

DUELLE

(acetato de ciproterona + etinilestradiol)

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido

2mg + 0,035mg

DUELLE®

acetato de ciproterona + etinilestradiol

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DUELLE®

acetato de ciproterona + etinilestradiol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

Comprimidos Revestidos.

Estojo-calendário contendo 21 ou 63 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém:

etinilestradiol.....0,035mg

acetato de ciproterona.....2mg

Excipientes: amido de milho, croscarmelose sódica, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose, macrogol, polissorbato 80, povidona, silicone antiespumante e talco.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Para o tratamento de distúrbios andrógeno-dependentes na mulher, tais como a acne, principalmente nas formas pronunciadas e naquelas acompanhadas de seborreia, inflamações ou formações de nódulos (acne papulopustulosa, acne nodulocística); casos leves de hirsutismo; síndrome de ovários policísticos (SOP). Para o tratamento da acne, **Duelle®** deve ser usado quando terapia tópica ou tratamentos com antibióticos sistêmicos não forem considerados adequados.

Embora o medicamento Duelle® também funcione como um contraceptivo oral, ele não deve ser utilizado exclusivamente em mulheres para contracepção, mas sim reservado apenas para mulheres que necessitam de tratamento para as condições andrógeno-dependentes descritas.

Recomenda-se ainda, que o tratamento seja retirado de 3 a 4 ciclos após a condição indicada ter sido resolvida e que o **Duelle®** não seja continuado unicamente para fornecer contracepção oral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de eficácia de 3 estudos pivotais com **Duelle®** (2 mg de acetato de ciproterona + 0,035 mg de etinilestradiol) incluíram resultados de 1.462 mulheres com sintomas de androgenização (como acne, seborreia e hirsutismo) durante um período de 23.549 ciclos de tratamento. Casos de acne facial apresentaram uma taxa de melhora/cura de 38% ou mais com **Duelle®** após 3 meses de tratamento. Ocorreu uma melhora contínua durante o período de tratamento, resultando em melhora ou normalização dos sinais e sintomas, na maioria das pacientes após 9 meses.

A avaliação após 12 ciclos de terapia demonstrou uma taxa de melhora/cura de 91% de melhora/cura com uma taxa de cura completa de 68%. Durante o ciclo 36, todos os casos de acne facial foram completamente curados. Um perfil de eficácia similar foi observado nos casos de acne localizada na área das costas e do tórax. Novamente, 35% a 55% dos pacientes apresentaram melhora ou cura dos sinais e sintomas após 3 meses de tratamento com **Duelle®**. A melhora das condições foi notada mesmo antes do término do tratamento, quando 83% a 100% dos pacientes apresentaram melhora/cura após 9 a 12 meses de terapia.

Os sintomas associados à androgenização (seborreia e hirsutismo) também apresentaram melhora ao longo dos 3 estudos clínicos. No ciclo 9, a melhora na oleosidade da pele foi notada em 61% a 87% das mulheres que usaram **Duelle®**. Uma melhora significativa no hirsutismo ocorreu mais lentamente, entretanto a tendência de melhora foi observada consistentemente durante o período de tratamento, sem sinais de estabilização. Após 36 ciclos de tratamento com **Duelle®**, o hirsutismo na face, tórax e abdômen regrediram em 60%, 95% e 82% dos pacientes, respectivamente.

Uma dose diária de 1 mg de acetato de ciproterona foi considerada a dose para a inibição da ovulação. A supressão ovariana com 2 mg de acetato de ciproterona combinado com 0,035 mg de etinilestradiol foi demonstrada em dois estudos clínicos. Um grande estudo internacional de fase 3 com uso estendido de **Duelle®** até 36 meses em 1.165 paciente com sinais clínicos de hiperandrogenização (resultando em 21.196 ciclos) revelou um índice de Pearl de 0,1. O índice de Pearl de um grande estudo clínico observacional foi de 0,37 com limite de confiança superior 95% de 0,65.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A unidade pilosebácea, constituída pela glândula sebácea e pelo folículo piloso, é um componente da pele sensível à ação de andrógenos. Acne, seborreia e hirsutismo são condições clínicas resultantes de alterações neste órgão alvo que podem ser causadas pelo aumento da sensibilidade ou níveis elevados de andrógeno no plasma. Ambas as substâncias contidas em **Duelle®** influenciam, benéficamente, o estado hiperandrogênico: o acetato de ciproterona, um antagonista competitivo do receptor de andrógeno, apresenta efeito inibitório nas células alvo e produz diminuição da concentração de andrógeno no sangue através de um efeito antigonadotrópico. Este efeito antigonadotrópico é ampliado pelo etinilestradiol que regula o aumento e a síntese de globulinas de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) no plasma. Desse modo, reduz o andrógeno livre biologicamente presente na circulação sanguínea.

Um grande estudo de segurança pós aprovação (PASS) demonstrou que a frequência de diagnóstico de TEV (Tromboembolismo Venoso) varia entre 7 e 10 por 10.000 mulheres por ano que utilizam COC com baixa dose de estrogênio (menor que 0,05 mg de etinilestradiol). Dados mais recentes sugerem que a frequência de diagnóstico de TEV é de aproximadamente 4,4 por 10.000 mulheres por ano não usuárias de COCs e não grávidas. Essa faixa está entre 20 a 30 por 10.000 mulheres grávidas ou no pós-parto.

O tratamento com **Duelle®** leva, geralmente após 3 a 4 meses de terapia, à resolução das erupções da acne preexistente. A oleosidade excessiva da pele geralmente desaparece mais cedo. Em mulheres que exibem formas leves de hirsutismo e, em particular, nos casos de leve aumento de pelos faciais, os resultados apenas tornam-se aparentes após vários meses de tratamento.

O efeito contraceptivo de **Duelle®** baseia-se na interação de diversos fatores, sendo que os mais importantes são inibição da ovulação e alterações na secreção cervical. Além da ação contraceptiva, as combinações estrogênio/progestógeno apresentam diversas propriedades positivas. O ciclo menstrual torna-se mais regular, a menstruação apresenta-se frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso, o que, neste último caso, pode reduzir a possibilidade de ocorrência de deficiência de ferro.

Farmacocinética

- acetato de ciproterona

Absorção: O acetato de ciproterona, administrado por via oral, é rápida e completamente absorvido. Os níveis séricos máximos de 15 ng/ml são alcançados em cerca de 1,6 h após administração de dose única. A biodisponibilidade é de cerca de 88%.

Distribuição:

O acetato de ciproterona liga-se quase que exclusivamente à albumina sérica. Cerca de 3,5 a 4,0% das concentrações séricas totais do acetato de ciproterona apresentam-se sob a forma livre. O aumento nos níveis de SHBG (globulinas de ligação aos hormônios sexuais) induzido pelo etinilestradiol não afeta a ligação do acetato de ciproterona à proteína sérica. O volume aparente de distribuição do acetato de ciproterona é de cerca de 986 ± 437 L.

Metabolismo:

O acetato de ciproterona é quase que completamente metabolizado. O metabólito principal no plasma foi identificado como 15-beta-OH-CPA, o qual é formado via enzima CYP3A4 do citocromo P450. A taxa de depuração a partir do soro é de cerca de 3,6 ml/min/kg.

Eliminação: Os níveis séricos do acetato de ciproterona diminuem em duas fases, caracterizadas por meias-vidas de cerca de 0,8 horas e 2,3 – 3,3 dias. O acetato de ciproterona é parcialmente excretado na forma inalterada. Seus metabólitos são excretados pelas vias urinária e biliar na proporção de 1:2. A meia-vida de excreção dos metabólitos é de cerca de 1,8 dias.

Condições no estado de equilíbrio:

A farmacocinética do acetato de ciproterona não é influenciada pelos níveis de SHBG. Após ingestão diária, os níveis séricos do acetato de ciproterona aumentam cerca de 2,5 vezes, atingindo as condições do estado de equilíbrio durante a segunda metade de um ciclo de tratamento.

- etinilestradiol

Absorção:

O etinilestradiol, administrado por via oral, é rápida e completamente absorvido. Níveis séricos máximos de cerca de 71 pg/ml são alcançados em 1,6 horas. Durante a absorção e metabolismo de primeira passagem, o etinilestradiol é metabolizado extensivamente, resultando em biodisponibilidade oral média de aproximadamente 45%, com ampla variação interindividual de cerca de 20 a 65%.

Distribuição:

O etinilestradiol liga-se alta e inespecificamente à albumina sérica (aproximadamente 98%) e induz aumento das concentrações séricas de SHBG. Foi determinado o volume aparente de distribuição de cerca de 2,8 a 8,6 L/kg.

Metabolismo:

O etinilestradiol está sujeito à conjugação pré-sistêmica, tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado. É metabolizado principalmente por hidroxilação aromática, mas com formação de diversos metabólitos hidroxilados e metilados que estão presentes nas formas livre e conjugada com glicuronídeos e sulfato. A taxa de depuração do etinilestradiol é de cerca de 2,3 a 7 ml/min/kg.

Eliminação:

Os níveis séricos de etinilestradiol diminuem em duas fases de disposição, caracterizadas por meias-vidas de cerca de 1 hora e 10 a 20 horas, respectivamente. O etinilestradiol não é eliminado na forma inalterada; seus metabólitos são eliminados com meia-vida de aproximadamente um dia. A proporção de excreção é de 4 (urina): 6 (bile).

Condições no estado de equilíbrio:

As condições no estado de equilíbrio são alcançadas durante a segunda metade de um ciclo de tratamento, quando os níveis séricos de etinilestradiol elevam-se em 60%, comparados com dose única.

• Dados de segurança pré-clínica**- etinilestradiol**

O perfil de toxicidade do etinilestradiol é bem conhecido. Não há dados de relevância pré-clínica que forneçam informações adicionais de segurança, além daquelas mencionadas em outros itens desta bula.

- acetato de ciproterona**Toxicidade sistêmica**

Dados pré-clínicos não demonstram risco específico para humanos, baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

Embriotoxicidade/teratogenicidade

Investigações sobre a embriotoxicidade, utilizando a associação das duas substâncias ativas, não mostraram sinais indicativos de efeitos teratogênicos, seguindo o tratamento durante a organogênese, antes do desenvolvimento dos órgãos genitais externos. A administração de doses elevadas de acetato de ciproterona durante a fase de diferenciação sexual, que é dependente de hormônios, promoveu sinais de feminilização em fetos masculinos. A observação do recém-nascido do sexo masculino, exposto ao acetato de ciproterona no útero, não mostrou quaisquer sinais de feminilização. Entretanto, a gravidez é uma contraindicação ao uso de **Duelle®**.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Reconhecidos testes de primeira linha para genotoxicidade apresentaram resultados negativos, quando conduzidos com acetato de ciproterona. No entanto, testes posteriores mostraram que o acetato de ciproterona foi capaz de produzir aductos com DNA (e um aumento da atividade reparadora do DNA) em células hepáticas de ratos e macacos e também em hepatócitos humanos recém-isolados; o nível de aducto-DNA em células hepáticas de cães foi extremamente baixo. Esta formação de aducto-DNA ocorreu em exposições sistêmicas que poderiam ser esperadas de ocorrer em regimes de dose recomendada de acetato de ciproterona. As consequências in vivo, do tratamento com acetato de ciproterona, foram o aumento da incidência de lesões hepáticas focais, possivelmente pré-neoplásicas, nas quais as enzimas celulares foram alteradas em ratas e um aumento da frequência de mutação em ratas transgênicas, portadoras de um gene bacteriano como alvo para mutações. A experiência clínica e ensaios epidemiológicos bem conduzidos até o momento não apoiariam uma incidência aumentada de tumores hepáticos no homem. Investigações sobre a tumorigenicidade do acetato de ciproterona em roedores não revelaram qualquer sinal indicativo de potencial tumorigênico específico. Entretanto, deve-se ter em mente que esteroides sexuais podem estimular o crescimento de certos tecidos e tumores dependentes de hormônio. Em geral, os achados disponíveis não mostram qualquer objeção ao uso de **Duelle®** em humanos, se utilizado de acordo com as instruções para a indicação e na dose recomendada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Medicamentos contendo combinações de estrogênio/progestógeno não devem ser utilizados na presença de qualquer uma das seguintes condições listadas abaixo:

- presença ou histórico de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, (por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio) ou de acidente

vascular cerebral;

- presença ou histórico de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (por exemplo, ataque isquêmico transitório, angina pectoris);
- um alto risco de trombose arterial ou venosa (veja item “Advertências e precauções”);
- histórico de enxaqueca com sintomas neurológicos focais; - diabetes mellitus com comprometimento vascular;
- hepatopatia grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;
- uso de medicamento antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações destes medicamento (veja item “Interações medicamentosas”);
- presença ou histórico de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- diagnóstico ou suspeita de neoplasias influenciadas por esteroides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas); - sangramento vaginal não-diagnosticado;
- uso concomitante com contraceptivo hormonal; - suspeita ou diagnóstico de gravidez;
- lactação;
- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos componentes;
- Meningioma ou histórico de meningioma.

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso de medicamentos contendo combinações de estrogênio/progestógeno, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

O produto não está indicado para pacientes do sexo masculino.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Duelle® é composto pelo progestógeno acetato de ciproterona e pelo estrogênio etinilestradiol e é administrado por 21 dias do ciclo mensal. Sua composição é similar a de um contraceptivo oral combinado (COC). A experiência clínica e epidemiológica com medicamentos contendo combinações de estrogênio/progestógeno, como no caso de **Duelle®**, baseia-se, predominantemente, nos contraceptivos orais combinados (COCs). Portanto, as advertências abaixo relacionadas com o uso de COC também se aplicam ao produto **Duelle®**.

Advertências

Em caso de ocorrência de qualquer uma das condições ou fatores de risco mencionados a seguir, os benefícios da utilização de **Duelle®** devem ser avaliados frente aos possíveis riscos para cada

usuária individualmente e discutidos com ela antes de optar pelo início de sua utilização. Em caso de agravamento, exacerbação ou aparecimento pela primeira vez de qualquer uma dessas condições ou fatores de risco, a usuária deve entrar em contato com seu médico. Nesses casos, a continuação do uso de **Duelle®** deve ficar a critério médico.

• **Distúrbios circulatórios**

Estudos epidemiológicos sugerem associação entre a utilização de COCs e um aumento do risco de distúrbios tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, tais como infarto do miocárdio, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidentes vasculares cerebrais. A ocorrência destes eventos é rara. O risco de ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) é mais elevado durante o primeiro ano de uso do contraceptivo hormonal. Este risco aumentado está presente após iniciar pela primeira vez o uso de COC ou ao reiniciar o uso (após um intervalo de 4 semanas ou mais sem uso de pílula) do mesmo COC ou de outro COC. Dados de um grande estudo coorte prospectivo, de 3 braços, sugerem que este risco aumentado está presente principalmente durante os 3 primeiros meses. Em geral, o risco de TEV em usuárias de contraceptivos orais contendo estrogênio em baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol) é duas a três vezes maior que em não usuárias de COCs que não estejam grávidas e continua a ser menor do que o risco associado à gravidez e ao parto. O TEV pode provocar risco para a vida da usuária ou ser fatal (em 1 a 2% dos casos). O tromboembolismo venoso (TEV) que se manifesta como trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar pode ocorrer durante o uso de qualquer COC. Em casos extremamente raros, tem sido relatada a ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos como, por exemplo, em veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas em usuárias de COCs. Sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir: inchaço unilateral em membro inferior ou ao longo de uma veia da perna; dor ou sensibilidade na perna que pode ser sentida apenas quando se está em pé ou andando, calor aumentado na perna afetada; descoloração ou vermelhidão da pele da perna. Sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir: início súbito e inexplicável de dispneia ou taquipneia; tosse de início abrupto que pode levar a hemoptise; dor torácica intensa e aguda que pode aumentar com a respiração profunda; ansiedade, tontura severa ou vertigem; taquicardia ou arritmia cardíaca. Alguns destes sintomas (por exemplo, dispneia, tosse) não são específicos e podem ser erroneamente interpretados como eventos mais comuns ou menos graves (por exemplo, infecções do trato respiratório). Um evento tromboembólico arterial pode incluir acidente vascular cerebral, oclusão vascular ou infarto do miocárdio (IM). Sintomas de um acidente vascular cerebral podem incluir: diminuição da sensibilidade ou da força motora afetando, de forma súbita a face,

braço ou perna, especialmente em um lado do corpo; confusão súbita, disfasia ou dificuldade para compreender; dificuldade repentina para enxergar com um ou ambos os olhos; súbita dificuldade para caminhar, tontura; perda de equilíbrio ou de coordenação, cefaleia repentina, intensa ou prolongada, sem causa conhecida; perda de consciência ou desmaio, com ou sem convulsão. Outros sinais de oclusão vascular podem incluir: dor súbita, inchaço e cianose de uma extremidade; abdome agudo. Sintomas de infarto do miocárdio (IM) podem incluir: dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou estufamento no toráx, braço ou região sub-esternal; desconforto que se irradia para o dorso, mandíbula, garganta, braços, estômago; saciedade, indigestão ou sensação de asfixia; sudorese, náuseas, vômitos ou tontura; fraqueza extrema, ansiedade ou dispneia; taquicardia ou arritmia cardíaca. Eventos tromboembólicos arteriais podem provocar risco para a vida da paciente ou podem ser fatais. O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentem fator de risco individual de maior gravidade. Este risco aumentado pode ser maior que o simples risco cumulativo de fatores. Duelle® não deve ser prescrito quando uma avaliação risco-benefício for negativa (veja item “Contraindicações”).

O risco de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, aumenta com:

- idade;
- obesidade (índice de massa corpórea superior a 30 kg/m²);
- histórico familiar positivo (isto é, tromboembolismo venoso ou arterial detectado em um(a) irmão(ã) ou em um dos progenitores em idade relativamente jovem)
- se houver suspeita ou conhecimento de predisposição hereditária, a usuária deverá ser encaminhada a um especialista antes de decidir pelo uso de qualquer COC;
- imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer intervenção cirúrgica em membros inferiores ou trauma extenso. Nestes casos, é aconselhável descontinuar o uso do COC – (em casos de cirurgia eletiva com pelo menos 4 semanas de antecedência) e não reiniciá-lo até que sejam decorridas duas semanas após o restabelecimento completo;
- tabagismo (com consumo elevado de cigarros e aumento da idade, o risco torna-se ainda maior, especialmente em mulheres com idade superior a 35 anos);
- dislipoproteinemia;
- hipertensão;
- enxaqueca;

- valvopatia;
- fibrilação atrial.

Não há consenso quanto a possível influência de veias varicosas e de tromboflebite superficial no tromboembolismo venoso.

Deve-se considerar o aumento do risco de tromboembolismo no puerpério (para informações sobre gravidez e lactação veja item “Gravidez e lactação”). O grupo de usuárias de **Duelle®** provavelmente inclui pacientes que podem ter um aumento inerente de risco cardiovascular tais como os associados à síndrome do ovário policístico.

Outras condições clínicas que também têm sido associadas aos eventos adversos circulatórios são: diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, doença inflamatória intestinal crônica (por exemplo, doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.

O aumento da frequência ou gravidade da enxaqueca durante o uso de **Duelle®** COCs pode ser motivo para a suspensão imediata de **Duelle®**, dada a possibilidade deste quadro representar o início de um evento vascular cerebral.

Os fatores bioquímicos que podem indicar predisposição hereditária ou adquirida para trombose arterial ou venosa incluem: resistência à proteína C ativada (PCA), hiper-homocisteinemia, deficiências de antitrombina III, de proteína C e de proteína S, anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Na avaliação da relação risco-benefício, o médico deve considerar que o tratamento adequado de uma condição clínica pode reduzir o risco associado de trombose e que o risco associado à gestação é mais elevado do que aquele associado ao uso de COCs de baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol).

• Tumores

O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção persistente por HPV (papilomavírus humano). Alguns estudos epidemiológicos indicaram que o uso de COCs por período prolongado pode contribuir para este risco aumentado, mas continua existindo controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos efeitos concorrentes, por exemplo, da realização de citologia cervical e do comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira. Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que existe pequeno aumento do risco relativo (RR = 1,24) para câncer de mama diagnosticado em mulheres que estejam usando COCs. Este aumento desaparece gradualmente nos 10 anos subsequentes à

suspensão do uso do COC. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno, se comparado ao risco total de câncer de mama. Estes estudos não fornecem evidências de causalidade. O padrão observado de aumento do risco pode ser devido ao diagnóstico precoce de câncer de mama em usuárias de COCs, aos efeitos biológicos dos COCs ou à combinação de ambos. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias de alguma vez os COCs tendem a ser clinicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs. Foram observados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, malignos em usuárias de COCs. Em casos isolados, estes tumores provocaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da paciente. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial de usuárias de COCs que apresentarem dor intensa em abdome superior, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal. Tumores malignos podem provocar risco para a vida da paciente ou podem ser fatais.

• Outras condições

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou seu histórico familiar, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COCs. Embora tenham sido relatados discretos aumentos da pressão arterial em muitas usuárias de COCs, os casos de relevância clínica são raros. Entretanto, no caso de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa, durante o uso de COCs é prudente que o médico descontinue o uso do COC e trate a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do COC pode ser reiniciado, caso os níveis pressóricos se normalizem com o uso de terapia anti-hipertensiva. Foi relatada ocorrência ou agravamento das seguintes condições, tanto durante a gestação quanto durante o uso de COC, no entanto, a evidência de uma associação com o uso de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolíticourêmica; Coréia de Sydenham; herpes gestacional; perda auditiva relacionada com a otosclerose. Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema.

Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso de COC, até que os marcadores da função hepática retornem aos valores normais. A recorrência de icterícia colestatia que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação, ou durante o uso prévio de esteroides sexuais, requer a descontinuação do uso de COCs.

Embora os COCs possam exercer efeito na resistência periférica à insulina e na tolerância à glicose,

não há qualquer evidência da necessidade de alteração do regime terapêutico em usuárias de COCs de baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol) que sejam diabéticas. Entretanto, deve-se manter cuidadosa vigilância enquanto estas pacientes estiverem utilizando COCs. O uso de COCs tem sido associado à doença de Crohn e à colite ulcerativa. Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, sobretudo em usuárias com histórico de cloasma gravídico. Mulheres predispostas ao desenvolvimento de cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem usando COCs. Caso as pacientes que sofrem de hirsutismo tenham os sintomas desenvolvidos ou aumentados substancialmente, as causas (tumor produtor de andrógeno, defeito da enzima adrenal) devem ser esclarecidas através de diagnósticos diferenciais.

Este medicamento requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática (bilirrubinas e transaminases) por causar hepatotoxicidade (tóxico para o fígado) aos 8, 15, 30 e 90 dias de tratamento. Este medicamento não é aprovado para uso exclusivo como anticoncepcional.

• Consultas/exames médicos

Antes de iniciar ou retomar o tratamento com **Duelle®**, são necessários anamnese e exame clínico completo, considerando os itens descritos em “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”, que deverão ser repetidos periodicamente durante a terapia com **Duelle®**. A avaliação médica periódica é igualmente importante porque as contraindicações (por exemplo, ataque isquêmico transitório, etc.) ou fatores de risco (por exemplo, histórico familiar de trombose arterial ou venosa) podem aparecer pela primeira vez durante a utilização de **Duelle®**. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas nas condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada paciente, mas devem, em geral, incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

As pacientes devem ser informadas que medicamentos do tipo de **Duelle®** não protegem contra infecções causadas pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

• Redução da eficácia

O efeito contraceptivo de **Duelle®** pode ser reduzido nos casos de esquecimento de tomada dos comprimidos (veja subitem “Comprimidos esquecidos”), distúrbios gastrointestinais (veja subitem “Procedimento em caso de distúrbios gastrointestinais”) ou tratamento concomitante com outros medicamentos (veja itens “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”).

- **Redução do controle do ciclo**

Como ocorre com todos os medicamentos contendo combinações de estrogênio/progestógeno, pode ocorrer sangramento irregular (gotejamento ou sangramento de escape), especialmente durante os primeiros meses de uso. Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular somente será significativa após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos. Se o sangramento irregular persistir ou ocorrer após ciclos anteriormente regulares, devem ser consideradas causas não-hormonais e, nestes casos, são indicados procedimentos diagnósticos apropriados para exclusão de neoplasia maligna ou gestação. Estas medidas podem incluir a realização de curetagem. É possível que em algumas usuárias não ocorra o sangramento por privação durante o intervalo de pausa. Se a paciente ingeriu os comprimidos segundo as instruções descritas no item “Posologia e modo de usar”, é pouco provável que esteja grávida. Porém, se o COC não tiver sido ingerido corretamente no ciclo em que houve ausência de sangramento por privação ou se não ocorrer sangramento por privação em dois ciclos consecutivos, deve-se excluir a possibilidade de gestação antes de continuar a utilização do COC.

- **Gravidez e lactação**

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Duelle® não é indicado durante a gravidez.

Caso a usuária engravide durante o uso de Duelle®, deve-se descontinuar o seu uso (veja item “Dados de segurança pré-clínica”).

A administração de Duelle® também é contraindicada durante a lactação. O acetato de ciproterona é excretado com o leite materno. Cerca de 0,2% da dose materna irá atingir o neonato através do leite, em uma proporção de cerca de 1 mcg/kg. Durante o período de lactação, 0,02% da dose materna diária de etinilestradiol poderia ser transferida ao neonato através do leite materno.

- **Alterações em exames laboratoriais**

O uso de esteroides presentes em **Duelle®** pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tiroidiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado normal.

- **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Não foram conduzidos estudos e não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Meningioma

A ocorrência de meningiomas (únicos e múltiplos) foi relatada em associação com o uso de acetato de ciproterona, especialmente em doses elevadas de 25 mg ou mais e por tempo prolongado. Caso o paciente seja diagnosticado com meningioma, qualquer tratamento que contenha ciproterona, incluindo Duelle® (acetato de ciproterona + estinilestradiol), deve ser interrompido como medida de precaução.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos em **Duelle®**

Podem ocorrer interações com fármacos indutores das enzimas microsossomais o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais e causar sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia do contraceptivo oral.

A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias de tratamento.

Geralmente, a indução enzimática máxima é observada dentro de poucas semanas.

Após a interrupção da administração do medicamento a indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas.

Usuárias sob tratamento com qualquer uma das substâncias acima citadas devem utilizar temporária e adicionalmente um método contraceptivo de barreira ou escolher um outro método contraceptivo.

O método de barreira deve ser usado concomitantemente durante o período de administração concomitante da substância, assim como nos 28 dias posteriores à sua descontinuação. Se o período de utilização do método de barreira estender-se além do final da cartela de Duelle®, a cartela seguinte deverá ser iniciada imediatamente após o término da cartela em uso, sem proceder ao intervalo de pausa habitual.

- **Substâncias que aumentam a depuração de Duelle®** (eficácia de Duelle® diminuída por indução enzimática), por exemplo: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e possivelmente, também com oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João.

- **Substâncias com efeitos variáveis na depuração de Duelle®**, por exemplo: Quando coadministrados com Duelle®, muitos inibidores de protease do HIV/HCV e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios ou progestógenos. Estas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos.

- **Substâncias que reduzem a depuração de Duelle®** (inibidores enzimáticos): inibidores fortes e moderados do CYP3A4, tais como antifúngicos azólicos (por exemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem e suco de toranja (“grapefruit”) podem aumentar as concentrações plasmáticas de estrogênio ou de progestógeno, ou de ambos. Doses de 60 a 120mg/dia de etoricoxibe demonstraram aumento nas concentrações plasmáticas de etinilestradiol em 1,4 a 1,6 vezes, respectivamente, quando tomados concomitantemente com contraceptivos hormonais combinados contendo 0,035mg de etinilestradiol.

➤ Efeitos de medicamentos contendo combinações estrogênio/progestógeno em outros medicamentos: Medicamentos contendo combinações estrogênio/progestógeno, como a contida em Duelle®, podem afetar o metabolismo de alguns outros fármacos. Conseqüentemente, as concentrações plasmática e tecidual podem aumentar (por exemplo, ciclosporina) ou diminuir (por exemplo, lamotrigina). O etinilestradiol, in vitro, é um inibidor reversível do CYP2C19, CYP1A1 e CYP2J2 assim como um inibidor baseado no mecanismo da CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2. Em estudos clínicos, a administração de contraceptivos hormonais contendo etinilestradiol não levou a qualquer aumento ou somente um discreto aumento, das concentrações plasmáticas dos substratos do CYP3A4 (por exemplo, midazolam) enquanto as concentrações plasmáticas de substratos do CYP1A2 podem aumentar discretamente (por exemplo, teofilina) ou moderadamente (por exemplo melatonina e tizanidina).

- **Interações farmacodinâmicas**

A coadministração de medicamentos contendo etinilestradiol com medicamentos contendo antivirais de ação direta, como ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações desses, tem demonstrado estar associada com aumento dos níveis de ALT em mais de 20 vezes o limite superior normal em usuárias saudáveis e usuárias infectadas pelo vírus da hepatite C (veja item “Contraindicações”).

➤ Outras formas de interação

- **Exames laboratoriais**

Os medicamentos como Duelle® podem influenciar o resultado de alguns exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos do fígado, tireóide, funções renais e adrenais, níveis plasmáticos de (transporte) proteínasm ex. corticoesteróides ligados a globulina e frações de lipídio/lipoproteína, parâmetros do metabolismo de carboidrato e parâmetros de coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro dos parâmetros laboratoriais normais. Deve-se avaliar também as informações contidas na bula do medicamento utilizado concomitantemente a fim de identificar interações em potencial.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade. Este medicamento tem prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação. Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características organolépticas: Comprimidos revestidos brancos e biconvexos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Duelle® deve ser tomado regularmente, a fim de alcançar a eficácia terapêutica e o efeito contraceptivo. O uso de contracepção hormonal deve ser descontinuado antes do uso de **Duelle®**. O regime posológico de **Duelle®** é similar ao da maioria dos contraceptivos orais combinados. Portanto, as mesmas regras de administração devem ser seguidas. Contraceptivos orais combinados, quando usados corretamente, o índice de falha é de aproximadamente 1% ao ano. A ingestão irregular pode levar a sangramentos intermenstruais, além de reduzir a eficácia terapêutica e o efeito contraceptivo de **Duelle®**.

• Como tomar os comprimidos

Os comprimidos devem ser ingeridos na ordem indicada na cartela, por 21 dias consecutivos, mantendo-se aproximadamente o mesmo horário e, se necessário, com pequena quantidade de líquido. Cada nova cartela é iniciada após um intervalo de pausa de 7 dias sem a ingestão de comprimidos, durante o qual deve ocorrer sangramento por privação hormonal (em 2-3 dias após a ingestão do último comprimido). Este sangramento pode não haver cessado antes do início de uma nova cartela.

- **Início do uso de Duelle®**

- **Quando nenhum outro contraceptivo hormonal foi utilizado no mês anterior:**

No caso da paciente não ter utilizado contraceptivo hormonal no mês anterior, a ingestão deve ser iniciada no 1º dia do ciclo (1º dia de sangramento menstrual).

- **Mudando de outro contraceptivo hormonal combinado (contraceptivo oral combinado/COC), anel vaginal ou adesivo transdérmico (contraceptivo) para Duelle®:**

A paciente deve começar o uso de Duelle® preferencialmente no dia posterior à ingestão do último comprimido ativo (último comprimido contendo hormônio) do contraceptivo usado anteriormente ou, no máximo, no dia seguinte ao último dia de pausa ou de tomada de comprimidos inativos (sem hormônio) do contraceptivo usado anteriormente. Se estiver mudando de anel vaginal ou adesivo transdérmico, deve começar preferencialmente no dia da retirada do último anel ou adesivo do ciclo ou, no máximo, no dia previsto para a próxima aplicação.

- **Mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante) ou Sistema Intrauterino (SIU) com liberação de progestógeno para Duelle®:** A paciente poderá iniciar o uso de **Duelle®** em qualquer dia no caso da minipílula, ou no dia da retirada do implante ou do SIU, ou no dia previsto para a próxima injeção mas em todos esses casos (uso anterior de minipílula, injeção, implante ou Sistema Intrauterino com liberação de progestógeno), recomenda-se usar adicionalmente um método de barreira nos 7 primeiros dias da ingestão de **Duelle®**.

- **Após abortamento de primeiro trimestre:**

Pode-se iniciar o uso de **Duelle®** imediatamente, sem necessidade de adotar medidas contraceptivas adicionais.

- **Após parto ou abortamento no segundo trimestre:**

Para amamentação, veja o item “Gravidez e lactação”. Após parto ou abortamento no segundo trimestre, a usuária deve ser aconselhada a iniciar o uso de **Duelle®** no período entre o 21º e o 28º dia após o procedimento. Se começar em período posterior, deve-se aconselhar o uso adicional de

um método de barreira nos 7 dias iniciais de ingestão. Se já tiver ocorrido relação sexual, deve-se certificar de que a mulher não esteja grávida antes de iniciar o uso de **Duelle®** ou, então, aguardar a primeira menstruação.

• **Comprimidos esquecidos**

Se houver transcorrido **menos de 12 horas** do horário habitual de ingestão, a proteção contraceptiva não será reduzida. A usuária deve tomar imediatamente o comprimido esquecido e continuar o restante da cartela no horário habitual.

Se houver transcorrido **mais de 12 horas**, a proteção contraceptiva pode estar reduzida neste ciclo. Neste caso, deve-se ter em mente duas regras básicas: 1) a ingestão dos comprimidos nunca deve ser interrompido por mais de 7 dias; 2) são necessários 7 dias de ingestão contínua dos comprimidos para conseguir supressão adequada do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Conseqüentemente, na prática diária, pode-se usar a seguinte orientação:

- **Esquecimento na 1ª semana:**

A usuária deve ingerir imediatamente o último comprimido esquecido, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos. Os comprimidos restantes devem ser tomados no horário habitual. Adicionalmente, deve-se adotar um método de barreira (por exemplo, preservativo) durante os 7 dias subsequentes. Se tiver ocorrido relação sexual nos 7 dias anteriores, deve-se considerar a possibilidade de gravidez. Quanto mais comprimidos forem esquecidos e mais perto estiverem do intervalo normal sem tomada de comprimidos (pausa), maior será o risco de gravidez.

- **Esquecimento na 2ª semana:**

A usuária deve ingerir imediatamente o último comprimido esquecido, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos e deve continuar tomando o restante da cartela no horário habitual. Se nos 7 dias precedentes ao primeiro comprimido esquecido, todos os comprimidos tiverem sido tomados conforme as instruções, não é necessária qualquer medida contraceptiva adicional. Porém, se isto não tiver ocorrido, ou se mais do que um comprimido tiver sido esquecido, deve-se aconselhar a adoção de precauções adicionais (por exemplo, uso de preservativo) por 7 dias.

- **Esquecimento na 3ª semana:** O risco de redução da eficácia é iminente pela proximidade do intervalo sem ingestão de comprimidos (pausa). No entanto, ainda se pode minimizar a redução da proteção contraceptiva ajustando o esquema de ingestão dos comprimidos. Se nos 7 dias anteriores

ao primeiro comprimido esquecido a ingestão foi feita corretamente, a usuária poderá seguir qualquer uma das duas opções abaixo, sem precisar usar métodos contraceptivos adicionais. Se não for este o caso, ela deve seguir a primeira opção e usar medidas contraceptivas adicionais (por exemplo, uso de preservativo) durante os 7 dias seguintes. 1) Tomar o último comprimido esquecido imediatamente, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos e continuar tomando os comprimidos seguintes no horário habitual. A nova cartela deve ser iniciada assim que acabar a cartela atual, isto é, sem o intervalo de pausa habitual entre elas. É pouco provável que ocorra sangramento por privação até o final da segunda cartela, mas pode ocorrer gotejamento ou sangramento de escape durante os dias de ingestão dos comprimidos. 2) Suspender a ingestão dos comprimidos da cartela atual, fazer um intervalo de até 7 dias sem ingestão de comprimidos (incluindo os dias em que se esqueceu de tomá-los) e, a seguir, iniciar uma nova cartela. Se não ocorrer sangramento por privação no primeiro intervalo normal sem ingestão de comprimidos (pausa), deve-se considerar a possibilidade de gravidez.

• Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais

No caso de distúrbios gastrintestinais graves, a absorção pode não ser completa e medidas contraceptivas adicionais devem ser tomadas. Se ocorrerem vômitos dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido, deve-se seguir o mesmo procedimento usado no item “Comprimidos esquecidos”. Se a usuária não quiser alterar seu esquema habitual de ingestão, deve retirar o(s) comprimido(s) adicional(is) de outra cartela.

• Duração do tratamento

O tempo para início da eficácia é de pelo menos 3 meses para acne, e os efeitos são mais pronunciados com maior duração do tratamento (no máximo após 12 meses de tratamento). O tempo para início da eficácia para o tratamento do hirsutismo é mais longo quando comparado ao da acne (6-12 meses). A necessidade da continuação do tratamento deve ser avaliada periodicamente pelo médico. O tempo para início da eficácia para síndrome dos ovários policísticos também é mais longo e depende da gravidade dos sintomas. O tratamento deve ser realizado por vários meses e a necessidade da continuação do tratamento deve ser avaliada pelo médico. Caso o uso de **Duelle®** seja reiniciado (após 4 semanas ou mais de intervalo sem pílula) deve-se considerar risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) (ver “Advertências e precauções”). **Duelle®** não deve ser utilizado exclusivamente como contraceptivo.

• **Informações adicionais para populações especiais**

- Crianças e adolescentes

Duelle® indicado apenas para uso após a menarca.

- Pacientes idosas

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

- Pacientes com insuficiência hepática **Duelle®** é contraindicado em mulheres com hepatopatia grave enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal. Veja item “Contraindicações”.

- Pacientes com insuficiência renal **Duelle®** não foi estudado especificamente em pacientes com insuficiência renal. Dados disponíveis não sugerem alteração no tratamento desta população de pacientes.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas com **Duelle®** são náusea, dor abdominal, aumento de peso, dor de cabeça, humor deprimido, alteração de humor, dor e sensibilidade no peito. Elas ocorrem em > 1% das usuárias. A reação adversa grave é tromboembolismo.

- Reações adversas

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

Classificação por sistema corpóreo	Comum ($\geq 1/100$)	Incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Rara ($< 1/1.000$)
Distúrbios nos olhos			intolerância a lentes de contato
Distúrbios gastrintestinais	náuseas, dor abdominal	vômitos, diarreia	

Distúrbios do sistema imunológico			hipersensibilidade
Investigações	aumento de peso corporal		diminuição de peso corporal
Distúrbios metabólicos e nutricionais		retenção hídrica	
Distúrbios no sistema nervoso	cefaleia	enxaqueca	
Distúrbios psiquiátricos	estados depressivos, alterações de humos	diminuição da libido	aumento da libido
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	dor e hipersensibilidade dolorosa nas mamas	hipertrofia mamária	secreção vaginal, secreção mamária
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos		erupção cutânea, urticária	eritema nodoso, eritema multiforme
Distúrbios vasculares			tromboembolismo

*Foi utilizado o termo MedDRA (versão 12.0) mais apropriado para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.

- Descrição de reações adversas selecionadas As reações adversas com frequência muito baixa ou com início tardio dos sintomas que são consideradas relacionadas ao grupo de contraceptivos orais combinados estão listadas a seguir (veja também os itens “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”).

Tumores

- a frequência de diagnóstico de câncer de mama é ligeiramente maior em usuárias de CO. Como o câncer de mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o aumento do risco é pequeno em relação ao risco geral de câncer de mama. A causalidade com uso de COC é desconhecida;
- tumores hepáticos (benigno e maligno)

- Outras condições - distúrbios tromboembólicos venosos;
- distúrbios tromboembólicos arteriais; - acidentes vasculares cerebrais; - aumento do risco de pancreatite durante o uso de COC (mulheres com hipertrigliceridemia);
- hipertensão;
- ocorrência ou piora de condições para as quais a associação com os COC não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado a colestase; formação de cálculo biliar, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítica urêmica, Coreia de Sydenham, herpes gestacional, perda de audição relacionada a otosclerose, câncer cervical;
- em mulheres com angioedema hereditário os estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema;
- distúrbios da função hepática; - alterações na tolerância à glicose ou efeitos sobre a resistência periférica a insulina;
- doença de Crohn, colite ulcerativa;
- cloasma.

Interações

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

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

10. SUPERDOSE

Não há relatos de efeitos deletérios graves decorrentes da superdose. Os sintomas que podem ocorrer nestes casos são: náuseas, vômitos e sangramento por privação, que pode ocorrer até meninas antes da menarca, se elas ingerirem acidentalmente o medicamento. Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático. Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

Nº de Registro M.S. 1.5651.0063

Farmacêutica Responsável: Roberta Lopes Nazareth

CRF-RJ 12.133

Fabricado e Embalado por:

BLISFARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Diadema – SP

ou

ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A

Anápolis – GO

Registrado por:

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda

Av. das Américas Nº 3434 – BL 07 – salas 502 e 503 - Barra da Tijuca – Rio de Janeiro/RJ

CEP: 22.640-102

CNPJ: 05.254.971/0001-81

Serviço de Atendimento ao Cliente

0800 282 11 27

www.zydusbrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 14/06/2021.



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	Itens de Bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
06/06/2017	1120381/17-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2016	2323063/16-1	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Versão inicial	VP/VPS	2MG + 0,035MG COM REV CT CART EST CAL AL PVC X 21 2MG + 0,035MG COM REV CT CART EST CAL AL PVC X 63
07/08/2017	1651521/17-8	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	ITEM I Adequação à intercambialidade e ITEM III Dizeres legais (inclusão do endereço eletrônico)	VP/VPS	2MG + 0,035MG COM REV CT CART EST CAL AL PVC X 21 2MG + 0,035MG COM REV CT CART EST CAL AL PVC X 63
24/08/2017	1792157/17-1	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula RDC 60/12	15/07/2016	2083182/16-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula RDC 60/12	ITEM III Dizeres Legais (alteração da data de atualização da bula conforme a data do MR)	VP/VPS	2MG + 0,035MG COM REV CT CART EST CAL AL PVC X 21 2MG + 0,035MG COM REV CT CART EST CAL AL PVC X 63
06/12/2017	2279327/17-5	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula RDC 60/12	12/09/2017	1945274/17-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	ITENS 3, 4, 6, 7, 8 e 9 (atualização conforme bula do medicamento de referência)	VP	2MG + 0,035MG COM REV CT CART EST CAL AL PVC X 21 2MG + 0,035MG COM REV CT CART EST CAL AL PVC X 63
						ITENS 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 (atualização conforme bula do medicamento de referência)	VPS	
13/12/2019	3446158/19-2	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula RDC 60/12	-	-	-	III – DIZERES LEGAIS (atualização do RT)	VP/VPS	2MG + 0,035MG COM REV CT CART EST CAL AL PVC X 21 2MG + 0,035MG COM REV CT CART EST CAL AL PVC X 63

19/04/2021	1498131/21-9	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula RDC 60/12	21/12/2020	4522931/20-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	- Adequação ao medicamento de referência DIANE 35 - Item III – Dizeres Legais (Atualização razão social do fabricante do medicamento)	VP/VPS	2MG + 0,035MG COM REV CT CART EST CAL AL PVC X 21 2MG + 0,035MG COM REV CT CART EST CAL AL PVC X 63
			31/03/2021	1116681219	10507 - SIMILAR - Modificação Pós- Registro - CLONE	- 9 – REAÇÕES ADVERSAS (Substituição das informações relativas ao VigiMed na bula do profissional de saúde, conforme RDC Nº 407, DE 23 DE JULHO DE 2020)	VPS	
13/07/2021	2725700213	10450 SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012	14/06/2021	2303257/21-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	- Atualização conforme bula do medicamento de referência	VP/VPS	2MG + 0,035MG COM REV CT CART EST CAL AL PVC X 21 2MG + 0,035MG COM REV CT CART EST CAL AL PVC X 63
22/09/2023	Será Gerado após conclusão do fluxo do peticionamento	10450 SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012	14/06/2021	2303257/21-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	- III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2MG + 0,035MG COM REV CT CART EST CAL AL PVC X 21 2MG + 0,035MG COM REV CT CART EST CAL AL PVC X 63