



MABRA Farmacêutica Ltda.

levonorgestrel + etinilestradiol

0,15 mg + 0,03 mg

Comprimido revestido



levonorgestrel - DCB: 05279

etinilestradiol - DCB: 03699

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: levonorgestrel (DCB: 05279) + etinilestradiol (DCB: 03699)

APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido – (0,15 mg + 0,03 mg) – Embalagem contendo 1 blister com 21 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de levonorgestrel + etinilestradiol contém:

| | |
|------------------------|--------------|
| levonorgestrel | 0,15 mg |
| etinilestradiol | 0,03 mg |
| Excipientes q.s.p..... | 1 comprimido |

(lactose monoidratada, amido, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, água purificada, carbonato de cálcio, cera de carnaúba, corante óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, glicerol, macrogol, povidona, sacarose e talco).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O levonorgestrel + etinilestradiol é indicado como contraceptivo oral e para o controle de irregularidades menstruais. Embora tendo eficácia bem estabelecida, há casos de gravidez em mulheres utilizando contraceptivos orais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia dos contraceptivos orais quando tomados corretamente e consistentemente, a probabilidade de falha é de 0,1 % por ano; contudo a falha durante o uso típico, na rotina do dia-a-dia, é de 5 % por ano para todos os contraceptivos²⁰⁻²². A eficácia da maioria dos métodos de contracepção depende da seriedade/precisão com que é usado. A falha mais comum para os contraceptivos orais é a falha, perda, de um ou mais comprimidos (não uso). Um estudo aberto, randomizado, realizado com 115 mulheres, um total de 690 ciclos, sendo administrado 150 mcg de levonorgestrel e 30 mcg de etinilestradiol, por via oral em 57 mulheres (342 ciclos) e 3 mg de drospirenona e 30 mcg de etinilestradiol, por via oral em 58 mulheres (348 ciclos), mostrou que ambos os regimes de contracepção são reprodutíveis com bom controle de ciclo e eficácia. Não houve ocorrência de gravidez em ambos os grupos durante o estudo²³.

Os seguintes benefícios à saúde relacionados ao uso de contraceptivos orais combinados são confirmados pelos estudos epidemiológicos com formulações de contraceptivos orais combinados utilizando amplamente doses maiores que 35 mcg de etinilestradiol ou 50 mcg de mestranol:

Efeitos sobre a menstruação: melhora da regularidade do ciclo menstrual^{1, 2}; diminuição da perda de sangue e da incidência de anemia ferropiva^{3,4}; diminuição da incidência de dismenorrea^{4,5}.

Efeitos relacionados à inibição da ovulação: diminuição da incidência de cistos ovarianos funcionais^{6,7}; diminuição da incidência de gravidez ectópica^{8,9}.

Outros benefícios não contraceptivos: diminuição da incidência de fibroadenomas e de doença fibrocística da mama^{10,11}; diminuição da incidência de doença inflamatória pélvica aguda^{12,13}; diminuição da incidência de câncer endometrial^{14,15}; diminuição da incidência de câncer de ovário^{16,17}; diminuição da incidência e gravidade de acne^{18,19}.

Referências

- 1- Brown S et al: The influence of method of contraception and cigarette smoking on menstrual patterns. Br J Obstet Gynaecol 95: 905-910, 1988.
- 2- Lachnit-Fixson U: Clinical investigation with a new triphasic oral contraceptive. (in) The Development of a New Triphasic Oral Contraceptive; RB Greenblatt, ed.; (MTP Press Limited, International Medical Publishers, 1980), pp. 99-107.
- 3- Rivera R et al: The effects of three different regimens of oral contraceptives and three different intrauterine devices on the levels of hemoglobin, serum iron and iron binding capacity in anemic women. Contraception 27(3): 311-327, 1983.
- 4- Larsson G et al: The influence of a low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. Contraception 46(4): 327-334, 1992.
- 5- Milsom I et al: The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrhea. Contraception 42(5): 497-506, 1990.
- 6- Lanes SF et al: Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. Am J Obstet Gynecol 166: 956-961, 1992.
- 7- Vessey M et al: Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. Br Med J 294(6586): 1518-1520, 1987.
- 8- WHO Task Force on Intrauterine Devices for Fertility Regulation: A multinational case-control study of ectopic pregnancy. Clin Repro Fertil 3(2): 131-143, 1985.
- 9- Zhang Z et al: An epidemiological study on the relationship of ectopic pregnancy and the use of contraceptives in Beijing - the incidence of ectopic pregnancy in the Beijing area. Contraception 50(3):253-262, 1994.
- 10- Brinton LA et al: Risk factors for benign breast disease. Am J Epidemiol 113: 203-214, 1981.
- 11- Perdikaris AG et al: The effect of gestanone and ethinyl estradiol on benign breast disease. Clin Exper Obstet Gynecol 22(1): 28-31, 1995.
- 12- Wolner-Hansson P et al: Laparoscopic findings and contraceptive use in women with signs and symptoms suggestive of acute salpingitis. Obstet Gynecol 66: 233-238, 1985.
- 13- Panser LA and Phipps WR: Type of oral contraceptive in relation to acute, initial episodes of pelvic inflammatory disease. Contraception 43(1): 91-99, 1991.
- 14- WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Endometrial cancer and combined oral contraceptives. Int J Epidemiol 17: 263-269, 1988.
- 15- Vessey MP and Painter R: Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives findings in a large cohort study. Br J Cancer 71(6): 1340-1342, 1995.

- 16- Rosenberg L et al: A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 139(7): 654-661, 1994.
- 17- Rosenblatt KA et al: High-dose and low-dose combined oral contraceptives: protection against epithelial ovarian cancer and the length of the protective effect. *The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Eur J Cancer* 28A(11): 1872-1876, 1992.
- 18- Lemay A et al: Attenuation of mild hyperandrogenic activity in postpubertal acne by a triphasic oral contraceptive containing low doses of ethinyl estradiol and d,l-norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 71(1):8-14, 1990.
- 19- Mango D et al: Clinical and hormonal effects of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. *Contraception* 53(3): 163-170, 1996.
- 20- Trussell J and Kowal D: The essentials of contraception. (in) *Contraceptive Technology*, 17 Revised Edition, RA Hatcher et al, eds.; (New York: Ardent Media Inc., 1998), p. 211-221.
- 21- Jones EF and Forrest JD: Contraceptive failure rates based on the 1988 NSFG. *Fam Plann Perspect* 24(1): 12-19, 1992.
- 22- Trussell J and Kost K: Contraceptive failure in the United States: a critical review of the literature. *Stud Fam Plann* 18: 237-283, 1987.
- 23- Suthipongse W, Taneepanichskul S. 15. An open-label randomized comparative study of oral contraceptives between medications containing 3 mg drospirenone/30 microg ethinylestradiol and 150 microg levonogestrel/30 microg ethinylestradiol in Thai women. *Contraception*. 2004 Jan;69(1):23-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O **levonogestrel + etinilestradiol** é um contraceptivo oral que combina o componente estrogênico etinilestradiol e o componente progestogênico levonogestrel.

Propriedades Farmacodinâmicas

Os contraceptivos orais combinados suprimem as gonadotrofinas de uma maneira que inibe a ovulação, o que leva à contracepção.

Propriedades Farmacocinéticas

O etinilestradiol e o levonogestrel são rápidos e quase completamente absorvidos no trato gastrointestinal. O etinilestradiol é sujeito a considerável metabolismo inicial, com uma biodisponibilidade média de 40-45%. O levonogestrel não sofre metabolização inicial e é por isso completamente biodisponível. O levonogestrel, no plasma, liga-se à globulina fixadora dos hormônios sexuais (SHBG) e à albumina. O etinilestradiol, contudo, liga-se apenas à albumina plasmática e acentua a capacidade fixadora da SHBG. Após a administração oral, os níveis plasmáticos máximos de cada substância ocorrem dentro de 1 a 4 horas. A meia-vida de eliminação do etinilestradiol é de aproximadamente 25 horas. É primariamente metabolizado por hidroxilação aromática, mas forma-se uma ampla variedade de metabólitos hidroxilados e metilados, que estão presentes simultaneamente em estado livre e como conjugados glicuronídicos e sulfatados. O etinilestradiol conjugado é excretado na bile e sujeito à recirculação entero-hepática. Cerca de 40% do fármaco é excretado na urina e 60% eliminado nas fezes. A meia-vida de eliminação do levonogestrel é de aproximadamente 24 horas. O fármaco é metabolizado primariamente por redução do anel "A", seguida de glicuronização. Cerca de 60% do levonogestrel é excretado na urina e 40% eliminado nas fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os contraceptivos orais combinados não devem ser utilizados por mulheres que apresentem qualquer uma das seguintes condições: trombose venosa profunda (história anterior ou atual); tromboembolismo (história anterior ou atual), doença vascular cerebral ou arterial coronariana; valvulopatias trombogênicas; distúrbios do ritmo cardíaco trombogênico; trombofilias hereditárias ou adquiridas; cefaleia com sintomas neurológicos focais tais como aura; diabetes com envolvimento vascular; hipertensão não controlada; carcinoma da mama conhecido ou suspeito ou outra neoplasia estrogênio-dependente conhecida ou suspeita; adenomas ou carcinomas hepáticos, ou doença hepática ativa, onde a função hepática não tenha retornado ao normal; sangramento vaginal de etiologia a esclarecer; pancreatite associada à hipertrigliceridemia severa (história anterior ou atual); gravidez confirmada ou suspeita; hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de **levonogestrel + etinilestradiol**. Os contraceptivos orais combinados são contraindicados para uso concomitante com certos medicamentos antivirais contra o vírus da hepatite C (HCV), como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir e dasabuvir (vide item 5. Precauções e Advertências – Neoplasia hepática/doença hepática/hepatite C e item 6. Interações Medicamentosas).

Gravidez - categoria de risco X

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

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto deve ser utilizado com cautela em portadores de Diabetes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Fumar aumenta o risco de efeitos colaterais cardiovasculares graves decorrentes do uso de contraceptivos orais combinados. Este risco aumenta com a idade e com a intensidade do consumo de cigarros (em estudos epidemiológicos, fumar 15 ou mais cigarros por dia foi associado a risco significativamente maior) e é bastante acentuado em mulheres com mais de 35 anos de idade. Mulheres que tomam contraceptivos orais combinados devem ser firmemente aconselhadas a não fumar.

1. Tromboembolismo e trombose venosa e arterial

O uso de contraceptivos orais combinados está associado ao aumento do risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos e arteriais. A redução da exposição a estrogênios e progestogênios está em conformidade com as boas práticas clínicas. Para qualquer combinação específica de estrogênio/progestogênio, a posologia prescrita deve ser a que contenha a menor quantidade de estrogênio e progestogênio compatível com um baixo índice de falhas e com as necessidades individuais de cada paciente.

-Tromboembolismo e trombose venosa

O uso de contraceptivos orais combinados aumenta o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos. Entre os eventos relatados estão trombose venosa profunda e embolia pulmonar (para informações sobre trombose vascular retiniana, vide item 5. Advertências e Precauções – Lesões Oculares).

O uso de qualquer contraceptivo oral combinado apresenta risco aumentado de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos em comparação ao não uso. O aumento do risco é maior durante o primeiro ano em que uma mulher usa um contraceptivo oral combinado. Esse risco aumentado é menor do que o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos associado à gravidez, estimado em 60 casos por 100.000 mulheres-ano. O tromboembolismo venoso é fatal em 1 a 2% dos casos. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a incidência de tromboembolismo venoso em usuárias de contraceptivos orais de estrogênio

de baixa dose (<50mcg etinilestradiol) varia cerca de 20 a 40 casos por 100.000 mulheres/ano; esta estimativa de risco varia de acordo com o progestogênio. Isso se compara com 5 a 10 casos por 100.000 mulheres/ano não usuárias. O risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos é ainda maior em mulheres com condições predisponentes para tromboembolismo e trombose venosas. Deve-se ter cuidado ao prescrever contraceptivos orais combinados nesses casos.

A seguir, exemplos de condições predisponentes para tromboembolismo e trombose venosas:

- obesidade;
- cirurgia ou trauma com risco aumentado de trombose;
- parto recente ou aborto no segundo trimestre;
- imobilização prolongada;
- idade avançada.

Outros fatores de risco, que representam contraindicações para o uso de contraceptivos orais combinados estão apresentados no item 4. Contraindicações.

Relatou-se aumento de 2 a 4 vezes do risco relativo de complicações tromboembólicas pós-operatórias com o uso de contraceptivos orais combinados. O risco relativo de trombose venosa em mulheres predispostas é 2 vezes maior do que nas que não apresentam essas condições. Se possível, os contraceptivos orais combinados devem ser descontinuados:

- nas 4 semanas anteriores e nas 2 semanas posteriores a uma cirurgia eletiva com risco aumentado de trombose e;
- durante imobilização prolongada.

Como o pós-parto imediato está associado a aumento do risco de tromboembolismo, o uso de contraceptivos orais combinados não deve começar antes do 28º dia após o parto em mulheres não lactantes ou aborto no segundo trimestre.

-Tromboembolismo e trombose arterial

O uso de contraceptivos orais combinados aumenta o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais. Entre os eventos relatados estão infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (AVC isquêmicos e hemorrágicos, ataque isquêmico transitório). Para informações sobre trombose vascular retiniana vide item 2. Lesões oculares.

O risco de eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais é ainda maior em mulheres com fatores de risco subjacentes. Deve-se ter cuidado ao prescrever contraceptivos orais combinados para mulheres com fatores de risco para eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais.

A seguir, exemplos de fatores de risco para eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais: fumo, hipertensão, dislipidemias, obesidade e idade avançada. O risco de acidente vascular cerebral pode ser maior em usuárias de contraceptivo oral combinado que sofrem de enxaqueca (particularmente enxaqueca com aura). Outros fatores de risco, que representam contraindicações para o uso de contraceptivos orais combinados estão apresentados no item 4. Contraindicações.

2. Lesões oculares

Houve relatos de casos de trombose vascular retiniana com o uso de contraceptivos orais combinados, que podem resultar em perda total ou parcial da visão. Se houver sinais ou sintomas de alterações visuais, início de proptose ou diplopia, papiledema ou lesões vasculares retinianas, deve-se interromper o uso dos contraceptivos orais combinados e avaliar imediatamente a causa.

3. Pressão arterial

Aumento da pressão arterial tem sido relatado em mulheres em uso de contraceptivos orais combinados. Em mulheres com hipertensão, histórico de hipertensão ou doenças relacionadas à hipertensão (incluindo algumas doenças renais), pode ser preferível utilizar outro método de controle da natalidade. Se contraceptivos orais combinados, forem usados nestes casos, um acompanhamento rigoroso deve ser feito; caso ocorra aumento significativo da pressão arterial, deve-se interromper o uso do contraceptivo oral combinado. Aumento da pressão arterial associado ao uso de contraceptivo oral combinado geralmente retorna aos valores basais com interrupção do uso, e parece não haver diferença na ocorrência de hipertensão entre mulheres que já usaram e as que nunca tomaram contraceptivos orais combinados. O uso de contraceptivo oral combinado é contraindicado em mulheres com hipertensão não controlada (vide item 4. Contraindicações).

4. Carcinoma dos órgãos reprodutores

Carcinoma Cervical

O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção por papiloma vírus humano persistente. Alguns estudos sugerem que o uso de contraceptivo oral combinado pode estar associado a aumento do risco de neoplasia cervical intra-epitelial ou câncer cervical invasivo em algumas populações de mulheres. Por exemplo, os resultados de uma metanálise de 24 estudos epidemiológicos indicaram que entre as atuais usuárias de contraceptivos orais, o risco relativo de câncer cervical invasivo aumentou de acordo com o aumento do tempo de uso. O risco relativo para 5 anos de uso ou mais *versus* mulheres que nunca utilizaram foi de 1,90 (intervalo de confiança de 95%; 1,69 – 2,13). O risco relativo diminuiu após a interrupção do uso e aos 10 anos ou mais não foi significativamente diferente das mulheres que nunca utilizaram. No entanto, ainda há controvérsia sobre o grau em que essas descobertas podem estar relacionadas a diferenças de comportamento sexual e outros fatores. Nos casos de sangramento genital anormal não-diagnosticado, estão indicadas medidas diagnósticas adequadas.

Câncer de mama

Os fatores de risco estabelecidos para o desenvolvimento do câncer de mama incluem aumento da idade, histórico familiar, obesidade, nuliparidade e idade tardia para a primeira gravidez. Uma metanálise de 54 estudos epidemiológicos relatou que o risco relativo (RR = 1,24) de diagnóstico de câncer de mama foi ligeiramente maior em mulheres que utilizaram contraceptivos orais combinados do que nas que nunca utilizaram. O aumento do risco desaparece gradualmente no transcorrer de 10 anos após a interrupção do uso de contraceptivos orais combinados. Esses estudos não forneceram evidências de relação causal. O padrão observado de aumento do risco de diagnóstico de câncer de mama pode ser consequência da detecção mais precoce desse câncer em usuárias de contraceptivos orais combinados (devido à monitorização clínica mais regular), dos efeitos biológicos dos contraceptivos orais combinados ou da combinação de ambos. Como o câncer de mama é raro em mulheres com menos de 40 anos, o número excedente de diagnósticos de câncer de mama em usuárias de contraceptivos orais combinados atuais e recentes foi pequeno em relação ao risco de câncer de mama ao longo da vida. O câncer de mama diagnosticado em mulheres que já utilizaram contraceptivos orais combinados tende a ser menos avançado clinicamente que o diagnosticado em mulheres que nunca utilizaram.

5. Neoplasia hepática/doença hepática/ hepatite C

Os adenomas hepáticos, em casos muito raros, e os carcinomas hepatocelulares, em casos extremamente raros, podem estar associados ao uso de contraceptivo oral combinado. O risco parece aumentar com o tempo de uso do contraceptivo oral combinado. A ruptura dos adenomas hepáticos pode causar morte por hemorragia intra-abdominal. Mulheres com história de colelitase relacionada ao contraceptivo oral combinado, e as que desenvolveram colelitase durante a gravidez são mais propensas a apresentar essa condição, colelitase, com o uso de contraceptivo oral combinado. Essas pacientes que usam contraceptivo oral combinado devem ser rigorosamente monitoradas, e o uso de contraceptivo oral combinado deve ser interrompido se a colelitase ocorrer. Foi

relatada lesão hepatocelular com o uso de contraceptivos orais combinados. A identificação precoce da lesão hepatocelular associada ao uso de contraceptivo oral combinado pode reduzir a gravidade da hepatotoxicidade quando o contraceptivo oral combinado é descontinuado. Se a lesão hepatocelular for diagnosticada, a paciente deve interromper o uso do contraceptivo oral combinado, utilizar um método de controle da natalidade não hormonal e consultar seu médico. Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem necessitar de descontinuação do uso de contraceptivos orais combinados até que a função hepática retorne ao normal.

Hepatite C

Durante os ensaios clínicos com pacientes tratados para infecções por HCV com os medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, elevações de transaminases (ALT) maiores que 5 vezes o limite superior normal (LSN) ocorreram significativamente com mais frequência em mulheres que utilizaram medicamentos contendo etinilestradiol, como os contraceptivos orais combinados (vide 4. Contraindicações e item 6. Interações Medicamentosas).

6. Enxaqueca/Cefaleia

Início ou exacerbação de enxaqueca ou desenvolvimento de cefaleia com padrão novo que seja recorrente, persistente ou grave requer a descontinuação do contraceptivo oral combinado e a avaliação da causa. O risco de acidente vascular cerebral pode ser maior em usuárias de contraceptivo oral combinado que sofrem de enxaqueca (particularmente enxaqueca com aura) (vide item 4. Contraindicações).

7. Imune

Angioedema

Os estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema, particularmente em mulheres com angioedema hereditário.

PRECAUÇÕES

1. Exame físico e acompanhamento

Antes do início do uso de contraceptivos orais combinados, deve ser realizado minucioso histórico individual, histórico familiar e exames físicos incluindo determinação da pressão arterial. Exames das mamas, fígado, extremidades e órgãos pélvicos também devem ser conduzidos. O exame de Papanicolaou (colpocitologia oncológica) deve ser realizado se a paciente for sexualmente ativa ou se for indicado de alguma outra maneira.

Esses exames devem ser repetidos pelo menos anualmente durante o uso de contraceptivos orais combinados. O primeiro retorno, acompanhamento, deve ocorrer 3 meses após o contraceptivo oral combinado ser prescrito. A cada consulta anual, os exames devem incluir os procedimentos realizados na consulta inicial, como descrito anteriormente.

2. Efeitos sobre os carboidratos e lipídios

Intolerância à glicose tem sido relatada em usuárias de contraceptivos orais combinados. Por isso, pacientes com intolerância à glicose ou *diabetes mellitus* devem ser acompanhadas criteriosamente enquanto estiverem recebendo contraceptivos orais combinados (vide item 4. Contraindicações).

Uma pequena parcela das usuárias de contraceptivos orais combinados pode apresentar alterações lipídicas. Métodos contraceptivos não hormonais devem ser considerados em mulheres com dislipidemias não controladas. Hipertrigliceridemia persistente pode ocorrer em uma pequena parcela das usuárias de contraceptivos orais combinados. Elevações de triglicérides plasmáticos em usuárias de contraceptivos orais combinados podem resultar em pancreatite e outras complicações.

Os estrogênios aumentam os níveis séricos de lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol), enquanto que com agentes progestagênicos tem-se relatado uma diminuição. Alguns progestogênios podem aumentar os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol) e tornar o controle das dislipidemias mais difícil. O efeito resultante de um contraceptivo oral combinado depende do equilíbrio atingido entre as doses de estrogênio e progestogênio e da natureza e quantidade absoluta dos progestogênios utilizados no contraceptivo. A dose dos dois hormônios deve ser levada em consideração na escolha de um contraceptivo oral combinado. Mulheres em tratamento para dislipidemia devem ser rigorosamente monitoradas se optarem pelo uso de contraceptivos orais combinados.

3. Sangramento genital

Algumas mulheres podem não apresentar hemorragia por supressão durante o intervalo sem comprimidos. Se o contraceptivo oral combinado não foi utilizado de acordo com as orientações antes da hemorragia por supressão ou se não ocorrerem duas hemorragias por supressão consecutivas, deve-se interromper o uso e utilizar um método contraceptivo não hormonal de controle da natalidade até que a possibilidade de gravidez seja excluída. Pode ocorrer spotting em mulheres em tratamento com contraceptivos orais combinados, sobretudo nos primeiros três meses de uso. O tipo e a dose do progestogênio podem ser importantes. Se esse tipo de sangramento persistir ou recorrer, causas não hormonais devem ser consideradas e condutas diagnósticas adequadas devem ser indicadas para excluir a possibilidade de gravidez, infecção, malignidades ou outras condições. Se essas condições forem excluídas, o uso contínuo de contraceptivo oral combinado ou a mudança para outra formulação podem resolver o problema. Algumas mulheres podem apresentar amenorreia pós pílula (possivelmente com anovulação) ou oligomenorreia, particularmente quando essas condições são preexistentes.

4. Depressão

Mulheres utilizando contraceptivos orais combinados com história de depressão devem ser observadas criteriosamente e o medicamento deve ser suspenso se a depressão reaparecer com gravidade. As pacientes que ficarem significativamente deprimidas durante o tratamento com contraceptivos orais combinados devem interromper o uso do medicamento e utilizar um método contraceptivo alternativo, na tentativa de determinar se o sintoma está relacionado ao medicamento.

5. Outras

As pacientes devem ser informadas que este produto não protege contra infecção por HIV (AIDS) ou outras doenças sexualmente transmissíveis. Diarreia e/ou vômitos podem reduzir a absorção do hormônio, resultando na diminuição das concentrações séricas (vide item 8. Posologia e modo de usar - Orientação em caso de vômitos e/ou diarreia e item 6. Interações Medicamentosas).

Gravidez

Se ocorrer gravidez durante o tratamento com contraceptivo oral combinado, as próximas administrações devem ser interrompidas. Não há evidências conclusivas de que o estrogênio e o progestogênio contidos no contraceptivo oral combinado prejudicarão o desenvolvimento do bebê se houver concepção acidental durante seu uso (vide item 4. Contraindicações).

Lactação

Pequenas quantidades de contraceptivos esteroidais e/ou metabólitos foram identificados no leite materno e poucos efeitos adversos foram relatados em lactentes, incluindo icterícia e aumento das mamas. A lactação pode ser afetada pelos contraceptivos orais combinados, pois, contraceptivos orais combinados podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Em geral, não deve ser recomendado o uso de contraceptivos orais combinados até que a lactante tenha deixado totalmente de amamentar a criança.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

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

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto deve ser utilizado com cautela em portadores de Diabetes.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia dos contraceptivos orais combinados foram estabelecidas em mulheres em idade reprodutiva. O uso deste medicamento não é indicado antes da menarca.

Uso geriátrico

O **levonorgestrel + etinilestradiol** não é indicado para mulheres na pós-menopausa.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações entre etinilestradiol e outras substâncias podem diminuir ou aumentar as concentrações séricas de etinilestradiol. O uso concomitante com medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, com ou sem ribavirina, pode aumentar o risco de elevações de ALT (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções – Neoplasia hepática/doença hepática/hepatite C). Portanto as usuárias de contraceptivos orais combinados devem mudar para um método contraceptivo alternativo (como por exemplo, métodos contraceptivos somente com progestagênios ou não hormonais) antes de iniciar a terapia com medicamentos antivirais de HCV, como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir. Os contraceptivos orais combinados podem ser reiniciados 2 semanas após a conclusão do tratamento com um medicamento antiviral HCV. Concentrações séricas mais baixas de etinilestradiol podem causar maior incidência de sangramento de escape e irregularidades menstruais e, possivelmente, podem reduzir a eficácia do contraceptivo oral combinado. Durante o uso concomitante de produtos com etinilestradiol e substâncias que podem diminuir as concentrações séricas de etinilestradiol, recomenda-se que um método anticoncepcional não hormonal (como preservativos e espermicida) seja utilizado além da ingestão regular de **levonorgestrel + etinilestradiol**. No caso de uso prolongado dessas substâncias, os contraceptivos orais combinados não devem ser considerados os contraceptivos primários. Após a descontinuação das substâncias que podem diminuir as concentrações séricas de etinilestradiol, recomenda-se o uso de um método anticoncepcional não hormonal por, no mínimo, 7 dias. Aconselha-se o uso prolongado do método alternativo após a descontinuação das substâncias que resultaram na indução das enzimas microsossomais hepáticas, levando a uma diminuição das concentrações séricas de etinilestradiol. Às vezes, pode levar várias semanas até a indução enzimática desaparecer completamente, dependendo da dose, duração do uso e taxa de eliminação da substância indutora.

A seguir, alguns exemplos de substâncias que podem diminuir as concentrações séricas de etinilestradiol:

- Qualquer substância que reduza o tempo do trânsito gastrointestinal e, portanto, a absorção do etinilestradiol;
- Substâncias indutoras das enzimas microsossomais hepáticas, como rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, griseofulvina, topiramato, alguns inibidores de protease, modafinil;
- Hypericum perforatum*, também conhecido como erva de São João, e ritonavir* (possivelmente por indução das enzimas microsossomais hepáticas);

A seguir, alguns exemplos de substâncias que podem aumentar as concentrações séricas de etinilestradiol:

- Atorvastatina;
- Inibidores competitivos de sulfatações na parede gastrointestinal, como o ácido ascórbico (vitamina C) e o paracetamol (acetaminofeno);
- Substâncias que inibem as isoenzimas 3A4 do citocromo P450, como indinavir, fluconazol e troleandomicina.

A troleandomicina pode aumentar o risco de colestase intra-hepática durante a administração concomitante com contraceptivos orais combinados.

O etinilestradiol pode interferir no metabolismo de outros fármacos por inibição das enzimas microsossomais hepáticas ou indução da conjugação hepática do fármaco, particularmente por glicuronização. Conseqüentemente, as concentrações plasmáticas e teciduais podem aumentar (por exemplo: ciclosporina, teofilina, corticosteroides) ou diminuir (por exemplo: lamotrigina). Em pacientes tratados com a flunarizina, relatou-se que o uso de contraceptivos orais aumenta o risco de galactorreia. Houve relatos de gravidez quando os contraceptivos orais combinados (COCs) foram coadministrados com certos antibióticos (por exemplo, ampicilina, outras penicilinas e tetraciclina).

As bulas dos medicamentos concomitantes devem ser consultadas para identificar possíveis interações.

*Embora o ritonavir seja um inibidor do citocromo P450 3A4, demonstrou-se que esse tratamento diminui as concentrações séricas de etinilestradiol (vide acima).

INTERAÇÃO COM EXAMES LABORATORIAIS

Efeitos sobre parâmetros laboratoriais

O uso de contraceptivos orais combinados pode causar algumas alterações fisiológicas que podem se refletir nos resultados de alguns exames laboratoriais, incluindo:

- parâmetros bioquímicos da função hepática (incluindo a diminuição da bilirrubina e da fosfatase alcalina), função tireoidiana (aumento dos níveis totais de T₃ e T₄ devido ao aumento da TBG [globulina de ligação à tiroxina], diminuição da captação de T₃ livre), função adrenal (aumento do cortisol plasmático, aumento da globulina de ligação a cortisol, diminuição do sulfato de deidroepiandrosterona [DHEAS]) e função renal (aumento da creatinina plasmática e clearance de creatinina);
- níveis plasmáticos de proteínas (carreadoras), como globulina de ligação a corticosteroide e frações lipídicas/lipoproteicas;
- parâmetros do metabolismo de carboidratos;
- parâmetros de coagulação e fibrinólise;
- diminuição dos níveis séricos de folato.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **levonorgestrel + etinilestradiol** deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da sua data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O **levonorgestrel + etinilestradiol** apresenta-se como comprimido revestido circular biconvexo de cor levemente amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Não iniciar ou continuar o tratamento com **levonorgestrel + etinilestradiol** caso haja suspeita ou conhecimento de gravidez.

Como tomar levonorgestrel + etinilestradiol

O blister de **levonorgestrel + etinilestradiol** contém 21 comprimidos revestidos ativos. Os comprimidos devem ser tomados seguindo a direção das setas marcadas no blister todos os dias e aproximadamente no mesmo horário. Tomar um comprimido por dia por 21 dias consecutivos, seguido de um intervalo de 7 dias sem a ingestão de comprimidos. A embalagem seguinte deve ser iniciada após o intervalo de 7 dias sem a ingestão de comprimidos. Após 2-3 dias do último comprimido ter sido tomado, inicia-se, em geral, hemorragia por supressão que pode não cessar antes do início da embalagem seguinte.

Como começar a tomar levonorgestrel + etinilestradiol

-Sem uso anterior de contraceptivo hormonal no mês anterior: o primeiro comprimido de **levonorgestrel + etinilestradiol** deve ser tomado no 1º dia do ciclo menstrual natural (ou seja, o primeiro dia de sangramento menstrual). Pode-se iniciar o tratamento com **levonorgestrel + etinilestradiol** entre o 2º e o 7º dia do ciclo menstrual, mas recomenda-se a utilização de método contraceptivo não hormonal (como preservativo e espermicida) nos primeiros 7 dias de administração de **levonorgestrel + etinilestradiol**.

-Quando se passa a usar levonorgestrel + etinilestradiol no lugar de outro contraceptivo oral: preferencialmente, deve-se começar a tomar **levonorgestrel + etinilestradiol** no dia seguinte ao último comprimido ativo do contraceptivo oral combinado anterior ter sido ingerido, mas não mais tarde que o dia após o intervalo sem comprimido ou após a ingestão do último comprimido inativo do contraceptivo oral combinado anterior.

-Quando se passa a usar levonorgestrel + etinilestradiol no lugar de outro método contraceptivo com apenas progestogênio (minipílulas, implante, dispositivos intrauterinos [DIU], injetáveis): pode-se interromper o uso da minipílula em qualquer dia e deve-se começar a tomar **levonorgestrel + etinilestradiol** no dia seguinte. Deve-se iniciar o uso de **levonorgestrel + etinilestradiol** no mesmo dia da remoção do implante de progestogênio ou remoção do DIU. O uso de **levonorgestrel + etinilestradiol** deve ser iniciado na data em que a próxima injeção está programada.

Em cada uma dessas situações, a paciente deve ser orientada a utilizar outro método não hormonal de contracepção durante os 7 primeiros dias de administração de **levonorgestrel + etinilestradiol**

-Após aborto no primeiro trimestre: pode-se começar a tomar **levonorgestrel + etinilestradiol** imediatamente. Não são necessários outros métodos contraceptivos.

-Pós-parto: como o pós-parto imediato está associado a aumento do risco de tromboembolismo, o uso de **levonorgestrel + etinilestradiol** não deve começar antes do 28º dia após o parto em mulheres não lactantes ou após aborto no segundo trimestre. Deve-se orientar a paciente a utilizar outro método não hormonal de contracepção durante os 7 primeiros dias de administração de **levonorgestrel + etinilestradiol**. Entretanto, se já tiver ocorrido relação sexual, a possibilidade de gravidez antes do início da utilização de **levonorgestrel + etinilestradiol** deve ser descartada ou deve-se esperar pelo primeiro período menstrual espontâneo (vide item 5. Advertências e Precauções).

Conduta para quando a paciente esquecer-se de tomar levonorgestrel + etinilestradiol

A proteção contraceptiva pode ser reduzida se a paciente esquecer-se de tomar algum comprimido de **levonorgestrel + etinilestradiol** e, particularmente, se o esquecimento ultrapassar o intervalo livre sem comprimidos.

-Se a paciente esquecer-se de tomar um comprimido de **levonorgestrel + etinilestradiol** e lembrar dentro de até 12 horas da dose usual, deve-se ingeri-la tão logo se lembre. Os comprimidos seguintes devem ser tomados no horário habitual.

-Se a paciente esquecer-se de tomar um comprimido de **levonorgestrel + etinilestradiol** e lembrar mais de 12 horas após a dose usual ou se tiverem sido esquecidos dois ou mais comprimidos, a proteção contraceptiva pode estar reduzida. O último comprimido esquecido deve ser tomado tão logo se lembre, o que pode resultar na tomada de dois comprimidos no mesmo dia. Os comprimidos seguintes devem ser ingeridos no horário habitual. Um método contraceptivo não hormonal deve ser usado nos próximos 7 dias.

-Se a paciente tomar o último comprimido ativo antes do fim do período de 7 dias no qual o uso de um método contraceptivo não hormonal é necessário, a próxima embalagem deve ser iniciada imediatamente; portanto, não deve haver intervalo sem comprimidos entre as embalagens. Isto previne um intervalo prolongado entre os comprimidos, reduzindo, portanto, o risco de uma ovulação de escape. É improvável que ocorra hemorragia por supressão até que todos os comprimidos da nova embalagem sejam tomados, embora a paciente possa apresentar spotting nos dias em que estiver ingerindo os comprimidos. Se a paciente não tiver hemorragia por supressão após a ingestão de todos os comprimidos da nova embalagem, a possibilidade de gravidez deve ser descartada antes de se retomar a ingestão dos comprimidos.

Orientação em caso de vômitos e/ou diarreia

No caso de vômito ou diarreia no período de 4 horas após a ingestão do comprimido, a absorção pode ser incompleta. Neste caso, um comprimido extra, de uma outra cartela, deve ser tomado (vide “Conduta para quando a paciente esquecer-se de tomar **levonorgestrel + etinilestradiol**”).

Proteção Contraceptiva Adicional:

Quando for necessária a utilização de proteção contraceptiva adicional, utilize métodos contraceptivos de barreira (por exemplo: diafragma ou preservativo). Não utilize os métodos da tabelinha ou da temperatura como proteção contraceptiva adicional, pois os contraceptivos orais modificam as alterações menstruais cíclicas, tais como as variações de temperatura e do muco cervical.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão relacionadas na tabela de acordo com sua frequência:

Muito Comum: $\geq 10\%$

Comum: $\geq 1\%$ e $< 10\%$

Incomum: $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$

Rara: $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$

Muito Rara: $< 0,01\%$

O uso de contraceptivos orais combinados tem sido associado a aumento dos seguintes riscos:

-Eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, trombose venosa e embolia pulmonar;

-Neoplasia cervical intra-epitelial e câncer cervical;

-Diagnóstico de câncer de mama;

-Tumores hepáticos benignos (por exemplo, hiperplasia nodular focal, adenoma hepático).

Ver também item 5. Advertências e Precauções.

| Classe de Sistema de Órgãos | Reações adversas |
|-----------------------------|------------------|
|-----------------------------|------------------|

| | |
|--|--|
| Infecção e Infestação Comum | Vaginite incluindo candidíase |
| Neoplasma benigno, maligno e inespecífico Muito raro | Carcinomas hepatocelulares |
| Distúrbios do Sistema Imune Raro | Reações anafiláticas/anafilactóides, incluindo casos muito raros de urticária, angioedema e reações graves com sintomas respiratórios e circulatórios. |
| Muito raro | Exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico |
| Distúrbios de metabolismo e nutrição Incomum | Alterações de apetite (aumento ou diminuição) |
| Raro | Intolerância à glicose |
| Muito raro | Exacerbação da porfiria |
| Distúrbios Psiquiátricos Comum | Alterações de humor, incluindo depressão, alterações de libido |
| Distúrbios do Sistema Nervoso Muito comum | Cefaleia, incluindo enxaqueca |
| Comum | Nervosismo, tontura |
| Muito raro | Exacerbação da coreia |
| Distúrbios oculares Raro | Intolerância a lentes de contato |
| Muito raro | Neurite óptica*, trombose vascular retiniana |
| Distúrbios vasculares Muito raro | Piora das veias varicosas |
| Distúrbios Gastrointestinais Comum | Náuseas, vômitos, dor abdominal |
| Incomum | Cólicas abdominais, distensão |
| Muito raro | Pancreatite, colite isquêmica |
| Frequência desconhecida | Doença inflamatória intestinal (Doença de <i>Crohn</i> , colite ulcerativa) |
| Distúrbios hepatobiliares Raro | Icterícia colestática |
| Muito raro | Doença da vesícula biliar, incluindo cálculos biliares** |
| Frequência desconhecida | Lesão hepatocelular (por exemplo, hepatite, função hepática anormal) |
| Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos Comum | Acne |
| Incomum | Erupções cutâneas (rash), cloasma (melasma), que pode persistir; hirsutismo, alopecia |
| Raro | Eritema nodoso |
| Muito raro | Eritema multiforme |
| Distúrbios renais e urinários Muito raro | Síndrome hemolítico-urêmica |
| Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas Muito comum | Sangramento de escape/spotting |
| Comum | Dor, sensibilidade e aumento das mamas, saída de secreção das mamas, dismenorreia, alteração do fluxo menstrual, alteração da secreção e ectrópio cervical, amenorreia |
| Distúrbios gerais e condições no local da administração Comum | Retenção hídrica/edema |
| Investigações Comum | Alterações de peso (ganho ou perda) |
| Incomum | Aumento da pressão arterial, alterações nos níveis séricos de lipídios, incluindo hipertrigliceridemia |
| Raro | Diminuição dos níveis séricos de folato*** |

*A neurite óptica pode resultar em perda parcial ou total da visão.



**Os contraceptivos orais combinados podem piorar doenças biliares preexistentes e podem acelerar o desenvolvimento dessa doença em mulheres anteriormente assintomáticas.

***Pode haver diminuição dos níveis séricos de folato com o tratamento com contraceptivo oral combinado.

Isso pode ser clinicamente significativo se a mulher engravidar logo após descontinuar os contraceptivos orais combinados.

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

10. SUPERDOSE

Os sintomas da superdose com contraceptivos orais em adultos e crianças podem incluir náusea, vômito, sensibilidade nas mamas, tontura, dor abdominal, sonolência/fadiga; hemorragia por supressão pode ocorrer em mulheres. Não há antídoto específico e, se necessário, a superdose é tratada sintomaticamente.

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

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS.: 1.7794.0030

Farm. Resp.: Rosana Tiekko Nishiharu Tanaka

CRF/GO: 4104

MABRA Farmacêutica Ltda.

Rod. BR 153, Km 5,5, Bloco 'A' – Jardim Guanabara

CEP: 74675-090 – Goiânia / GO

CNPJ: 09.545.589/0001-88 – Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CAC: 0800-7071212

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 04/12/2018.

Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|----------------|---------|-------------------|--|------------------|----------------------------|
| Data do expediente | Nº. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº. expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 07/02/2017 | 0205167/17-2 | Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | — | — | — | — | - Adequação à bula do medicamento referência Nordette, publicada no Bulário da Anvisa em 19/10/2016. | VPS | Comprimido revestido |
| 14/11/2017 | 2202811/17-1 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | — | — | — | — | Adequação à bula do medicamento Referência, publicada no Bulário em 04/08/2017, referente aos seguintes itens: -Contraindicações; -Advertências e precauções; -Interações medicamentosas. | VPS | Comprimido Revestido |
| 28/05/2018 | 0428952/18-8 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | — | — | — | — | Adequação à bula do medicamento Referência, publicada no Bulário em 28/02/2018, referente ao seguinte item: -Interações medicamentosas. | VPS | Comprimido Revestido |
| 23/08/2018 | 08339591/87 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | — | — | — | — | Adequação à bula do medicamento Referência, publicada no Bulário em 28/05/2018, referente ao seguinte item: -O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? Adequação ao aspecto do medicamento nos itens: -Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? -Cuidados de armazenamento do medicamento. | VPS | Comprimido Revestido |



| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|----------------------|
| — | — | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | — | — | — | — | Adequação à bula do medicamento Referência, publicada no Bulário em 04/12/2018, referente ao seguinte item: -Resultados de Eficácia; -Características Farmacológicas; | VPS | Comprimido Revestido |
|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|----------------------|