etinilestradiol + desogestrel

Bula do Profissional

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

Comprimidos revestidos

0,02 mg + 0,15 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

etinilestradiol + desogestrel

Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES
Comprimido de 0,02 mg + 0,15 mg. Embalagem com 21 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
etinilestradiol ..... 0,02 mg
desogestrel ..... 0,15 mg
excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido revestido
(lactose monohidratada, amido, povidona, ácido esteárico, racealfatocoferol, dióxido de silício, amarelo de quinolina laca de alumínio, hipromelose, macrogol)

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO
Anticoncepção.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em 1736 mulheres que receberam **etinilestradiol + desogestrel** por até 48 ciclos, um total de 5 casos de gravidez ocorreu durante o tratamento.[1] O índice de Pearl total foi de 0,22, considerando uma taxa de falha do método de 0,04 e uma taxa de falha por paciente de 0,18.

Referência bibliográfica:
1Scientific Development Group Release Report 2727. Dieben TOM, Voerman JWA. Evaluation of a new oral contraceptive combination containing 0.150 mg Org 2969 plus 0.020 mg ethinyloestradiol.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades farmacodinâmicas
Classificação ATC G03A A09.
O efeito anticonceptivo 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 as alterações do muco cervical. Assim como a proteção contra a gravidez, os AHCOs apresentam várias propriedades positivas que, juntamente com as propriedades negativas (veja itens "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "9. REAÇÕES ADVERSAS"), podem ser úteis para decidir sobre o método de planejamento reprodutivo. O ciclo é mais regular, a menstruação é frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso. Este último pode resultar na redução da ocorrência de deficiência de ferro. Além disso, com os AHCOs de doses mais elevadas (50 mcg de etinilestradiol), há evidência de redução de risco de tumores fibrocísticos das mamas, cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica e câncer de endométrio e de ovário. 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 são atingidas em cerca de 1,5 hora. A biodisponibilidade é de 62% a 81%.
Distribuição: o etonogestrel se liga à albumina plasmática e à globulina transportadora de hormônio sexual (SHBG). Apenas 2% a
4% das concentrações plasmáticas totais do fármaco 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 qualquer interação com o etinilestradiol administrado concomitantemente.
Eliminação: as concentrações séricas 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 pelas concentrações de SHBG, que são aumentadas em três vezes pelo etinilestradiol. Após a ingestão diária, as concentrações séricas do fármaco 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 são atingidas dentro de 1 a 2 horas. A biodisponibilidade absoluta resultante da conjugação pré-sistêmica e do metabolismo de primeira passagem é de aproximadamente 60%.
Distribuição: o etinilestradiol é altamente, 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 glucoronídeos e sulfato. O índice de depuração metabólica é de cerca de 5 mL/min/kg.
Eliminação: as concentrações séricas de etinilestradiol diminuem em duas fases de eliminação, sendo que a fase final é caracterizada por uma meia-vida de aproximadamente 24 horas. O fármaco 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 as concentrações séricas do fármaco 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 quando os AHCOs são utilizados conforme recomendado. Isso se baseia 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 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 AHC, o produto deve ser descontinuado imediatamente.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres nas seguintes condições:
- Presença ou antecedentes de trombose venosa (trombose venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presença ou antecedentes de trombose arterial (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral) ou condições prodrômicas (por exemplo: crise isquêmica transitória, angina pectoris).
- Predisposição conhecida para tromboses venosas ou arteriais, tais como resistência à proteína C ativada (PCA), deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, hiperomocisteinemia e anticorpos antifosfolípides.
- Antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais (veja item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").
- Diabetes melito com envolvimento vascular.
- A presença de fator(es) de risco grave(s) ou múltiplo(s) para trombose venosa ou arterial também pode constituir uma contraindicação (veja item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").
- Cirurgia de grande porte com imobilização prolongada (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").
- Pancreatite ou antecedentes de pancreatite, se associada com hipertrigliceridemia grave.
- Presença ou antecedentes de distúrbios hepáticos graves, enquanto os resultados dos testes de função hepática não retornarem ao normal.
- Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos).
- Conhecidos ou suspeitos tumores dependentes de esteroides sexuais (por exemplo: dos órgãos genitais ou das mamas).
- Sangramento vaginal sem diagnóstico.
- Hipersensibilidade a quaisquer das substâncias ativas de **etinilestradiol + desogestrel** ou a quaisquer dos excipientes.

O **etinilestradiol + desogestrel** é contraindicado para uso com o regime combinado dos medicamentos para o vírus da hepatite C ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com ou sem dasabuvir (veja item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Gravidez
Este medicamento é contraindicado para uso durante a gravidez ou suspeita de gravidez.
etinilestradiol + desogestrel não é indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com **etinilestradiol + desogestrel**, a administração dos comprimidos deve ser interrompida. 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 AHCO foi administrado inadvertidamente durante o início da gestação.

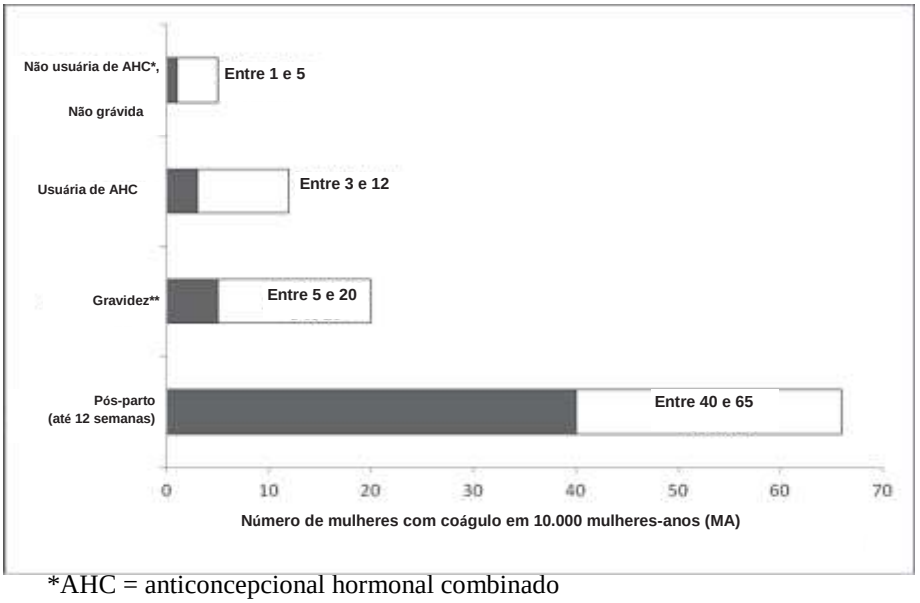
5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se alguma das condições/fatores de risco relacionados a seguir estiver presente, os benefícios do uso do AHC devem ser avaliados contra os possíveis riscos para cada mulher individualmente e discutidos com a paciente 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 AHC deve ser descontinuado.

Neste item da bula, o termo anticoncepcional hormonal combinado (AHC) é empregado quando existem dados para anticoncepcionais orais e não orais. O termo anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO) é empregado quando existem dados apenas para anticoncepcionais orais.

Distúrbios circulatórios

- Estudos epidemiológicos demonstram associação entre o uso de AHCs e 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 AHC 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 AHC. O risco é também aumentado após o inécio do uso de AHC ou reinício de uso, do mesmo ou de diferente AHC, após uma interrupção de quatro semanas ou mais.
- Alguns estudos epidemiológicos sugeriram que as mulheres que utilizaram AHCOs de baixa dose com progestagênios de terceira geração, incluindo o desogestrel, apresentaram aumento do risco de tromboembolia venosa quando comparadas com aquelas que utilizaram AHCOs de baixa dose com o progestagênio levonorgestrel. Esses estudos indicaram aumento no risco de aproximadamente duas vezes, o que poderia corresponder a 1 ou 2 casos adicionais de tromboembolia venosa por 10.000 mulheres-ano de uso. Entretanto, os dados de outros estudos não mostraram esse aumento de duas vezes no risco.
- De modo geral, considera-se que a incidência de tromboembolia venosa em usuárias de AHCs de baixas doses de estrogênios (< 0,05 mg de etinilestradiol) é de 3 a 12 casos por 10.000 mulheres-ano em comparação com 1 a 5 casos por 10.000 mulheres-ano em não usuárias. A incidência de tromboembolia venosa que ocorre durante o uso de AHC é menor do que a incidência associada com a gestação (isto é, 5 a 20 casos por 10.000 mulheres-ano). A tromboembolia venosa é fatal em 1-2% dos casos.
- A figura a seguir mostra o risco de desenvolvimento de tromboembolia venosa para mulheres não grávidas e que não usam AHCs, para mulheres que usam AHCs, para mulheres grávidas e para mulheres em período pós-parto. Para colocar em perspectiva o risco de desenvolvimento de tromboembolia venosa: se 10.000 mulheres que não estão grávidas e não usam AHCs são acompanhadas por um ano, entre 1 e 5 delas irão desenvolver tromboembolia venosa.
- Probabilidade de desenvolvimento de tromboembolia venosa:



*AHC = anticoncepcional hormonal combinado

**Dados de gravidez baseados na duração real da gravidez em estudos de referência. Com base na suposição modelo que a gravidez tenha duração de nove meses, a taxa é de 7 a 27 por 10.000 mulheres-anos.

- Há relatos extremamente raros da ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos em usuárias de AHCs, como veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas.
- 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, irradiada ou não para o braço esquerdo; dispneia súbita; súbito início de tosse; cefaleia atípica, 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 uma parte do corpo; distúrbios motores; abdome "agudo".
- O risco de tromboembolia venosa aumenta com: aumento da idade; antecedentes familiares positivos (isto é, tromboembolia venosa 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/m2); 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, com pelo menos com 4 semanas de antecedência) e não reiniciar o uso antes de duas semanas após completa remobilização; Ver tambem item "4. CONTRAINDICAÇÕES"; e possivelmente também com tromboflebite superficial e veias varicosas. Não há consenso sobre o possível papel dessas condições na etiologia da tromboembolia venosa.
- O risco de complicações tromboembólicas arteriais 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, trombose 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/m2); dislipoproteinemia; hipertensão; enxaqueca; doença cardíaca valvular; fibrilação atrial.
- O aumento do risco de tromboembolia no puerpério deve ser considerado (veja 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 prodrômico 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), hiperhomocisteinemia, deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, anticorpos antifosfolípides (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Ao considerar a relação risco/benefício, o médico deve levar em conta que o tratamento adequado de uma condição pode diminuir o risco associado de trombose.

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 o aumento de risco, mas há incertezas sobre em que extensão esse achado é atribuível a outros fatores, assim como exames mais frequentes do colo do útero, diferenças no comportamento sexual incluindo o uso de métodos anticoncepcionais de barreira, ou a uma associação causal.A meta-análise de 54 estudos epidemiológicos relatou que há aumento discreto do risco relativo (RR = 1,24) de ocorrer câncer de mama diagnosticado em mulheres usuárias de AHCOs. O aumento 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 número de cânceres de mama diagnosticados em usuárias atuais e recentes de AHCO é pequeno em relação ao risco global de câncer de mama. 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.
- Em outro estudo epidemiológico com 1,8 milhões de mulheres dinamarquesas acompanhadas por 10,9 anos em média, o RR relatado de câncer de mama em usuárias de AHCO aumentou com o uso de longa duração quando comparado com mulheres que nunca usaram AHCOs (RR geral = 1,19; RR variou de 1,17 a 1 para uso por menos de 5 anos e para 1,46 após o uso por mais de 10 anos). A diferença relatada de risco absoluto (número de casos de câncer de mama comparados entre não-usuárias e usuárias atuais e recentes de AHCOs) foi pequena: 13 para 100.000 mulheres/ano.
- Estudos epidemiológicos não proporcionam evidência de causalidade. O aumento de risco observado pode

ser devido ao diagnóstico mais precoce do câncer de mama em usuárias de AHCO, aos efeitos biológicos dos AHCOs ou à combinação de ambos.

- 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 potencialmente fatal. Portanto quando ocorrer dor abdominal superior intensa, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres usando AHCOs a presença de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial.

Hepatite C

- Durante os ensaios clínicos com algums regimes de combinação de HCV, foram observadas elevações da ALT em mulheres usando medicamentos contendo etinilestradiol (ver item "6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSASA"), Por exemplo, o regime combinado dos medicamentos para o vírus da hepatite C ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com ou sem dasabuvir, elevações da ALT para valores acima de 5 vezes o limite superior da normalidade foram significativamente mais frequentes em mulheres em uso de medicamentos que contêm etinilestradiol, como os AHCOs. O **etinilestradiol + desogestrel** deve ser descontinuado ao se iniciar terapia com o regime combinado dos medicamentos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com ou sem dasabuvir (veja itens "4. CONTRAINDICAÇÕES" e "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS"). O **etinilestradiol + desogestrel** pode ser reiniciado aproximadamente 2 semanas após o término do tratamento deste regime combinado de medicamentos.

Outras condições

- Mulheres portadoras ou com antecedentes familiares de hipertrigliceridemia podem apresentar aumento do risco de pancreatite ao usarem AHCOs.
- O estrogênio exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido.
- Embora pequenos aumentos da pressão sanguínea tenham sido relatados em muitas mulheres usando AHCOs, aumentos clinicamente relevantes são raros. Não foi estabelecida a relação entre o uso do AHCO e a hipertensão clínica. Entretanto, se hipertensão sustentada clinicamente significativa se desenvolver durante o uso de AHCO, é prudente o médico suspender o AHCO e tratar a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do AHCO pode ser reintroduzido quando forem 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 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 ao 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 mulheres com diabetes usando AHCOs de baixas doses (contendo < 0,05 mg de etinilestradiol). Entretanto, as mulheres com diabetes 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 utilizando AHCOs.
- **O etinilestradiol + desogestrel** contém < 80 mg de lactose por comprimido. Pacientes com o raro problema hereditário de intolerância à galactose, a deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose, que estiverem sendo submetidas à dieta sem lactose, devem levar essa quantidade em consideração.

Ao aconselhar na escolha de método(s) anticonceptivo(s), todas as informações acima devem ser levadas em consideração.

Exames e consultas médicas

Antes de iniciar ou reinstituir o uso de **etinilestradiol + desogestrel**, deve-se fazer anamnese completa (incluindo antecedentes familiares) e deve- se excluir a presença de gestação. A pressão arterial deve ser aferida e, se clinicamente indicado, deve ser feito exame físico voltado para as contraindicações (veja item "4. CONTRAINDICAÇÕES") e advertências (veja item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES") mencionadas nesta bula. As mulheres também devem ser orientadas a ler cuidadosamente a bula com as informações para as pacientes do **etinilestradiol + desogestrel** e respeitar suas recomendações. A frequência e natureza das avaliações periódicas adicionais devem se basear em normas práticas estabelecidas e adaptadas individualmente. As mulheres devem ser advertidas de que os anticoncepcionais orais não protegem contra infecções pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Eficácia reduzida
A eficácia do **etinilestradiol + desogestrel**pode ser reduzida quando, por exemplo, houver esquecimento da administração de comprimidos (veja item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Conduta se a mulher esquecer-se de tomar o comprimido"); ocorrerem distúrbios gastrintestinais (veja item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Conduta em caso de distúrbios gastrintestinais") ou administração concomitante com outros medicamentos que diminuam a concentração plasmática de etonogestrel, o metabólito ativo do desogestrel (veja 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 (veja 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 ausência de sangramento de privação ou se ocorrerem duas ausências de sangramento de privação seguidas, a presença de gestação deve ser descartada 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 anticoncepcionais e/ou seus metabólitos podem ser excretadas pelo leite, mas não há evidência de que isso afete adversamente a saúde do lactente.

Pacientes idosas
O etinilestradiol + desogestrel é medicamento de uso exclusivo em pacientes em idade reprodutiva. Não se destina a uso em pacientes com idade ≥ 60 anos.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Nota: As bulas dos medicamentos de uso concomitante devem ser consultadas para identificação de interações potenciais.

Poderá ocorrer sangramento inesperado e/ou falha anticonceptiva quando os anticoncepcionais orais forem administrados concomitantemente com outros medicamentos. As seguintes interações foram relatadas na literatura:
Metabolismo hepático: podem ocorrer interações com medicamentos ou produtos a base de ervas medicinais que induzem as enzimas microssomais, principalmente as enzimas do citocromo P450 (CYP), o que pode resultar em aumento da depuração e redução da concentração plasmática dos hormônios sexuais podendo causar diminuição da eficácia dos anticoncepcionais orais combinados, incluindo etinilestradiol + desogestrel. Esses produtos incluem fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentana, carbamazepina, rifampicina e, possivelmente, também, a oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, alguns inibidores da protease do vírus HIV (por ex. ritonavir) e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (por ex., efavirenz) e produtos contendo a erva medicinal erva de São João ou St. John's wort. A indução enzimática pode ocorrer após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é observada geralmente em algumas semanas. Após a descontinuação da terapia, a indução enzimática pode durar por cerca de 28 dias. Quando coadministrados com anticoncepcionais hormonais, muitas combinações de inibidores de protease do vírus HIV (por ex., nelfinavir) e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (por ex., nevirapina), e/ou combinações com medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite C (por ex., boceprevir, telaprevir), podem aumentar ou diminuir a concentração plasmática de progestagênios, incluindo o etonogestrel, o metabólito ativo do desogestrel, ou estrogênios. O efeito líquido dessas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos.

Mulheres tratadas com algum dos medicamentos ou produtos à base de ervas medicinais citados acima deverão ser informadas de que pode ocorrer redução de eficácia de etinilestradiol + desogestrel. Deve ser usado algum método de barreira combinado com etinilestradiol + desogestrel durante a administração de medicamentos indutores das enzimas hepáticas e por 28 dias após a descontinuação. Se a administração concomitante

continuar após o término dos comprimidos do blíster, o próximo blíster deverá ser iniciado imediatamente a seguir, sem o intervalo usual sem comprimidos. Para mulheres em terapia prolongada com fármacos indutores de enzimas microssomais, deve ser considerada a escolha de um método anticonceptivo alternativo, o qual não seja afetado por esses fármacos.
A administração concomitante de inibidores fortes (por ex., cetoconazol, itraconazol, claritromicina) ou moderados (por ex., fluconazol, diltiazem, eritromicina) de CYP3A4 pode aumentar a concentração sérica de estrogênios e progestagênios, incluindo o etonogestrel, o metabólito ativo do desogestrel.

Os anticoncepcionais orais podem afetar o metabolismo de outros fármacos. Da mesma forma, as concentrações plasmáticas e tissulares podem tanto aumentar (por exemplo: ciclosporina) quanto diminuir (por exemplo: lamotrigina).
Durante os ensaios clínicos com o regime combinado dos medicamentos para o vírus da hepatite C ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com ou sem dasabuvir, elevações da ALT para valores acima de 5 vezes o limite superior da normalidade foram significativamente mais frequentes em mulheres em uso de medicamentos que contêm etinilestradiol, como os AHCOs. O **etinilestradiol + desogestrel** deve ser descontinuado ao se iniciar terapia com o regime combinado dos medicamentos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com ou sem dasabuvir (veja itens "4. CONTRAINDICAÇÕES" e "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). O **etinilestradiol + desogestrel** pode ser reiniciado aproximadamente 2 semanas após o término do tratamento deste regime combinado de medicamentos.

O uso concomitante com alguns outros medicamentos antivirais para o HCV, como os que contêm glecaprevir/pibrentasvir, pode aumentar o risco de elevações da ALT (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepatite C").

Exames laboratoriais
O uso de esteroides anticoncepcionais pode influenciar os resultados de determinados exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos da função hepática, tireoidiana, adrenal e renal, concentrações plasmáticas de proteínas (carreadoras), como por exemplo, a globulina ligadora de corticosteroides e de frações de lípides/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). 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 revestidos são circulares e amarelos.

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 etinilestradiol + desogestrel
Os comprimidos devem ser tomados na ordem orientada na cartela, com um pouco de líquido, conforme necessário. Um comprimido é tomado diariamente no mesmo horário, sem interrupção durante 21 dias, seguindo-se de uma pausa de 7 dias. Cada cartela subsequente é iniciada após o término dessa pausa de 7 dias sem comprimidos, durante a qual normalmente ocorre o sangramento de privação. Este, em geral, inicia-se no 2º ou 3º dia após a ingestão do último comprimido e pode não terminar antes do início da cartela seguinte.

Como iniciar o uso do etinilestradiol + desogestrel
• Sem ter utilizado qualquer 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, e, neste caso, 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 **etinilestradiol + desogestrel** preferivelmente no dia seguinte ao da administração do último comprimido ativo (o último comprimido contendo substâncias ativas) do AHCO utilizado anteriormente, e 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 do adesivo transdérmico, a mulher

deve iniciar o uso de **etinilestradiol + desogestrel** preferivelmente no dia da retirada do anel ou do adesivo, mas no mais tardar no dia em que a próxima inserção/aplicação seria realizada.
Se a mulher estiver utilizando o método anterior consistentemente e corretamente e se houver certeza de que não está grávida, ela também pode substituir seu método anticoncepcional combinado hormonal anterior em qualquer dia do ciclo.
O intervalo sem tratamento hormonal do método anterior nunca deve ser estendido além do tempo recomendado.

• Troca de um medicamento à base de progestagênio isolado (minipílula, injeção, implante) ou sistema intrauterino que liberador de progestagênio (SIU)
A troca da minipílula por **etinilestradiol + desogestrel** 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 de que é necessária a utilização de um método anticoncepcional de barreira durante os primeiros 7 dias de tratamento com **etinilestradiol + desogestrel**.

• Após aborto no primeiro trimestre de gestação
Pode-se iniciar imediatamente. Nesse caso, não há necessidade da utilização de um método anticoncepcional adicional.

• Após o parto ou pós-aborto no segundo trimestre de gestação
Para lactantes, veja item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Lactação".
As mulheres devem ser orientadas a iniciar **etinilestradiol + desogestrel** 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 descartar 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.
O aumento de risco de tromboembolia venosa durante o período de pós-parto deve ser considerado ao reiniciar **etinilestradiol + desogestrel** (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Conduta se a mulher esquecer de tomar o comprimido
Se a mulher estiver **menos de 12 horas atrasada** para tomar qualquer comprimido, a proteção anticoncepcional 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 anticoncepcional 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 ingestão 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 prévios ao 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 ingestão 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 com o intervalo sem tratamento. Entretanto, ajustando o esquema de administração dos comprimidos, a proteção anticoncepcional 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 também usar precauções adicionais durante os 7 dias seguintes.
1) A mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que lembrar, mesmo se isso significar a ingestão 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, sem fazer 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 7 dias, contando o dia do comprimido esquecido e, subsequentemente, iniciar a próxima cartela.

Caso a mulher esqueça de tomar os comprimidos e, subsequentemente, não apresente 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 (veja 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 outra cartela de **etinilestradiol + desogestrel** sem fazer o intervalo sem comprimido. A mulher pode continuar com essa segunda cartela durante o tempo que quiser, até que ela esteja completamente vazia.
A mulher pode apresentar sangramento inesperado ou spotting durante o período em que estiver tomando os comprimidos. O uso regular de **etinilestradiol + desogestrel** é, então, retomado após o intervalo habitual de 7 dias sem comprimido.
Para alterar o início da menstruação para outro dia da semana diferente daquele ao qual 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 de apresentar sangramento inesperado e spotting durante o uso da segunda cartela (logo que ela atrasar a menstruação).

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas possivelmente relacionadas ao tratamento, que foram relatadas em estudos clínicos ou estudo observacionais com **etinilestradiol + desogestrel** ou usuárias de AHCOs em geral, são mencionadas a seguir[1]:

Classe de órgãos e Sistemas	**Comuns (≥ 1/100)**	**Incomuns (≥ 1/1.000 e < 1/100)**	**Raros (< 1/1.000)**
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Retenção de líquidos	
Distúrbios psiquiátricos	Humor deprimido Humor alterado	Libido diminuída	Libido aumentada
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Enxaqueca	
Distúrbios oculares			Intolerância a lentes de contato
Distúrbios vasculares			Tromboembolismo venoso[2] Tromboembolismo arterial [2]
Distúrbios gastrintestinais	Náusea, dor abdominal	Vômito, diarreia	
Distúrbios da pele e tecido subscutâneo		Exantema, urticária	Eritema nodoso, Eritema multiforme
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas	Dor mamária, Sensibilidade mamária	Aumento mamário	Secreção vaginal Secreção mamária
Investigações	Aumento do peso		Diminuição do peso

[1] O termo MedDRA mais apropriado para descrever determinada reação adversa foi listado. Os sinônimos ou condições relacionadas não são listados, mas também devem ser considerados.
[2] A incidencia em estudos de coorte observacionais é de ≥ 1/10.000 a < 1/1.000 mulheres-anos.

Vários efeitos indesejáveis relatados por mulheres utilizando anticoncepcionais orais combinados são abordados em detalhes no item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES". Eles incluem: distúrbios

tromboembólicos venosos; distúrbios tromboembólicos arteriais; hipertensão; tumores dependentes de hormônios (por exemplo, tumores hepáticos e câncer de mama); exacerbações de angioedema hereditário e adquirido; cloasma.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Não há relatos de danos graves decorrentes de superdose. 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.

III) DIZERES LEGAIS

Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Reg. MS - 1.0047.0526
Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher
CRF - PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/01/2022.

Registrado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920
Cambé - PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Novartis Biociências S.A.
Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920, BL A SL RM 214, BL P AR 200 e parciais 400 e 000, BL E AR parcial 000
Cambé - PR
CNPJ: 56.994.502/0020-00
Indústria Brasileira

MATERIAL RECICLÁVEL

SAC 0800 4009192

SANDOZ A Novartis Division

/Histórico de Alteração da Bula - Profissional

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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
24/11/2014	1054452/14-6	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	24/11/2014	1054452/14-6	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	24/11/2014	Versão inicial	VPS01	0,02 mg + 0,15 mg comprimidos revestidos
11/10/2017	2105604/17-8	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/10/2017	2105604/17-8	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/10/2017	4.CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DIZERES LEGAIS	VPS02	0,02 mg + 0,15 mg comprimidos revestidos
11/03/2019	0212221/19-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/03/2019	0212221/19-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/03/2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS03	0,02 mg + 0,15 mg comprimidos revestidos
09/09/2019	2131594/19-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	09/09/2019	2131594/19-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	09/09/2019	4.CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS04	0,02 mg + 0,15 mg comprimidos revestidos
25/03/2021	1153968212	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/03/2021	1153968212	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/03/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS05	0,02 mg + 0,15 mg comprimidos revestidos
18/02/2022	0594849225	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	18/02/2022	0594849225	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	18/02/2022	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS06	0,02 mg + 0,15 mg comprimidos revestidos
12/05/2022	-	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	12/05/2022	-	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	12/05/2022	Dizeres Legais	VPS07	0,02 mg + 0,15 mg comprimidos revestidos

etinilestradiol + desogestrel

Bula do Profissional

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

Comprimidos revestidos

0,03 mg + 0,15 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

etinilestradiol + desogestrel

"Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES

etinilestradiol + desogestrel 0,03 mg + 0,15 mg. Embalagem contendo 21 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

etinilestradiol.....0,03 mg

desogestrel .....0,15 mg

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

(lactose monoidratada, amido, povidona, ácido esteárico, racealfatocoferol, dióxido de silício, hipromelose e macrogol)

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Anticoncepção.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em seis estudos multicêntricos que avaliaram a eficácia de **etinilestradiol + desogestrel** foi investigado um total de 4.214 mulheres em 43.593 ciclos.[1-6] Ocorreram doze casos de gravidez, sendo que 11 deles foram atribuídos à falha pela paciente (comprimidos esquecidos, vômitos ou diarreia) e um deles por falha do método. O índice Pearl total resultante foi de 0,36, enquanto que o índice de gravidez especificado pela falha do método foi de 0,03.

Referências bibliográficas:

[1] Scientific Development Group Release Report 3409, 1993. Ahdier H, Clemer R. An open label noncomarative safety and efficacy study of CTR-04 with subsets for pharmacokinetics and coagulation measurements. Study 012-010.

[2] Scientific Development Group Release Report 1425, 1983. Weijers MJ, Voerman J. Evaluation of a new oral contraceptive combination containing 0.150 mg Org 2969 plus 0.030 mg ethinyloestradiol.

[3] Scientific Development Group Release Report 1626, 1984. Assendorp R, Voerman J. Evaluation of a new oral contraceptive combination containing 0.150 mg Org 2969 and 0.030 mg ethinylestradiol.

[4] Scientific Development Group Release Report 3373, 1991. Ahdier H, Clemer R. An open label noncomparative safety and efficacy study of the desogestrel containing contraceptive CTR-04. Study 012-012.

[5] Scientific Development Group Release Report 3376, 1993. Chase D, Clemer R. Clinical Summary Report. An open-label noncomparative safety and efficacy study of the desogestrel containing contraceptive CTR-04 (protocol no:012-013).

[6] Study 012-002. An open-label noncomparative multicenter safety and efficacy study of a monophasic desogestrel-containing oral contraceptive.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Classificação ATC G03A A09.

O efeito anticonceptivo 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 as alterações da secreção cervical.

Assim como a proteção contra a gravidez, os AHCOs apresentam várias propriedades positivas que, juntamente com as propriedades negativas (ver itens "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "9. REAÇÕES ADVERSAS"), podem ser úteis para decidir sobre o método de planejamento familiar. O ciclo é mais regular, a menstruação é frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso. Este último pode resultar na redução da ocorrência de deficiência de ferro. Além disso, com os AHCOs de doses mais elevadas (50 mcg de etinilestradiol), há evidência de redução do risco de tumores fibrocísticos das mamas, cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica e câncer de endométrio e ovário. 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 são atingidas em cerca de 1,5 hora. A biodisponibilidade é de 62% a 81%.

Distribuição: o etonogestrel se liga à albumina plasmática e à globulina transportadora de hormônio sexual (SHBG). Apenas 2% a 4% das concentrações plasmáticas totais do fármaco 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 qualquer interação com o etinilestradiol administrado concomitantemente.

Eliminação: as concentrações séricas 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 pelas concentrações de SHBG, que são aumentadas em três vezes pelo etinilestradiol. Após a ingestão diária, as concentrações séricas do fármaco 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 são atingidas dentro de 1 a 2 horas. A biodisponibilidade absoluta resultante da conjugação pré-sistêmica e do 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 o 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: as concentrações séricas de etinilestradiol diminuem em duas fases de eliminação, sendo que a fase final é caracterizada por uma meia-vida de aproximadamente 24 horas. O fármaco 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 as concentrações séricas do fármaco 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 quando os AHCOs são utilizados conforme recomendado. Isso se baseia 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 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 AHC, o produto deve ser descontinuado imediatamente.

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

-Presença ou antecedentes de trombose venosa (trombose venosa profunda, embolia pulmonar)

- - Presença ou antecedentes de trombose arterial (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral) ou condições prodrômicas (por exemplo: crise isquêmica transitória, angina pectoris). Predisposição conhecida para tromboses venosas ou arteriais, tais como resistência à proteína C ativada (PCA), deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, hiperomocisteinemia e anticorpos antifosfolípides.

-Antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais. (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

-Diabetes *mellitus* com envolvimento vascular.

-A presença de fator(es) de risco grave(s) ou múltiplo (s) para trombose venosa ou arterial também pode constituir uma contraindicação (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

- Cirurgia de grande porte com imobilização prolongada (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

-Pancreatite ou antecedentes de pancreatite, se associada com hipertrigliceridemia grave.

-Presença ou antecedentes de distúrbios hepáticos graves, enquanto os resultados dos testes de função hepática não retornarem ao normal.

-Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos).

-Tumores dependentes de esteroides sexuais conhecidos ou suspeitos (por exemplo: dos órgãos genitais ou das mamas).

-Sangramento vaginal sem diagnóstico.

-Hipersensibilidade a quaisquer das substâncias ativas de **etinilestradiol + desogestrel** ou a quaisquer dos excipientes.

O **etinilestradiol + desogestrel** é contraindicado para uso com o regime combinado dos medicamentos para o vírus da hepatite C ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com ou sem dasabuvir (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Gravidez

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

O **etinilestradiol + desogestrel** não é indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com **etinilestradiol + desogestrel**, a administração dos comprimidos deve ser interrompida. 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 AHCO 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 AHC devem ser avaliados contra os possíveis riscos para cada mulher individualmente e discutidos com a paciente 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 AHC deve ser descontinuado.

Neste item da bula, o termo anticoncepcional hormonal combinado (AHC) é empregado quando existem dados para anticoncepcionais orais e não orais. O termo anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO) é empregado quando existem dados apenas para anticoncepcionais orais.

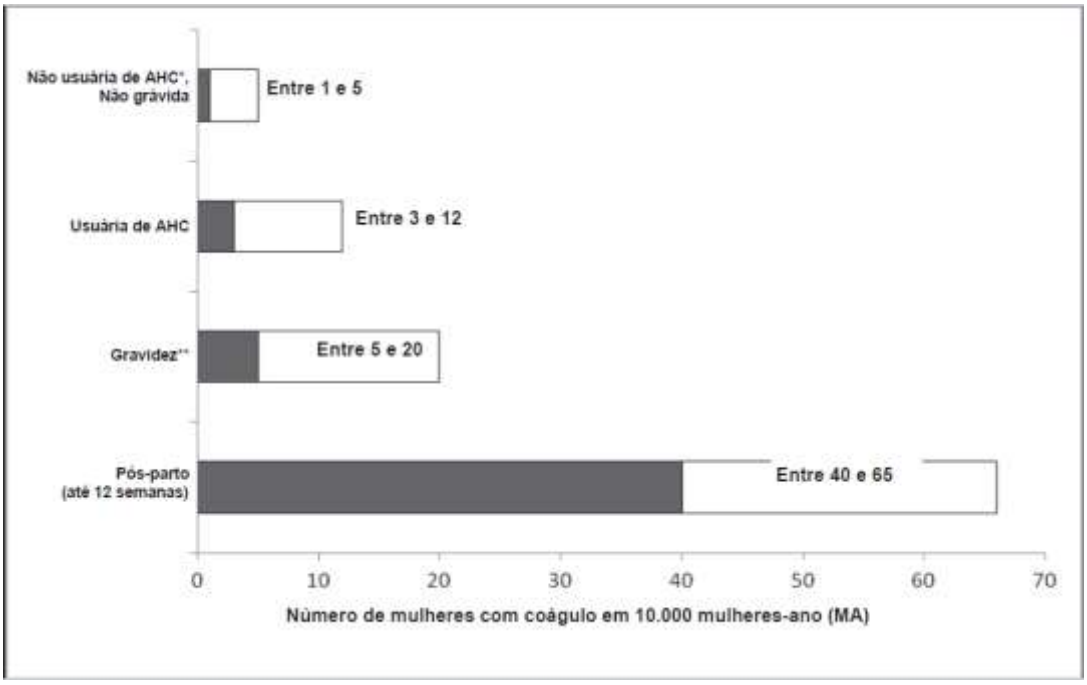
Distúrbios circulatórios

- Estudos epidemiológicos demonstram associação entre o uso de AHCs e 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 AHC 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 AHC. O risco é também aumentado após o início do uso de AHC ou reinício de uso, do mesmo ou de diferente AHC, após uma interrupção de quatro semanas ou mais.

- Alguns estudos epidemiológicos sugeriram que as mulheres que utilizam AHCOs de baixa dose com progestagênios de terceira geração, incluindo o desogestrel, apresentaram um aumento do risco de tromboembolia venosa quando

comparadas com aquelas que utilizam AHCOs de baixa dose com o progestagênio levonorgestrel. Esses estudos indicam aumento no risco de aproximadamente duas vezes, o que poderia corresponder a 1 ou 2 casos adicionais de tromboembolia venosa por 10.000 mulheres-ano usando este método. Entretanto, os dados de outros estudos não mostraram esse aumento de duas vezes no risco.

- De modo geral, considera-se que a incidência de tromboembolia venosa em usuárias de AHCs de baixas doses de estrogênio (< 0,05 mg de etinilestradiol) é de 3 a 12 casos por 10.000 mulheres-ano em comparação com 1 a 5 casos por 10.000 mulheres-ano em não usuárias. A incidência de tromboembolia venosa que ocorre durante o uso de AHC é menor do que a incidência associada com a gestação (isto é, 5 a 20 casos por 10.000 mulheres-ano). A tromboembolia venosa é fatal em 1-2% dos casos.
    - A figura a seguir mostra o risco de desenvolvimento de tromboembolia venosa para mulheres não grávidas e que não usam AHCs, para mulheres que usam AHCs, para mulheres grávidas e para mulheres no período pós-parto. Para colocar em perspectiva o risco de desenvolvimento de tromboembolia venosa: se 10.000 mulheres não grávidas e que não usam AHCs forem acompanhadas por um ano, entre 1 e 5 delas irão desenvolver tromboembolia venosa.
    - Probabilidade de desenvolvimento de tromboembolia venosa.



*AHC = anticoncepcional hormonal combinado

**Dados de gravidez baseados na duração real da gravidez em estudos de referência. Com base na suposição modelo de que a gravidez tenha duração de nove meses, a taxa é de 7 a 27 por 10.000 mulheres-ano.

- Há relatos extremamente raros da ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos em usuárias de AHCs, como, veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas.
- 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, irradiada ou não para o braço esquerdo; dispneia súbita; súbito início de tosse; cefaleia atípica, 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 tromboembolia venosa aumenta com:

- aumento da idade;
- antecedentes familiares positivos (isto é, tromboembolia venosa 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/m2);

- 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, com pelo menos com 4 semanas de antecedência) e não reiniciar o uso antes de duas semanas após completa remobilização. Ver também item "4. CONTRAINDICAÇÕES";
- e possivelmente também com tromboflebite superficial e veias varicosas. Não há consenso sobre o possível papel dessas condições na etiologia da tromboembolia venosa.

- O risco de complicações tromboembólicas arteriais aumenta com:
  - aumento da idade;
  - tabagismo (com tabagismo intenso e aumento da idade, o risco aumenta, especialmente em mulheres acima dos 35 anos de idade);
  - -antecedentes familiares positivos (isto é, trombose 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/m2);
  - dislipoproteinemia;
  - hipertensão;
  - enxaqueca;
  - doença cardíaca valvular;
  - fibrilação atrial;

- 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 prodrômico 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 antifosfolípides (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Ao considerar a relação risco/benefício, o médico deve levar em conta que o tratamento adequado de uma condição pode reduzir o risco associado de trombose. **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, assim como os exames mais frequentes do colo do útero e diferenças no comportamento sexual incluindo o uso de métodos anticoncepcionais de barreira, ou a uma associação causal
- A meta-análise de 54 estudos epidemiológicos relatou que há aumento discreto do risco relativo (RR = 1,24) de ocorrer câncer de mama diagnosticado em mulheres usuárias de AHCOs. O aumento 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 número de cânceres de mama diagnosticados em usuárias atuais e recentes de AHCO é pequeno em relação ao risco global de câncer de mama. 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.
- Em outro estudo epidemiológico com 1,8 milhões de mulheres dinamarquesas acompanhadas por 10,9 anos em média, o RR relatado de câncer de mama em usuárias de AHCO aumentou com o uso de longa duração quando comparado com mulheres que nunca usaram AHCOs (RR geral = 1,19; RR variou de 1,17 a 1 para uso por menos de 5 anos para 1,46 após o uso por mais de 10 anos). A diferença relatada de risco absoluto (número de casos de câncer de mama comparados entre não-usuárias e usuárias atuais e recentes de AHCOs) foi pequena: 13 para 100.000 mulheres/ano.
- Estudos epidemiológicos não fornecem evidências de causalidade. O aumento de risco observado pode ser devido ao diagnóstico mais precoce de câncer de mama em usuários de AHCO, os efeitos biológicos dos AHCOs ou à combinação de ambos.
- 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 potencialmente fatal. Portanto, quando ocorrer dor abdominal superior intensa, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra- abdominal em

mulheres usando AHCOs, a presença de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial.

Hepatite C

Durante os ensaios clínicos com alguns regimes de combinação de HCV, foram observadas elevações de ALT em mulheres usando medicamentos contendo etinilestradiol (ver item "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS") Por exemplo, o regime combinado dos medicamentos para o vírus da hepatite C ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com ou sem dasabuvir, elevações da ALT para valores acima de 5 vezes o limite superior da normalidade foram significativamente mais frequentes em mulheres em uso de medicamentos que contêm etinilestradiol, como os AHCOs. O **etinilestradiol + desogestrel** deve ser descontinuado ao se iniciar terapia com o regime combinado dos medicamentos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com ou sem dasabuvir (ver itens "4.CONTRAINDICAÇÕES" e "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS"). O **etinilestradiol + desogestrel** pode ser reiniciado aproximadamente 2 semanas após o término do tratamento deste regime combinado de medicamentos.

Outras condições

- Mulheres portadoras ou com antecedentes familiares de hipertrigliceridemia podem apresentar aumento do risco de pancreatite ao usarem AHCOs.
- Os estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido.
- Embora pequenos aumentos da pressão sanguínea tenham sido relatados em muitas mulheres usando AHCOs, aumentos clinicamente relevantes são raros. Não foi estabelecida a relação entre o uso do AHCO e a hipertensão clínica. Entretanto, se hipertensão clinicamente significativa e sustentada se desenvolver durante o uso de AHCO, é prudente o médico suspender o AHCO e tratar a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do AHCO pode ser reintroduzido quando forem 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 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 mulheres com diabetes usando AHCOs de baixas doses (contendo < 0,05 mg de etinilestradiol). Entretanto, as mulheres com diabetes 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 utilizando AHCOs.
- O **etinilestradiol + desogestrel**contém < 80 mg de lactose por comprimido. Pacientes com o raro problema hereditário de intolerância à galactose, a deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose que estiverem sendo submetidas à dieta sem lactose devem levar essa quantidade em consideração.

Ao aconselhar na escolha de método(s) anticonceptivo(s), todas as informações acima devem ser levadas em consideração.

Exames e consultas médicas

Antes de iniciar ou reinstituir o uso de **etinilestradiol + desogestrel**, deve-se fazer anamnese completa (incluindo antecedentes familiares) e deve-se excluir a presença de gestação. A pressão arterial deve ser aferida e, se clinicamente indicado, deve ser feito exame físico voltado para as contraindicações (ver item "4. CONTRAINDICAÇÕES") e advertências (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES") mencionadas nesta bula. As mulheres também devem ser orientadas a ler cuidadosamente a bula com as informações para as pacientes em uso de **etinilestradiol + desogestrel** e respeitar suas recomendações. A frequência e natureza das avaliações periódicas adicionais devem se basear em normas práticas estabelecidas e adaptadas individualmente. As mulheres devem ser advertidas de que os anticoncepcionais orais não protegem contra infecções pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Eficácia reduzida
A eficácia de **etinilestradiol + desogestrel** 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 gastrintestinais") ou administração concomitante com outros medicamentos que diminuam a concentração plasmática de etonogestrel, o metabólito ativo do desogestrel (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 ausências de sangramento de privação seguidas, a presença de gestação deve ser descartada 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 anticoncepcionais e/ou seus metabólitos podem ser excretadas pelo leite, mas não há evidência de que isso afete adversamente a saúde do lactente.

Pacientes idosas
O **etinilestradiol + desogestrel** é um medicamento de uso exclusivo em pacientes em idade reprodutiva. Não se destina a uso em pacientes com idade ≥ 60 anos.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Nota: As bulas dos medicamentos de uso concomitante devem ser consultadas para identificação de interações potenciais.
Poderá ocorrer sangramento inesperado e/ou falha anticonceptiva quando os anticoncepcionais orais forem administrados concomitantemente com outros medicamentos. As seguintes interações foram relatadas na literatura:
Metabolismo hepático: podem ocorrer interações com medicamentos ou produtos fitoterápicos que induzem as enzimas microssomais, principalmente as enzimas do citocromo P450 (CYP), o que pode resultar em aumento da depuração e redução da concentração plasmática dos hormônios sexuais podendo causar diminuição da eficácia dos anticonceptivos orais combinados, incluindo **etinilestradiol + desogestrel**. Esses produtos incluem fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentana, carbamazepina, rifampicina e, possivelmente, também, a oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, alguns inibidores da protease do HIV (por ex., ritonavir) e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (por ex., efavirenz) e produtos fitoterápicos contendo erva de São João ou St. John's wort.

A indução enzimática pode ocorrer após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é observada geralmente em algumas semanas. Após a descontinuação da terapia, a indução enzimática pode durar por cerca de 28 dias.
Quando coadministrados com anticonceptivos hormonais, muitas combinações de inibidores de protease do HIV (por ex., nelfinavir) e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (por ex., nevirapina), e/ou combinações com medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite C (por ex., boceprevir, telaprevir), podem aumentar ou diminuir a concentração plasmática de progestagênios, incluindo o etonogestrel, o metabólito ativo do desogestrel, ou estrogênios. O efeito líquido dessas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos.

Mulheres tratadas com algum dos medicamentos ou produtos à base de ervas medicinais citados acima deverão ser informadas de que pode ocorrer redução de eficácia de **etinilestradiol + desogestrel**. Deve ser usado algum método de

barreira combinado com **etinilestradiol + desogestrel** durante a administração de medicamentos indutores das enzimas hepáticas por 28 dias após a descontinuação.

Se a administração concomitante continuar após o término dos comprimidos do blíster, o próximo blíster deverá ser iniciado imediatamente a seguir, sem o intervalo usual sem comprimidos Para mulheres em terapia prolongada com fármacos indutores de enzimas microssomais, deve ser considerada a escolha de um método anticonceptivo alternativo, o qual não seja afetado por esses fármacos.
A administração concomitante de inibidores fortes (por ex., cetoconazol, itraconazol, claritromicina) ou moderados (por ex., fluconazol, diltiazem, erithromicina) de CYP3A4 pode aumentar a concentração sérica de estrogênios e progestagênios, incluindo o etonogestrel, o metabólito ativo do desogestrel.

Os anticoncepcionais orais podem afetar o metabolismo de outros fármacos. Da mesma forma, as concentrações plasmáticas e tissulares podem tanto aumentar (por exemplo: ciclosporina) quanto diminuir (por exemplo: lamotrigina).

Durante os ensaios clínicos com o regime combinado dos medicamentos para o vírus da hepatite C ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com ou sem dasabuvir, elevações da ALT para valores acima de 5 vezes o limite superior da normalidade foram significativamente mais frequentes em mulheres em uso de medicamentos que contêm etinilestradiol, como os AHCOs. O **etinilestradiol + desogestrel** deve ser descontinuado ao se iniciar terapia com o regime combinado dos medicamentos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com ou sem dasabuvir (ver itens "4. CONTRAINDICAÇÕES" e "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). O **etinilestradiol + desogestrel** pode ser reiniciado aproximadamente 2 semanas após o término do tratamento deste regime combinado de medicamentos.

O uso concomitante com alguns outros medicamentos antivirais para o HCV, como os que contêm glecaprevir/pibrentasvir, pode aumentar o risco de elevação da ALT (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepatite C")

Exames laboratoriais
O uso de esteroides anticoncepcionais pode influenciar os resultados de determinados exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos da função hepática, tireoidiana, adrenal e renal, concentrações plasmáticas de proteínas (carreadoras), como por exemplo, a globulina ligadora de corticosteroides e de frações de lípides/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). 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 revestidos são circulares e brancos.

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 etinilestradiol +
desogestrel
Os comprimidos devem ser tomados na ordem orientada na cartela, com um pouco de líquido, conforme necessário. Um comprimido é tomado diariamente no mesmo horário, sem interrupção durante 21 dias, seguindo-se de uma pausa de 7 dias. Cada cartela subsequente é iniciada após o término dessa pausa de 7 dias sem comprimidos, durante a qual normalmente ocorre o sangramento de privação. Este, em geral, inicia-se no 2º ou 3º dia após a ingestão do último comprimido e pode não terminar antes do início da cartela seguinte.

Como iniciar o uso do etinilestradiol + desogestrel

• Sem ter utilizado qualquer 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 dias, e, neste caso, 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 **etinilestradiol + desogestrel** preferivelmente no dia seguinte ao da administração do último comprimido ativo (o último comprimido contendo substâncias ativas) do AHCO utilizado anteriormente, e 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 do adesivo transdérmico, a mulher deve iniciar o uso de **etinilestradiol + desogestrel** preferivelmente no dia da retirada do anel ou do adesivo, mas no mais tardar no dia em que a próxima inserção/da aplicação seria realizada.

Se a mulher estiver utilizando o método anterior consistentemente e corretamente e se houver certeza de que ela não está grávida, ela também pode substituir seu método anticonceptivo combinado hormonal anterior em qualquer dia do ciclo.
O intervalo sem tratamento hormonal do método anterior nunca deve ser estendido além do tempo recomendado.

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

A troca da minipílula por **etinilestradiol + desogestrel** 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 de que é necessária a utilização de um método anticoncepcional de barreira durante os primeiros 7 dias de tratamento com **etinilestradiol + desogestrel.**

• **Após aborto no primeiro trimestre de gestação**

Pode-se iniciar imediatamente. Nesse caso, não há necessidade da utilização de um método anticoncepcional 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 **etinilestradiol + desogestrel** 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 descartar 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.
O aumento de risco de tromboembolia venosa durante o período de pós-parto deve ser considerado ao reiniciar **etinilestradiol + desogestrel** (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Conduta se a mulher esquecer de tomar o comprimido

Se a mulher estiver **menos de 12 horas atrasada** para tomar qualquer comprimido, a proteção anticoncepcional 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 anticoncepcional 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 ingestão 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 relação sexual nos 7 dias prévios ao 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

ingestão 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 com o intervalo sem tratamento.

Entretanto, ajustando o esquema de administração dos comprimidos, a proteção anticoncepcional 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 também usar precauções adicionais durante os 7 dias seguintes.

1) A mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que lembrar, mesmo se isso significar a ingestão 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, sem fazer 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 7 dias, contando o dia do comprimido esquecido e, subsequentemente, iniciar a próxima cartela.

Caso a mulher esqueça de tomar os comprimidos e, subsequentemente, não apresente 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 outra cartela de **etinilestradiol + desogestrel** sem fazer o intervalo sem comprimido. A mulher pode continuar com essa segunda cartela durante o tempo que quiser, até que ela esteja completamente vazia.

A mulher pode apresentar sangramento inesperado ou spotting durante o período em que estiver tomando os comprimidos. O uso regular de **etinilestradiol + desogestrel** é, então, retomado após o intervalo habitual de 7 dias sem comprimido.

Para alterar o início da menstruação para outro dia da semana diferente daquele ao qual 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 de apresentar sangramento inesperado e spotting durante o uso da segunda cartela (logo que ela atrasar a menstruação).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas possivelmente relacionadas ao tratamento que foram relatadas em estudos clínicos ou estudos observacionais com **etinilestradiol + desogestrel** ou usuárias de AHCs em geral são mencionadas a seguir[1]:

Classe de órgãos e sistemas	**Comuns (≥ 1/100)**	**Incomuns (≥1/1.000 e < 1/100)**	**Raros (< 1/1.000)**
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Retenção de líquidos	
Distúrbios psiquiátricos	Humor deprimido Humor alterado	Libido diminuída	Libido aumentada
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Enxaqueca	
Distúrbios oculares			Intolerância a lentes de contato
Distúrbios vasculares			Tromboembolismo venoso2 Tromboembolismo arterial2
Distúrbios gastrintestinais	Náusea, dor abdominal	Vômito, diarreia	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Exantema, urticária	Eritema nodoso, eritema multiforme
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas	Dor mamária, sensibilidade mamária	Aumento mamário	Secreção vaginal secreção mamária
Investigações	Aumento do peso		Diminuição do peso

1 O termo MedDRA mais apropriado para descrever determinada reação adversa foi listado. Os sinônimos ou condições relacionadas não são listados, mas também devem ser considerados.

2 A incidência em estudos de coorte observacionais é de ≥1/10.000 a < 1/1.000 mulheres-ano.

Vários efeitos indesejáveis relatados por mulheres utilizando anticoncepcionais orais combinados são abordados em detalhes no item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES". Eles incluem: distúrbios tromboembólicos venosos; distúrbios tromboembólicos arteriais; hipertensão; tumores dependentes de hormônios (por exemplo, tumores hepáticos e câncer de mama); exacerbação de angioedema hereditário e adquirido; cloasma.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE

Não há relatos de danos graves decorrentes de superdose. 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.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.0047.0526

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 06/01/2022.

Registrado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920
Cambé – PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

Fabricado por:
Novartis Biociências S.A.
Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920, BL A SL RM 214, BL P AR 200 e parciais 400 e 000, BL E AR parcial 000
Cambé - PR
CNPJ: 56.994.502/0020-00
Indústria Brasileira

MATERIAL RECICLÁVEL

SAC 0800 4009192

SANDOZ A Novartis Division

Histórico de Alteração da Bula - Profissional

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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/04/2018	0330828/18-6	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/04/2018	0330828/18-6	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/04/2018	Versão inicial	VPS01	0,03 mg + 0,15 mg comprimidos revestidos
11/03/2019	0212221/19-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/03/2019	0212221/19-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/03/2019	5. Advertências e precauções Dizeres Legais	VPS02	0,03 mg + 0,15 mg comprimidos revestidos
09/09/2019	2131594/19-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	09/09/2019	2131594/19-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	09/09/2019	3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS03	0,03 mg + 0,15 mg comprimidos revestidos
25/03/2021	1153968212	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/03/2021	1153968212	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/03/2021	9. Reações adversas	VPS04	0,03 mg + 0,15 mg comprimidos revestidos
18/02/2022	0594849225	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	18/02/2022	0594849225	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	18/02/2022	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS05	0,03 mg + 0,15 mg comprimidos revestidos
12/05/2022	-	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	12/05/2022	-	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	12/05/2022	Dizeres Legais	VPS06	0,03 mg + 0,15 mg comprimidos revestidos