicos de segurança

A toxicidade aguda dos estrogênios é baixa. Devido às grandes diferenças entre as espécies de animais de laboratório e os seres humanos, os resultados com estrogênios em animais apresentam unicamente um valor preditivo limitado para humanos. O etinilestradiol é um estrogênio sintético de uso frequente nos contraceptivos orais, possui um efeito embrioletal nos animais de laboratório, inclusive em doses relativamente baixas; foram observadas anomalias do trato urogenital e feminização dos fetos masculinos. Esses efeitos são considerados específicos de cada espécie.

O acetato de clormadinona mostrou efeitos letais para embriões de coelhos, ratos e camundongos. Por outro lado, foi observada teratogenicidade em coelhos em doses embriotóxicas, e em ratos em doses testadas mais baixas (1 mg/kg/dia). A importância desses resultados para administração em humanos não é clara.

Dados pré-clínicos de estudos convencionais em toxicidade crônica, genotoxicidade e potencial carcinogênico, mostram que não há riscos especiais para os humanos, além dos já descritos em outras seções deste documento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraceptivos orais combinados (COC) não deverão ser tomados no caso das enfermidades abaixo descritas. **Belarina**[®] deverá ser imediatamente descontinuado caso ocorram qualquer das seguintes condições durante a administração:

- Presença de risco de tromboembolismo venoso (TEV):
 - tromboembolismo venoso – TEV atual (com anticoagulante) ou histórico de tromboembolismo venoso (ex. trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar).
 - Predisposição hereditária ou adquirida conhecida para tromboembolismo venoso, tais como resistência à proteína C ativada (incluindo fator V de Leiden), deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S.
 - Cirurgia de grande porte com imobilização prolongada.
 - Alto risco de tromboembolismo venoso devido à presença de múltiplos fatores de risco.
- Presença de risco de tromboembolismo arterial (TEA):
 - tromboembolismo arterial – tromboembolismo arterial atual ou histórico de tromboembolismo arterial (ex. infarto do miocárdio) ou condição prodrômica (ex. angina pectoris).
 - doença cerebrovascular – acidente vascular cerebral (AVC) atual, histórico de AVC ou condição prodrômica (ex. ataque isquêmico transitório).

-
- predisposição hereditária ou adquirida conhecida para tromboembolismo arterial, tais como hiperhomocisteinemia e síndrome de anticorpos antifosfolípidos (SAF) (anticorpos anticardiolipina; lúpus anticoagulante).
 - história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
 - alto risco de tromboembolismo arterial devido a fatores de risco múltiplos ou à presença de um fator de risco grave tais como:
 - diabetes *mellitus* com alterações vasculares;
 - hipertensão grave;
 - dislipoproteinemia grave.
 - Suspeita ou existência de gravidez;
 - Diabetes *mellitus* não controlada;
 - Hipertensão arterial não controlada ou um incremento significativo da pressão arterial (valores constantemente acima de 140/90 mm de Hg);
 - Hepatite, icterícia;
 - Transtornos da função hepática até que os valores da função hepática voltem à condição normal;
 - Prurido generalizado, colestase, principalmente durante gravidez prévia ou terapia de estrogênios;
 - Síndrome de Dubin Johnson, síndrome de Rotor, transtornos do fluxo biliar;
 - Histórico, ou tumores hepáticos existentes;
 - Dor epigástrica grave, crescimento do fígado ou sintomas de hemorragia intra-abdominal;
 - Aparecimento ou recorrência de porfíria (qualquer das três formas, em particular, a porfíria adquirida);
 - Presença ou antecedentes de tumores malignos sensíveis a hormônios, por exemplo, de mama ou do útero;
 - Transtornos graves do metabolismo de lipídios;
 - Pancreatite ou antecedentes de tal condição, se associada à hipertrigliceridemia grave;
 - Primeiros sintomas de cefaleia tipo enxaqueca, ou uma maior frequência de cefaleias invulgarmente graves;
 - Histórico de enxaqueca com sintomas neurológicos focais (“enxaqueca com aura”);
 - Transtornos sensoriais agudos, por exemplo, visuais ou auditivos;
 - Transtornos motores (particularmente paralisia);
 - Aumento das convulsões epiléticas;
 - Depressão grave;
 - Otosclerose que tenha se deteriorado durante gestações anteriores;

- Amenorreia de causa desconhecida;
- Hiperplasia endometrial;
- Sangramento genital de causa desconhecida;
- Hipersensibilidade ao acetato de clormadinona, etinilestradiol, ou a alguns de seus excipientes;
- Presença ou histórico de meningioma

Um fator de risco grave ou múltiplos fatores de risco de trombose venosa ou arterial poderão constituir uma contraindicação (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Belarina[®] é contraindicado no uso concomitante com medicamentos que contenham ombitasvir, paritaprevir, ritonavir e dasabuvir ou medicamentos que contenham glecaprevir, pibrentasvir, ou sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir. (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A decisão de prescrever **Belarina**[®] deve levar em consideração os fatores de risco atuais individuais da paciente, particularmente aqueles para tromboembolismo venoso, e como este risco com **Belarina**[®] é comparável com outros contraceptivos orais combinados (vide **4. CONTRAINDICAÇÕES** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Advertências

O tabagismo aumenta o risco dos efeitos colaterais cardiovasculares graves dos contraceptivos orais combinados (COC). Esse risco aumenta conforme aumenta a idade e o consumo de cigarros, e é muito pronunciado em pacientes com mais de 35 anos. Pacientes com mais de 35 anos que fumem deverão usar outros métodos contraceptivos. A administração de COC se associa a um aumento do risco de várias doenças graves, tais como infarto do miocárdio, tromboembolismo, infarto cerebral, ou neoplasias hepáticas. Outros fatores de risco, tais como hipertensão, hiperlipidemia, obesidade e diabetes claramente aumentam o risco de morbidez e de mortalidade. Em presença de uma das seguintes enfermidades ou fatores de risco, a vantagem de administrar o medicamento **Belarina**[®] deverá ser contrabalançada com os riscos, e esses devem ser discutidos com a paciente antes que comece a tomar os comprimidos. Se essas doenças ou fatores de risco tiverem se desenvolvido ou deteriorado durante a administração, a usuária deverá consultar seu médico. O médico deverá então decidir se o tratamento deverá ser descontinuado.

Tromboembolismo e outras doenças vasculares

Resultados de estudos epidemiológicos mostram que existe uma conexão entre a administração de contraceptivos orais e um aumento do risco da enfermidade de tromboembolismo arterial ou venoso, por exemplo, infarto do miocárdio, apoplexia, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Esses eventos são raros.

Evento extremamente raro, foi reportada trombose em outros vasos sanguíneos em usuárias de COC, como veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais ou retiniais.

Risco de tromboembolismo venoso (TEV)

O uso de COC aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TEV) comparado com sua não utilização. **Produtos que contêm levonorgestrel (LNG), norgestimato ou noretisterona são associados com os riscos mais baixos de TEV. Outros COC que contêm clormadinona/etinilestradiol, como etinilestradiol 0,02mg – acetato de clormadinona 2mg, podem apresentar um risco 1,25 vezes maior em comparação com o LNG. A decisão para usar qualquer produto além daqueles conhecidamente de risco mais baixo de TEV deve ser tomada somente após uma discussão com a mulher para assegurar que ela entende o risco de TEV com COCs, como seus fatores de risco atuais influenciam este risco e que o risco de TEV dela é maior no primeiro ano de uso. Há também alguma evidência que o risco é aumentado quando o COC é reiniciado após uma pausa de uso de 4 semanas ou mais.**

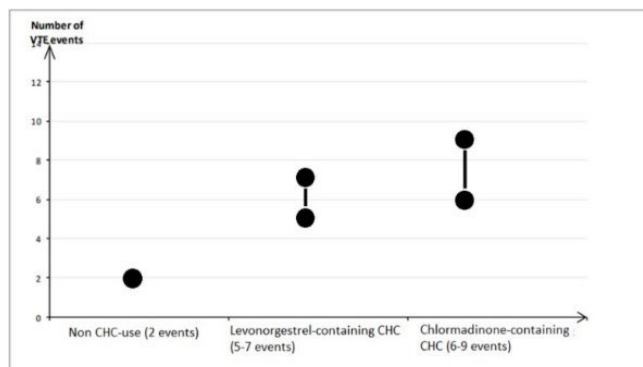
Em mulheres que não usam um COC e não estão grávidas, cerca de 2 em cada 10.000 poderão desenvolver um episódio de TEV ao longo do período de um ano. Entretanto, em qualquer mulher individualmente o risco pode ser bem maior, dependendo de seus fatores de risco subjacentes (ver abaixo).

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

Entre 6 e 9 em cada 10.000 mulheres que usam um COC que contém clormadinona, poderão desenvolver TEV em um ano; isto se compara com cerca de 6¹ em cada 10.000 mulheres que usam um COC contendo levonorgestrel.

¹ Ponto do meio da faixa de 5-7 por 10.000 mulheres/ano, baseado em um risco relativo para COC contendo levonorgestrel versus não uso de aproximadamente 2,3 a 3,6.

Número de TEV por 10.000 mulheres em um ano.



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

TEV pode ser fatal em 1-2% dos casos.

Fatores de risco para TEV

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

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

Tabela: Fatores de risco para TEV

Fator de risco	Comentário
Obesidade (índice de massa corporal – IMC- acima de 30 kg/m ²)	Risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante considerar se estão presentes também outros fatores de risco.
Imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer cirurgia nas pernas ou pelve, neurocirurgia ou trauma importante. Nota: imobilização temporária incluindo viagens aéreas superiores a 4 horas também pode ser um fator de risco para TEV, particularmente em mulheres com outros fatores de risco.	Nestas situações é aconselhável descontinuar o uso do adesivo/pílula/anel (no caso de cirurgia eletiva com pelo menos 4 semanas de antecedência) e não recomeçar até duas semanas após a completa remobilização. Outro método de contracepção deve ser usado para evitar gravidez não intencional.

	Tratamento antitrombótico deve ser considerado se Belarina [®] não tiver sido suspenso antecipadamente.
Histórico familiar positivo (tromboembolismo venoso em um dos irmãos ou pais, especialmente em idade relativamente jovem, como menos de 50 anos)	Se uma predisposição hereditária for suspeitada, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre o uso de qualquer COC.
Outras condições médicas associadas com TEV	Câncer, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítica urêmica, doença intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e doença falciforme.
Idade aumentada	Particularmente acima de 35 anos.

Os fatores bioquímicos que podem indicar uma predisposição hereditária ou adquirida para trombose arterial ou venosa são: Resistência à proteína C ativada (resistência APC), hiperhomocistinemia, deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S e anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anti-cardiolipina, anticoagulante lúpico).

Não existe consenso sobre o possível papel das veias varicosas e da tromboflebite superficial no início ou durante a progressão da trombose venosa.

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

Sintomas de trombose venosa profunda e embolismo pulmonar

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

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

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

Os sintomas de embolismo pulmonar (EP) podem incluir:

- início rápido de dificuldade respiratória inexplicável ou respiração acelerada;
- tosse súbita que pode estar associada com hemoptise;
- dor aguda no peito;

- tontura ou vertigem grave;
- batimentos cardíacos rápidos ou irregulares.

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

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

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

Risco de tromboembolismo arterial (TEA)

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

Fatores de risco para TEA

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

Tabela: Fatores de risco para TEA

Fator de risco	Comentário
Idade aumentada	Particularmente acima de 35 anos.

Tabagismo	Mulheres devem ser aconselhadas a não fumarem se elas desejarem usar um COC. Mulheres acima de 35 anos que continuam a fumar devem ser fortemente aconselhadas a usarem um método de contracepção diferente.
Hipertensão	
Obesidade (índice de massa corporal- IMC- acima de 30 kg/m ²)	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante em mulheres com fatores de risco adicionais.
Histórico familiar positivo (tromboembolismo arterial em um irmão ou pais especialmente em idade relativamente jovem, como abaixo de 50)	Se uma predisposição hereditária for suspeitada, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre o uso de qualquer COC.
Enxaqueca	Um aumento na frequência ou gravidade da enxaqueca durante o uso de COC (que pode ser prodrômica de um evento vascular cerebral) pode ser uma razão para descontinuação imediata.
Outras condições médicas associadas com eventos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, doença cardíaca valvar e fibrilação atrial, dislipoproteinemia e lúpus eritematoso sistêmico.

Sintomas de TEA

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

Os sintomas de um acidente vascular cerebral podem incluir:

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

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

Os sintomas de infarto do miocárdio (IM) podem incluir:

- dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou plenitude no peito, braço ou região

retroesternal;

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

Usuárias de COC devem ser informadas que elas devem consultar seu médico no evento de possíveis sintomas de trombose. **Belarina**[®] deve ser descontinuado em caso de suspeita ou confirmação de trombose.

Tumores

Alguns estudos epidemiológicos indicam que o uso prolongado de contraceptivos hormonais é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer cervical em pacientes infectadas pelo papilomavírus humano (HPV). No entanto, ainda há controvérsia quanto à extensão em que esse achado possa ser influenciado pelos efeitos coexistentes (por exemplo, diferenças no número de parceiros sexuais, ou o uso de medidas contraceptivos mecânicos) (ver também “exame médico”). Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos mostrou que durante a administração de contraceptivos orais houve um ligeiro aumento do risco de câncer de mama (RR = 1,24). O aumento do risco é transitório e é gradualmente reduzido em até 10 anos após o término da administração. Esses estudos não indicam as causas. O risco maior observado pode ser atribuído ao diagnóstico precoce do câncer de mama em usuárias de COC, os efeitos biológicos dos COC, ou uma combinação de ambos.

Durante a ingestão de contraceptivos orais foram reportados tumores hepáticos, em raros casos benignos e em alguns poucos casos (mais raros) malignos. Em casos isolados esses tumores resultaram em hemorragia intra-abdominal, com ameaça à vida. Em caso de dor abdominal intensa, que não desapareça de maneira espontânea, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal, deve-se levar em conta a possibilidade de um tumor hepático e o uso de **Belarina**[®] deverá ser interrompido.

Outras doenças

Humor depressivo e depressão são efeitos adversos conhecidos do uso de contraceptivos hormonais (vide **9.REAÇÕES ADVERSAS**). A depressão pode ser grave e é um fator de risco conhecido para comportamento suicida e o suicídio. As mulheres devem ser aconselhadas a entrar em contato com seu médico em caso de alterações do humor e sintomas de depressão logo após o

início do tratamento

Muitas pacientes que usam contraceptivos hormonais tiveram um ligeiro aumento da pressão arterial, embora um aumento clinicamente significativo seja raro. A ligação entre a administração de contraceptivos hormonais e uma hipertensão clinicamente aparente até o momento não foi confirmada. Se houver um aumento clinicamente significativo da pressão arterial durante a administração do medicamento **Belarina**[®], seu uso deverá ser interrompido para que a hipertensão seja devidamente tratada. **Belarina**[®] poderá ser reutilizado tão logo os valores da pressão arterial voltem ao normal com a terapia anti-hipertensiva.

Em pacientes com histórico de herpes gestacional poderá haver recorrência durante a administração de COC. Em pacientes com histórico de hipertrigliceridemia ou histórico familiar de tal enfermidade, o risco de pancreatite aumenta durante a administração de COC. Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem exigir a interrupção do uso de COC, até que os valores da função hepática retornem ao normal. A recorrência de icterícia colestática que ocorreu primeiro durante a gravidez ou o uso prévio de hormônios sexuais exige a interrupção do uso de COC.

Os COC podem afetar a resistência periférica à insulina ou a tolerância à glicose. Portanto, as diabéticas deverão ser cuidadosamente monitoradas enquanto estiverem usando contraceptivos hormonais.

Raramente, ocorrerá cloasma, principalmente em pacientes com histórico de cloasma gravídico. Pacientes com tendência a desenvolver cloasma devem evitar a exposição ao sol e à radiação ultravioleta durante a administração de contraceptivos hormonais.

Estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário e angioedema adquirido.

Meningioma

A ocorrência de meningioma (único ou múltiplo) foi reportada com uso associado a acetato de clormadinona, especialmente em altas doses e por um período prolongado (vários anos). Os pacientes que apresentarem sinais e sintomas de meningioma devem ser monitorados conforme prática clínica. Se um paciente for diagnosticado com meningioma qualquer tratamento com acetato de clormadinona deve ser interrompido como medida preventiva.

Há evidências de que o risco de meningioma pode diminuir após a descontinuação do tratamento com acetato de clormadinona.

Precauções

A administração de estrogênio ou de combinações de estrogênio/progesterona pode resultar em

efeitos negativos em certas doenças ou condições e por isso uma supervisão médica será necessária nos seguintes casos:

- Epilepsia
- Esclerose múltipla
- Tetania
- Enxaqueca
- Asma
- Insuficiência cardíaca ou renal
- Coreia de Sydenham (Coreia menor)
- Diabetes mellitus
- Enfermidades hepáticas
- Dislipoproteinemia
- Enfermidades autoimunes (incluindo Lupus eritematoso sistêmico)
- Obesidade
- Hipertensão
- Endometriose
- Varizes
- Flebite
- Distúrbios de coagulação do sangue
- Mastopatia
- Mioma uterino
- Herpes gestacional
- Depressão
- Enfermidade inflamatória intestinal crônica (enfermidade de Crohn, colite ulcerativa).

Exame médico

Antes de iniciar ou reiniciar o uso de **Belarina**[®] deve-se obter o histórico médico completo da mulher (incluindo história familiar) e a gravidez deve ser excluída. A pressão arterial deve ser medida e um exame físico deve ser realizado, guiado pelas contraindicações e advertências.

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

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

adaptadas a cada mulher individualmente.

A paciente deverá ser informada que a administração de contraceptivos orais, incluindo o medicamento **Belarina**[®], não a protegerá de infecções por HIV (AIDS) ou outras enfermidades sexualmente transmitidas.

Diminuição da eficácia

A omissão de um comprimido de cor rosa, (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Administração Irregular dos Comprimidos**) vômitos ou distúrbios intestinais como a diarreia, a administração concomitante em longo prazo de certos medicamentos (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**) ou em casos muito raros de distúrbios metabólicos, podem afetar a eficácia contraceptiva.

Impacto no controle do ciclo

- Sangramento de escape / “spotting”

Todos os contraceptivos hormonais podem provocar sangramento vaginal irregular (sangramento de escape / “spotting”), especialmente nos primeiros ciclos de administração. Portanto, deve-se realizar uma avaliação médica dos ciclos irregulares, após um período de ajuste de cerca de três ciclos. Se, durante a administração de **Belarina**[®] persistir o sangramento ou se ocorrer após os ciclos regulares, deve-se realizar um exame médico para descartar gravidez ou algum distúrbio do organismo. Após descartar a gravidez ou eventual distúrbio do organismo, pode-se continuar administrando o medicamento **Belarina**[®] ou substituí-lo por outra preparação.

Sangramentos intermenstruais podem ser um sinal de diminuição da eficácia contraceptiva (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Administração Irregular dos Comprimidos, Indicações em caso de vômito e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

As preparações herbais contendo “Erva-de-São-João” (*Hypericum perforatum*) não devem ser ingeridas concomitantemente com **Belarina**[®] (vide “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”) pois o efeito contraceptivo pode ser comprometido. Foram relatados sangramento de escape e casos isolados de gravidez (vide “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”).

Ausência de sangramento de privação

Vinte e quatro dias após a administração dos comprimidos de cor rosa, será comum ocorrer sangramento durante o intervalo de administração dos comprimidos brancos. Ocasional e particularmente nos primeiros meses da administração, o sangramento poderá não aparecer.

Porém, isso não será indicativo de redução do efeito anticoncepcional. Se a menstruação não ocorrer após um ciclo de administração no qual a paciente não tenha se esquecido de tomar nenhum comprimido rosa, não tenha sido prorrogado o período de 4 dias de ingestão do comprimido branco ou continuado com um descanso, não tenham sido ingeridos outros medicamentos de forma concomitante, e não tenha havido vômito ou diarreia, a gravidez será pouco provável e a administração de **Belarina**[®] deverá ser mantida. Se **Belarina**[®] não tiver sido tomado de acordo com as instruções antes da primeira ausência da menstruação, ou esta não ocorra durante dois ciclos consecutivos, a gravidez deverá ser descartada antes de continuar com a administração.

Gravidez e amamentação

O uso de **Belarina**[®] não é indicado durante a gravidez. A gravidez deve ter sido descartada antes de usar o produto. Se a gravidez ocorrer durante o uso do medicamento **Belarina**[®], esse deverá ser imediatamente suspenso e um médico deve ser consultado. Até agora a maioria dos estudos epidemiológicos não mostrou qualquer evidência clínica dos efeitos teratogênicos ou fetotóxicos quando da ingestão acidental de estrogênios durante a gravidez, em combinação com outros progestagênios em doses similares aos do medicamento **Belarina**[®]. Embora os testes em animais tenham mostrado evidência de toxicidade reprodutiva, os dados clínicos obtidos em mais de 330 mulheres grávidas não mostraram efeitos embriotóxicos com acetato de clormadinona. Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

O risco aumentado de TEV durante o período pós-parto deve ser considerado ao se reiniciar o uso de **Belarina**[®].

Amamentação

A amamentação poderá ser afetada pelos estrogênios, já que pode afetar a quantidade e a composição do leite materno. Pequenas quantidades de esteroides contraceptivos e/ou seus metabólitos podem ser excretados no leite materno, o que poderá afetar o bebê. Por esse motivo **Belarina**[®] não deverá ser utilizado durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez – X

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

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não se tem conhecimento de efeitos negativos dos contraceptivos orais na capacidade de operar ou utilizar máquinas

Adultos: **Belarina**[®] não é indicada após a menopausa.

Este medicamento contém LACTOSE.

Pacientes com intolerância hereditária à galactose, deficiência total de lactase ou uma má absorção de glicose – galactose não deverão tomar esse medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As bulas de outros medicamentos administrados concomitantemente com **Belarina**[®] devem ser consultadas para identificar potenciais interações.

Interações farmacodinâmicas

Durante os estudos clínicos com pacientes em tratamento de infecções pelo vírus da hepatite C (HCV) com medicamentos contendo ombitasvir, paritaprevir, ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, ocorreram elevações da alanina aminotransferase (ALT) superiores a 5 vezes do limite superior normal (LSN) mais frequente em mulheres que usam medicamentos contendo etinilestradiol, como contraceptivos orais combinados (COCs). Além disso, também foram observados em pacientes tratadas com glecaprevir e pibrentasvir ou sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir, aumentos dos níveis de ALT em mulheres que utilizam medicamentos que contém etinilestradiol, como os COCs (vide **4. CONTRAINDICAÇÕES** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Portanto, as pacientes de **Belarina**[®] devem mudar para um método contraceptivo alternativo (por exemplo, métodos contraceptivos apenas com progestagênio ou métodos não hormonais) antes de iniciar o tratamento com este regime de combinação de medicamentos. O tratamento com **Belarina**[®] pode ser reiniciado 2 semanas após a conclusão do tratamento com este regime de combinação de medicamentos.

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos no **Belarina**[®]:

Podem ocorrer interações com drogas que induzem enzimas microssomais. Essas interações

podem resultar em um aumento da depuração de hormônios sexuais, o que pode levar a sangramentos antecipados e/ou comprometimento da eficácia contraceptiva.

Gerenciamento de interações

A indução enzimática já pode ser observada após poucos dias de tratamento. A indução enzimática máxima em geral é vista com poucas semanas de tratamento. Após a finalização da terapia, a indução enzimática pode se manter por aproximadamente 4 semanas.

- Tratamentos de curto prazo:

Mulheres em tratamento com drogas que induzem enzimas devem utilizar temporariamente métodos de barreira ou outros métodos contraceptivos em complemento ao COC. O método de barreira deve ser usado durante todo o período de tratamento e por mais 28 dias após a finalização. Se o tratamento medicamentoso se estender até o final da cartela do COC, a próxima cartela do COC deve ser iniciada sem o intervalo usual sem comprimidos.

- Tratamentos de longo prazo:

Em mulheres em tratamento de longo prazo com drogas que induzem enzimas, é recomendado o uso de outro método de contracepção confiável, não hormonal.

As interações descritas a seguir têm sido reportadas na literatura:

Os seguintes medicamentos/substâncias ativas podem reduzir as concentrações séricas do etinilestradiol, aumentando o clearance dos COCs (diminuição da eficácia dos COCs por indução enzimática):

- Rifampicina, rifabutina, barbitúricos, antiepilépticos (como a carbamazepina, oxcarbazepina, felbamato, fenitoína e o topiramato), griseofulvina, barbexaclona, primidona, modafinila, bosentana, alguns inibidores da protease (medicamentos para HIV, por exemplo, ritonavir, nevirapina e efavirenz) e produtos herbais contendo Erva - de-São-João (*Hypericum perforatum*).

Os seguintes medicamentos/substâncias ativas podem reduzir as concentrações séricas do etinilestradiol, aumentando a motilidade gastrointestinal ou comprometendo a absorção:

- metoclopramida, carvão ativado.

Sustâncias com efeitos variáveis na depuração de COCs:

Quando coadministrada com COCs, muitas combinações de inibidores da protease do HIV e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, incluindo combinações com inibidores do

HCV podem aumentar ou diminuir as concentrações de estrogênio ou progestinas. O efeito líquido dessas mudanças pode ser clinicamente relevante em alguns casos.

Portanto, as informações de bula de medicamentos para o HIV/HCV administrados concomitantemente devem ser consultadas, para identificar potenciais interações e quaisquer recomendações relacionadas. Em caso de qualquer dúvida, um método de barreira adicional deve ser usado pelas mulheres em tratamento com inibidores da protease ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos.

Os seguintes medicamentos/princípios ativos poderão aumentar as concentrações séricas do etinilestradiol:

- Princípios ativos que inibem a sulfatação do etinilestradiol na parede intestinal, p. ex., o ácido ascórbico ou o paracetamol.
- A atorvastatina (aumenta em cerca de 20% a área sob a curva do etinilestradiol).
- Princípios ativos que inibem as enzimas microsossomais no fígado, como os antifúngicos imidazólicos (p.ex., fluconazol), indinavir ou troleandomicina.

O etinilestradiol pode afetar o metabolismo de outras substâncias:

Contraceptivos orais podem afetar o metabolismo de determinadas substâncias ativas. Da mesma forma, as concentrações plasmáticas e nos tecidos podem ser aumentadas ou reduzidas.

- ao inibir as enzimas microsossomais hepáticas e conseqüentemente aumentando a concentração sérica dos princípios ativos tais como o diazepam (e outras benzodiazepinas metabolizadas por hidroxilação), ciclosporina, teofilina e prednisolona.
- ao induzir a glucuronidação hepática, conseqüentemente reduzindo as concentrações séricas de por exemplo lamotrigina, clofibrato, paracetamol, morfina e lorazepam.

As necessidades de insulina ou de antidiabéticos orais podem ser alteradas em razão dos efeitos sobre a tolerância à glicose (Vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Isso também se aplica a medicamentos recentemente ingeridos.

A bula do medicamento prescrito deve ser revisada em busca de possíveis interações com o **Belarina[®]**.

Interação com exames laboratoriais

Durante a administração de contraceptivos orais combinados os resultados de alguns exames laboratoriais podem ser afetados, incluindo as provas de função hepática, adrenal, tireoidiana e

renal, os níveis plasmáticos das proteínas carreadoras (por exemplo, SHBG, fração de lipídios/lipoproteínas), os parâmetros do metabolismo de carboidrato, coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro da faixa normal do exame.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Belarina® deve ser armazenado em temperatura ambiente (15-30°C) e protegido da luz. O prazo de validade 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.

O blister de **Belarina®** contém 24 comprimidos revestidos redondos de cor rosa que contêm os princípios ativos e 4 comprimidos revestidos de cor branca que contêm somente os excipientes.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dosagem dos comprimidos

Tomar um comprimido cor de rosa todos os dias no mesmo horário (preferivelmente à noite) durante 24 dias consecutivos, seguidos de um intervalo de 4 dias durante os quais deverão ser tomados os comprimidos brancos. O sangramento deverá ocorrer dentro de dois ou quatro dias após a administração do último comprimido de cor de rosa. Após o intervalo de 4 dias em que serão ingeridos comprimidos brancos, deve-se continuar a administrar o primeiro comprimido rosa do blister seguinte do medicamento **Belarina®**, independentemente de o sangramento ter sido contido ou ainda persistir.

O primeiro comprimido de cor de rosa deverá ser pressionado para fora do blister, na posição marcada como “início” e ingerido inteiro, se necessário com um pouco de líquido. O restante dos comprimidos de cor rosa e brancos deverão ser tomados diariamente seguindo a direção indicada pelas flechas.

Início da administração dos comprimidos

- Sem a administração prévia de contraceptivos orais (durante o último ciclo menstrual):

Deve-se tomar o primeiro comprimido rosa no primeiro dia do ciclo menstrual. Se o primeiro comprimido rosa for tomado no primeiro dia da menstruação, o efeito anticoncepcional terá início a partir deste dia e prosseguirá durante o intervalo de 4 dias da administração dos comprimidos brancos.

O primeiro comprimido rosa também poderá ser ingerido do 2º ao 5º dia da menstruação, independentemente do sangramento ter ou não cessado. Nesse caso, deverão ser tomadas as medidas de barreira anticoncepcional nos primeiros 7 dias da administração.

Se a menstruação se iniciou há mais de 5 dias, a paciente deverá ser orientada a aguardar sua próxima menstruação antes de começar a tomar o **Belarina**®.

Mudança de outro contraceptivo hormonal para o Belarina®

- Mudança de um contraceptivo hormonal de 21 ou 22 dias:

Todos os comprimidos do blister anterior deverão ser tomados como de costume. O primeiro comprimido rosa com princípio ativo do medicamento **Belarina**® deverá ser ingerido no dia seguinte. Assim a paciente não interromperá a administração e não será necessário esperar o início do sangramento de privação seguinte. Não será necessário tomar medidas anticoncepcionais adicionais.

- Mudança de outra preparação hormonal combinada ingerida diariamente (Contraceptivo de 28 dias com 21 ou 22 comprimidos ativos e 6 ou 7 comprimidos de placebo):

Deve-se iniciar a administração do medicamento **Belarina**® após a administração do último comprimido ativo do contraceptivo de 28 dias (por exemplo, após a ingestão do comprimido 21 ou 22). O primeiro comprimido rosa com princípio ativo de **Belarina**® deverá ser ingerido no dia seguinte. Não existem intervalos livres de administração nem para ingestão do placebo, e nem será necessário que a paciente espere seu próximo sangramento de privação. Não será necessário tomar medidas anticoncepcionais adicionais.

- Mudança de uma pílula só com progestagênio (POP):

O primeiro comprimido rosa do medicamento **Belarina**® deverá ser ingerido um dia após suspender o medicamento só com progestagênio. Devem-se usar métodos de barreira anticoncepcional nos primeiros 7 dias da administração.

- Mudança de uma injeção hormonal ou implante contraceptivo:

A administração do primeiro comprimido rosa do medicamento **Belarina**® poderá ser iniciada no dia da remoção do implante ou no dia previsto para a injeção. Deve-se usar métodos de barreira

anticoncepcional nos primeiros 7 dias da administração.

- Depois de um aborto espontâneo ou de um aborto no primeiro trimestre

A administração do primeiro comprimido rosa do medicamento **Belarina**[®] poderá ser iniciada imediatamente. Nesse caso, não será necessário tomar medidas anticoncepcionais adicionais.

- Após o parto ou um aborto espontâneo, ou aborto no segundo trimestre de gravidez

A administração do primeiro comprimido rosa poderá ser iniciada 21 ou 28 dias após o parto, em pacientes que não estejam amamentando, devido ao risco aumentado de doença tromboembólica. Nesse caso, não será necessário tomar medidas anticoncepcionais adicionais.

Se a administração for iniciada depois de 28 dias após o parto, será necessário adotar medidas anticoncepcionais adicionais nos primeiros 7 dias de administração.

Caso a paciente tenha tido relações sexuais, deve-se descartar a gravidez ou esperar até a próxima menstruação antes de iniciar a administração.

- Amamentação

O medicamento **Belarina**[®] não deverá ser ingerido por pacientes em período de amamentação.

- Após a interrupção do medicamento **Belarina**[®]

Após interromper o uso do medicamento **Belarina**[®], o primeiro ciclo poderá se prolongar por uma semana.

Administração irregular dos comprimidos

Caso a paciente se esqueça de tomar o comprimido rosa, mas o tome dentro das 12 horas seguintes, não serão necessárias medidas anticoncepcionais adicionais. A paciente poderá continuar tomando os comprimidos como de costume.

Se o intervalo de consumo for superior a 12 horas, a proteção anticoncepcional poderá ser reduzida. O último comprimido rosa esquecido deverá ser ingerido imediatamente. O comprimido rosa seguinte deverá ser ingerido como de costume. Deverão ser tomadas outras medidas anticoncepcionais mecânicas, como camisinha, nos próximos 7 dias. Se o blister atual tiver menos de 7 comprimidos de cor rosa, o blister seguinte do medicamento **Belarina**[®] deverá ser iniciado tão logo os comprimidos de cor rosa da embalagem em uso tenham terminado, não devendo haver intervalo de ingestão dos comprimidos brancos entre as embalagens (regra dos 7 dias). O sangramento normal de privação provavelmente não aparecerá até que se termine esta nova embalagem; o sangramento de escape ou “spotting” poderá ocorrer com frequência durante a administração dos comprimidos. Se o sangramento não aparecer após a ingestão dos comprimidos

da segunda embalagem, deverá ser feito um teste de gravidez.

Os comprimidos brancos esquecidos (comprimidos 25 a 28) da área vermelha do blister não afetam a segurança anticoncepcional e, portanto, poderão ser omitidos. No entanto, deverão ser descartados para evitar um prolongamento acidental do intervalo com os comprimidos brancos.

Instruções em caso de vômito ou diarreia

Se o vômito ocorrer dentro de 3 ou 4 horas após a administração do comprimido rosa, ou se houver diarreia grave, a absorção será incompleta e já não haverá garantia anticoncepcional. Nesse caso, deverão ser seguidas as instruções de “administração irregular dos comprimidos”. O medicamento **Belarina**[®] deverá continuar sendo administrado. No entanto, deverão ser usados outros métodos anticoncepcionais pelo restante do ciclo menstrual.

Grupos de pacientes especiais

- **Insuficiência Renal:** não foi investigado o uso de **Belarina**[®] nas pacientes com insuficiência renal, desta forma não é possível realizar uma recomendação de dose.
- **Insuficiência Hepática:** **Belarina**[®] não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática.
- **População Pediátrica:** a eficácia e segurança de **Belarina**[®] foi investigada em mulheres com mais de 18 anos.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas podem ser esperadas após a administração de **Belarina**[®]:

- a. A reação adversa mais comumente relatada (> 20%) é a cefaleia.
- b. As reações adversas de acordo com a classe de órgãos do sistema MedDRA são listadas a seguir conforme as definições de frequências abaixo:

Muito comum: 1/10

Comum: 1/100 < 1/10

Incomum: 1/1.000; < 1/100

Raras: 1/10.000, < 1/1.000

Muito rara: < 1/10.000

Não conhecida: a frequência não pode ser estimada a partir de dados disponíveis.

Infeções e infestações:

Comum: infecções fúngicas vulvovaginais, candidíase.

Incomum: cistites.

Rara: vulvovaginite.

Neoplasias benignas e malignas (inclusive quistos e pólipos):

Incomum: fibroadenoma da mama.

Distúrbios do sistema imunológico:

Rara: Hipersensibilidade ao fármaco, inclusive a reações alérgicas na pele.

Não conhecida: Exacerbação dos sintomas de angioedema hereditário e angioedema adquirido.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição

Incomum: aumento do apetite.

Rara: Hipertrigliceridemia.

Distúrbios psiquiátricos:

Comum: Distúrbios do humor, nervosismo.

Incomum: Diminuição da libido.

Distúrbios do sistema nervoso:

Muito comum: cefaleia.

Comum: tontura.

Incomum: enxaqueca.

Distúrbios oculares:

Comum: Distúrbios visuais.

Rara: conjuntivite.

Distúrbios vasculares:

Incomum: Hipertensão.

Rara: Hipotensão, tromboembolismo venoso ou arterial.

Muito rara: trombose venosa.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:

Rara: embolia pulmonar

Distúrbios gastrintestinais:

Muito comum: náusea.

Comum: vômito, dor abdominal.

Incomum: diarreia, distensão abdominal, dor na região inferior do abdômen.

Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos:

Comum: acne.

Incomum: Distúrbios de pigmentação, perda do cabelo, eczema, prurido, hiperidrose.

Rara: urticária, hirsutismo, eritema, pele seca.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:

Comum: Sensação de peso.

Incomum: Distúrbio muscular, dor nas costas, dor nas extremidades.

Sistema reprodutivo e distúrbios da mama:

Muito comum: menorragia, desconforto mamário.

Comum: cisto do ovário, dismenorreia, corrimento vaginal.

Incomum: menorragia, amenorreia.

Rara: síndrome pré-menstrual, galactorreia, aumento das mamas.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração:

Comum: fadiga, edema, irritabilidade.

Investigações:

Comum: aumento de peso

As seguintes reações adversas foram também reportadas com a administração dos contraceptivos orais combinados, inclusive 0,020 mg de etinilestradiol e 2 mg de acetato de clormadinona:

- É sabido que a administração de contraceptivos orais combinados está associada a um aumento do risco de tromboembolismo arterial e venoso. Esse risco pode também ser aumentado por fatores adicionais (Ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**)
- Um aumento do risco de distúrbios do trato biliar foi reportado em alguns estudos durante o

uso por períodos prolongados de COC. A pergunta sobre a possível formação de cálculos biliares durante o tratamento com preparados que contenham estrógeno, é controversa. Em casos raros foram observados tumores hepáticos benignos, e ainda mais raramente os malignos, após a administração de contraceptivos hormonais e que, em casos isolados, resultaram em hemorragia intra-abdominal, com ameaça à vida.

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

Interações:

Sangramento de escape e/ou falha de eficácia contraceptiva podem ocorrer em decorrência de interações com outros medicamentos (indutores enzimáticos) (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há informação sobre efeitos tóxicos graves no caso de overdose. Os sintomas que podem aparecer são os seguintes: náuseas, vômito e, em particular nas pacientes jovens, um leve sangramento vaginal. Não há antídoto, razão pela qual o tratamento deverá ser sintomático. Devem-se monitorar os níveis de eletrólitos e o balanço hídrico, com a função hepática sendo necessária em casos raros.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.8610.0007

Farm. Resp.: Marcelo Mesquita – CRF-SP 31885

Fabricado por:

Gedeon Richter Plc.

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

Importado por:

GRÜNENTHAL DO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Guido Caloi, 1935, Bl. B e Bl. C – 1º andar, São Paulo - SP CNPJ. 10.555.143/0001-13

® Marca Registrada

SAC 0800 205 2050

Venda sob Prescrição Médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/08/2024.



V12 – R0824/CCDS11.0

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 expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/05/2017	0929963/17-7	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2014	0165569/14-8	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Concentração Nova no País	19/12/2016	N/A primeira bula	N/A - primeira bula	2mg +0,02mg comprimidos x 24 + 4
30/11/2018	1132825/18-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	1132825/18-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA	VP e VPS	2mg +0,02mg comprimidos x 24 + 4
17/04/2019	0346210/19-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/01/2019	0077125/19-2	Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos-GESEF	01/04/2019	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	2mg +0,02mg comprimidos x 24 + 4
22/11/2019	3224430/19-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2019	3224430/19-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2019	QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	2mg + 0,02mg comprimidos x 24 + 4
23/02/2021	0724543/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/02/2021	0724543/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/02/2021	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	2mg + 0,02mg comprimidos x 24 + 4

29/04/2022	2640223/22-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2022	2640223/22-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2022	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	2mg + 0,02mg comprimidos x 24 + 4
11/11/2022	4931456/22-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2022	4931456/22-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2022	CONTRAINDICAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP e VPS	2mg + 0,02mg comprimidos x 24 + 4
12/01/2023	0035707/23-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2023	0035707/23-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	0035707/23-1	VPS CONTRAINDICAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS VP QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	2mg + 0,02mg comprimidos x 24 + 4
		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		VPS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES VP O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VPS	2mg + 0,02mg comprimidos x 24 + 4