acetato de clormadinona + etinilestradiol

Althaia S.A. Indústria Farmacêutica

Comprimidos revestidos

2 mg + 0,03 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

acetato de clormadinona 2 mg + etinilestradiol 0,03 mg

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 2 mg + 0,03 mg: embalagem com 21 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

acetato de clormadinona ..... 2,00 mg

etinilestradiol ..... 0,03 mg

excipientes* qsp..... 1 comprimido

*Excipientes: povidona, lactose monoidratada, amido, edetato dissódico, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O acetato de clormadinona + etinilestradiol é indicado como contraceptivo (anticoncepcional hormonal oral combinado) e para o tratamento da acne papulopustular moderada estritamente limitado a mulheres que desejam a contracepção e para as quais o uso seguro do medicamento para contracepção foi cuidadosamente avaliado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos estudos clínicos nos quais a administração de acetato de clormadinona + etinilestradiol foi testada por até 2 anos em 1.655 mulheres, em mais de 22.000 ciclos de menstruação, ocorreram 12 casos de gravidez. Em 7 mulheres, erros de administração, doenças concomitantes que causam náusea ou vômitos ou administração concomitante de medicamentos conhecidos por reduzir o efeito contraceptivo dos contraceptivos hormonais estavam presentes no período de concepção.

Tipo de uso	Número de casos de gravidez	Índice de Pearl	Intervalo de confiança de 95%
Uso típico	12	0,698	[0,389; 1,183]
Uso perfeito	5	0,291	[0,115; 0,650]

O efeito de acetato de clormadinona + etinilestradiol na acne papulopustular moderada foi avaliado por um estudo controlado por placebo (tratamento de 6 ciclos, 251 pacientes) e um estudo controlado por comparador vs. 0,03 mg de etinilestradiol (EE) combinado com 0,15 mg de levonorgestrel (tratamento de 12 ciclos, 200 pacientes). A principal variável de eficácia foi a proporção de mulheres que responderam, isto é, mulheres nas quais se encontrou uma redução de 50% no número de pápulas e/ou pústulas em metade da face entre o primeiro exame e o 6º ou o 12º ciclo de tratamento. Este medicamento alcançou um índice de respostas à acne, estatisticamente significativo, mais elevado em comparação ao placebo (64,1% vs. 43,7%). Em relação à seborreia, a resolução máxima no ciclo 6 ocorreu em 41,5% das mulheres que tomaram acetato de clormadinona + etinilestradiol contra 23,9% das mulheres que tomaram placebo. Dos pacientes com hirsutismo na admissão, 17,2% para o grupo de acetato de clormadinona + etinilestradiol e 8,8% para o grupo do placebo obtiveram resolução total do hirsutismo no ciclo 6. A resolução total de pacientes com alopecia na admissão foi observada em 58,3% das mulheres que tomaram acetato de clormadinona + etinilestradiol e em 66,7% das que tomaram o placebo após 6 ciclos.

Comparado com EE/levonorgestrel, acetato de clormadinona + etinilestradiol atingiu um índice de respostas à acne, estatisticamente significativo, mais elevado do que o comparador (59,4% vs. 45,9%, análise ITT – inclui todos os pacientes com intenção de tratar). Em relação à seborreia, a resolução máxima no ciclo 12 ocorreu em 80% das mulheres que tomaram acetato de clormadinona + etinilestradiol contra 76,2% das mulheres que tomaram EE/levonorgestrel. Resultados similares foram observados em pacientes com alopecia na admissão. 85,7% das pacientes no grupo de acetato de clormadinona + etinilestradiol e 90,9% no grupo

de EE/levonorgestrel obtiveram a resolução completa da alopecia após 12 ciclos de tratamento. O hirsutismo estava completamente ausente em cerca de um terço dos pacientes em cada grupo de medicamento, após 12 ciclos de tratamento.

Adicionalmente, um estudo de acetato de clormadinona + etinilestradiol versus 0,03 mg de EE combinado com 0,15 mg desogestrel foi realizado (tratamento de 12 ciclos, 59 mulheres). A variável de eficácia primária também foi à proporção de respondedores após o ciclo de tratamento 12. Acetato de clormadinona + etinilestradiol e EE/desogestrel demonstraram um efeito positivo sobre os sintomas da acne, mas devido a uma alta taxa de desistência em ambos os grupos de tratamento não foi possível obter resultados estatisticamente significativos.

As taxas de resposta foram de 83,3% para acetato de clormadinona + etinilestradiol e 91,2% para a EE/desogestrel (análise EAP). Das pacientes com seborreia na admissão, 78,6% das que tomaram acetato de clormadinona + etinilestradiol e 84,6% das que tomaram EE/desogestrel obtiveram resolução total de seborreia no ciclo 12. A alopecia desapareceu completamente durante o estudo em ambos os grupos de tratamento. Após 12 ciclos de tratamento, o hirsutismo estava completamente ausente em 60,0% das pacientes que tomaram acetato de clormadinona + etinilestradiol e 80,0% das que tomaram EE/desogestrel.

Dados atualizados de experiência pós-comercialização

Sintomas Relacionados ao Ciclo

Sintomas relacionados ao ciclo durante o uso de contraceptivos hormonais constituem uma das principais causas de descontinuação. Um estudo prospectivo observacional de acetato de clormadinona + etinilestradiol mostrou a variação destes sintomas em 20.897 pacientes, das quais 16.781 trocaram de outro contraceptivo hormonal oral. A prevalência de cefaleia de intensidade moderada a grave com regime contraceptivo prévio foi de 15,8% (n=2.658), reduzindo para 2,9% (n=493) no 4º ciclo de uso de acetato de clormadinona + etinilestradiol. Observou-se semelhante redução em outros sintomas relacionados ao ciclo de intensidade moderada a grave antes e após 4 ciclos com uso de acetato de clormadinona + etinilestradiol: tensão mamária de 15,1% (n=2.528) para 3,0% (n=502); humor depressivo 7,4% (n=1.236) para 1,4% (n=236); e fadiga 6,1% (n=1.030) para 1,2% (n=208).

Outro estudo aberto não controlado evidenciou redução de vários sintomas relacionados ao ciclo ao longo de até 45 ciclos, em 781 usuárias.

Dismenorreia

Durante os estudos de acetato de clormadinona + etinilestradiol observou-se efeito positivo em usuárias com dismenorreia. Dentre as usuárias que apresentavam dismenorreia nos dois a três ciclos prévios ao uso de acetato de clormadinona + etinilestradiol observou-se ausência de sintomas em taxas superiores a 60% ao longo de 41,63 e 124 ciclos. Em um dos estudos, com 20.897 pacientes, 4.230 relataram dismenorreia ocasional e 1.939 pacientes relataram dismenorreia frequente. Destas pacientes que relataram dismenorreia, 61,1% não apresentavam quaisquer sintomas após 4 ciclos em uso de acetato de clormadinona + etinilestradiol. No subgrupo de pacientes que relataram dismenorreia frequente somente 5,4% referiam ausência de mudança de sintomas.

Alteração de libido

Em estudo clínico randomizado aberto prospectivo comparando acetato de clormadinona + etinilestradiol com outro contraceptivo oral antiandrogênico durante 6 ciclos, foi utilizado um breve questionário de autoadministração sobre a função sexual, avaliando entre outros o interesse e satisfação sexual. Foi observada redução significante de número de pacientes apresentando baixo interesse sexual ao final dos 6 ciclos no grupo recebendo acetato de clormadinona + etinilestradiol. Houve aumento da satisfação sexual em ambos os grupos, sendo que este aumento foi significativamente maior no grupo recebendo acetato de clormadinona + etinilestradiol ($p<0,001$).

Em estudo observacional prospectivo com 20.897 mulheres recebendo acetato de clormadinona + etinilestradiol por 4 ciclos, apesar do efeito antiandrogênico do acetato de clormadinona, observou-se alteração da libido em somente 0,1% das usuárias[1].

Peso e Perfil Metabólico

Estudo observacional prospectivo com 20.897 mulheres recebendo acetato de clormadinona + etinilestradiol evidenciou manutenção do peso comparando início e após 4 ciclos de uso, com peso médio de 63,1kg entre todas as usuárias.

A ação de acetato de clormadinona + etinilestradiol no metabolismo dos carboidratos não evidenciou risco no aumento da intolerância à glicose após 6 ciclos, analisado por dois estudos prospectivos randomizados comparativos duplo-cego.

Após 6 ciclos com acetato de clormadinona + etinilestradiol observou-se manutenção dos níveis de colesterol total, aumento dos triglicérides e HDL-colesterol, enquanto que houve uma redução do LDL-colesterol resultando em uma favorável relação LDL/HDL colesterol.

Referências

1. Schramm G, Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study. Contraception 2007; 76: 84-90.
2. Zahradnik HP, Beck AH. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) - an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study. Contraception 2008; 77: 337-43.
3. Schramm G, Steffens D. Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2mg/ethinylestradiol 0.03mg (Belara) Results of a post-marketing surveillance Study. Clin Drug Invest
2002; 22: 221-31.
4. Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptiva chlormadinone acetate + ethinylestradiol: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. Contraception 2003; 67: 305-12.
5. Sabatini R, Orsini G, Cagiano R, Loverro G. Noncontraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. Contraception 2007; 76: 342-347.
6. Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A, Zanin R, Volpe A. Insulin sensivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: a randomized trial. Contraception 2009, 79:111-6.
7. Winkler UH, Sudik R. The effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg of ethinyl estradiol and either 2 mg of chlormadinone acetate or 0.15 mg of desogestrel on lipid, hormone and metabolic parameters. Contraception 2009; 79:15-23.
8. Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara®) and EE/LNG (Microgynon). Dermatology. 2001;203(1):38-44
9. Clinical Summary – Addendum in Acne indication. Grunenthal. 23-Jun-2006.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

A ingestão contínua deste medicamento por 21 dias inibe a secreção hipofisária de FSH e LH e, portanto, a ovulação. O endométrio se prolifera e sofre uma transformação secretória. A consistência do muco cervical é alterada. Isso previne a migração de espermatozoides pelo canal cervical e altera a motilidade dos espermatozoides.

A menor dose diária do acetato de clormadinona para inibição completa da ovulação é de 1,7 mg. A dose para transformação endometrial completa é de 25 mg por ciclo. O acetato de clormadinona é um progestagênio antiandrogênico. Seu efeito antiandrogênico se baseia em sua capacidade de deslocar os androgênios de seus receptores e pode ter efeitos benéficos (por ex. controle do androgênio endógeno e redução da acne ou hirsutismo).

Propriedades farmacocinéticas

Acetato de clormadinona (CMA)

Absorção

Com a administração oral, o CMA é rápida e quase que completamente absorvido. A biodisponibilidade sistêmica do CMA é elevada uma vez que esse fármaco não está sujeito a metabolismo de primeira passagem. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas após 1-2 horas.

Distribuição

A ligação do CMA às proteínas plasmáticas humanas, principalmente à albumina, é de mais de 95%. O CMA não apresenta afinidade de ligação por SHBG ou CBG. O CMA é armazenado principalmente no tecido adiposo.

Metabolismo

Vários processos de redução e oxidação e conjugação aos glucuronídeos e sulfatos resultam em uma variedade de metabólitos. Os principais metabólitos no plasma humano são 3-alfa e 3-beta-hidróxi-CMA com meia-vidas biológicas que não diferem essencialmente da meia-vida do CMA não metabolizado. Os metabólitos 3-hidróxi mostram atividade antiandrogênica semelhante ao do próprio CMA. Na urina, os metabólitos aparecem principalmente como conjugados. Após a clivagem enzimática, o principal metabólito é o 2-alfa-hidróxi-CMA, além dos metabólitos 3-hidróxi e di-hidróxi.

Eliminação

O CMA é eliminado do plasma com meia-vida média de cerca de 34 horas (após uma dose única) e cerca de 36-39 horas (após doses múltiplas). Após a administração oral, o CMA e seus metabólitos são excretados tanto pelos rins como nas fezes em quantidades aproximadamente iguais.

Etinilestradiol (EE)

Absorção

O EE é rápido e quase completamente absorvido após a administração oral e as concentrações plasmáticas máximas médias são atingidas após 1,5 horas. Em decorrência da conjugação pré-sistêmica e do metabolismo de primeira passagem no fígado, a biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 40% e está sujeita a uma variação interindividual considerável (20-65%).

Distribuição

As concentrações plasmáticas do EE relatadas na literatura variam consideravelmente.

Aproximadamente 98% do EE se encontra ligado às proteínas plasmáticas, quase que exclusivamente à albumina.

Metabolismo

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

Eliminação

A meia-vida plasmática média do EE é de aproximadamente 12-14 horas. O EE é excretado pelos rins e nas fezes na proporção de 2:3. O sulfato de EE excretado na bile após a hidrólise por bactérias intestinais está sujeito à circulação entero-hepática.

Dados de Segurança Pré-Clínica

A toxicidade aguda dos estrogênios é baixa. Devido às diferenças pronunciadas entre as espécies animais experimentais e em relação aos humanos, os resultados dos estudos animais com estrogênios apresentam apenas valor preditivo limitado para os humanos. O etinilestradiol, um estrogênio sintético frequentemente usado nos contraceptivos orais, tem efeito embrioletal nos animais de laboratório mesmo em doses relativamente baixas; foram observadas anomalias do trato urogenital e feminização dos fetos masculinos. Esses efeitos são considerados específicos da espécie.

O acetato de clormadinona apresentou efeitos embrioletais em coelhos, ratos e camundongos. Além disso, foi observada teratogenicidade nas doses embriotóxicas em coelhos e, já na dose mais baixa testada (1mg/kg/dia), em camundongos. A importância desses achados para a administração em humanos não está clara.

Os dados pré-clínicos dos estudos convencionais de toxicidade crônica, genotoxicidade e potencial carcinogênico não demonstraram riscos especiais para humanos além dos já descritos em bula.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os contraceptivos orais combinados (COC) não devem ser tomados no caso das doenças descritas a seguir. O **acetato de clormadinona + etinilestradiol** deve ser imediatamente descontinuado se uma dessas condições ocorrerem durante a administração:

- Presença de risco de tromboembolismo venoso (TEV):
    - tromboembolismo venoso – TEV atual (com anticoagulante) ou histórico de TEV (ex. trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar).
    - Predisposição hereditária ou adquirida conhecida para tromboembolismo venoso, tais como resistência à proteína C ativada (incluindo fator V de Leiden), deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S.
    - Cirurgia de grande porte com imobilização prolongada.
    - Alto risco de tromboembolismo venoso devido à presença de múltiplos fatores de risco.
- Presença de risco de tromboembolismo arterial (TEA):
    - tromboembolismo arterial – tromboembolismo arterial atual ou história de tromboembolismo arterial (ex. infarto do miocárdio) ou condição prodrômica (ex. angina pectoris).
    - doença cerebrovascular – acidente vascular cerebral (AVC) atual, histórico de AVC ou condição prodrômica (ex. ataque isquêmico transitório).
    - predisposição hereditária ou adquirida conhecida para tromboembolismo arterial, tais como hiperhomocisteinemia e síndrome de anticorpos antifosfolípides (SAF) (anticorpos anticardiolipina; lúpus anticoagulante).
    - histórico de enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
    - alto risco de tromboembolismo arterial devido a fatores de risco múltiplos ou à presença de um fator de risco grave tais como:
        - diabetes *mellitus* com alterações vasculares
        - hipertensão grave

- dislipoproteinemia grave
- diabetes mellitus não controlado;
- hipertensão arterial não controlada ou aumento significativo da pressão arterial (valores constantemente acima de 140/90 mmHg);
- hepatite, icterícia, distúrbios da função hepática até que os valores da função hepática retornarem ao normal;
- prurido generalizado, colestase, em particular durante uma gravidez prévia ou terapia estrogênica;
- Síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, distúrbios do fluxo biliar;
- história pregressa ou atual de tumores hepáticos;
- dor epigástrica intensa, aumento do fígado ou sintomas de hemorragia intra-abdominal;
- primeira ocorrência ou recorrência de porfiria (todas as três formas, em particular a porfiria adquirida);
- presença ou história de tumores malignos sensíveis a hormônio, por exemplo, da mama ou do útero;
- distúrbios graves do metabolismo lipídico;
- pancreatite ou história dessa condição, se associada à hipertrigliceridemia grave;
- primeiro episódio de cefaleia do tipo enxaqueca ou ocorrência de episódios frequentes de cefaleia incomumente;
- distúrbios sensoriais agudos, por exemplo, distúrbios visuais ou auditivos;
- transtornos motores (particularmente paresia);
- aumento das convulsões epilépticas;
- depressão grave;
- otosclerose que piorou durante gestações anteriores;
- amenorreia de causa desconhecida;
- hiperplasia endometrial;
- sangramento genital de causa desconhecida;
- hipersensibilidade a acetato de clormadinona, etinilestradiol ou qualquer dos excipientes.
- presença ou histórico de meningioma.

Um fator de risco grave ou fatores de risco múltiplos para trombose venosa ou arterial podem constituir uma contraindicação.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Advertências

O tabagismo aumenta o risco de efeitos colaterais cardiovasculares graves do contraceptivo oral combinado (COC). Esse risco aumenta com o aumento da idade e o consumo de cigarros e é muito pronunciado em mulheres acima dos 35 anos. As mulheres acima dos 35 anos fumantes devem utilizar outros métodos contraceptivos.

A administração de COC está associada a risco aumentado de várias doenças graves, como infarto do miocárdio, tromboembolismo, AVC ou neoplasias hepáticas. Outros fatores de risco como hipertensão, hiperlipidemia, obesidade e diabetes aumentam consideravelmente o risco de morbidade e mortalidade.

Na presença de um dos fatores de risco/doenças mencionados a seguir, a vantagem da administração deste medicamento deve ser ponderada em relação aos riscos e eles devem ser discutidos com a mulher antes de ela começar a tomar os comprimidos revestidos. Se essas doenças ou fatores de risco se desenvolverem ou piorarem durante a administração, a usuária deve consultar o seu médico. O médico deve então decidir se o tratamento deve ser descontinuado.

Tromboembolismo e Outras Doenças Vasculares

Os resultados dos estudos epidemiológicos mostram que existe uma relação entre a administração de contraceptivos orais e o risco aumentado de doenças tromboembólicas venosas ou arteriais, por exemplo, infarto do miocárdio, apoplexia, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Esses eventos são raros.
Muito raramente foi reportada trombose em outros vasos sanguíneos em usuárias de COC, como veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais ou retinais.

Risco de tromboembolismo venoso (TEV)

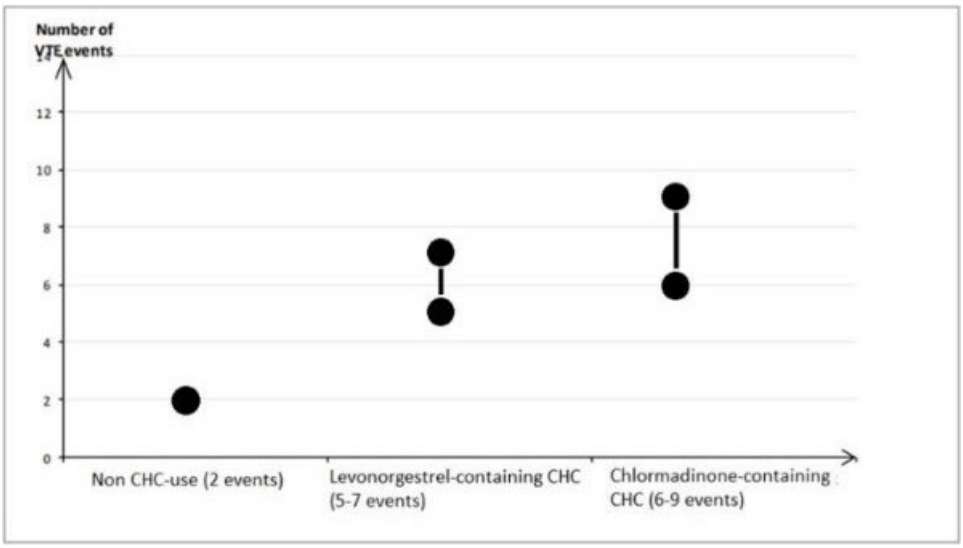
O uso de contraceptivos orais combinados (COC) aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TEV) em comparação ao não uso. **Produtos que contêm levonorgestrel (LNG), norgestimato ou noretisterona são associados com os riscos mais baixos de TEV. Outros COC que contêm clormadinona/ etinilestradiol, como etinilestradiol 0,03mg – acetato de clormadinona 2mg, podem apresentar um risco 1,25 vezes maior de causar TEV em comparação com o LNG. A decisão para usar qualquer produto além daqueles conhecidamente de risco mais baixo de TEV deve ser tomada somente após uma discussão com a paciente para assegurar que ela entende o risco de TEV com COCs, como seus fatores de risco atuais influenciam este risco e que o risco de TEV dela é maior no primeiro ano de uso. Há também alguma evidência que o risco é aumentado quando o COC é reiniciado após uma pausa de uso de 4 semanas ou mais.**

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

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

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

Número de TEV por 10.000 mulheres em um ano.



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

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

Fatores de risco para TEV

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

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

Fatores de risco para TEV

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

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

Tabela: Fatores de risco para TEV

Fator de risco	**Comentário**
Obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m^2)	Risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. É particularmente importante considerar se estão presentes também outros fatores de risco
Imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer cirurgia nas pernas ou pelve, neurocirurgia ou trauma importante. Nota: imobilização temporária incluindo viagens aéreas superiores a 4 horas também pode ser um fator de risco para TEV, particularmente em mulheres com outros fatores de risco.	Nestas situações é aconselhável descontinuar o uso do adesivo/pílula/anel (no caso de cirurgia eletiva com pelo menos 4 semanas de antecedência) e não recomeçar até duas semanas após a completa remobilização. Outro método de contracepção deve ser usado para evitar gravidez não intencional. Tratamento antitrombótico deve ser considerado se este medicamento não tiver sido suspenso antecipadamente.
História familiar positiva (tromboembolismo venoso em um dos irmãos ou pais, especialmente em idade relativamente jovem, como menos de 50 anos)	Se uma predisposição hereditária for suspeitada, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre o uso de qualquer COC.
Outras condições médicas associadas com TEV	Câncer, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítica urêmica, doença intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e doença falciforme.
Idade aumentada	Particularmente acima de 35 anos

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

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

Sintomas de TEV (trombose venosa profunda e embolismo pulmonar)

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

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

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

Os sintomas de embolismo pulmonar (EP) podem incluir:

- início rápido de dificuldade respiratória inexplicável ou respiração acelerada;
- tosse súbita que pode estar associada com hemoptise;
- dor aguda no peito;
- tontura ou vertigem grave;
- batimentos cardíacos rápidos ou irregulares.

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

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

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

Risco de tromboembolismo arterial (TEA)

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

Fatores de risco para TEA

O risco de complicações tromboembólicas arteriais ou de um acidente vascular cerebral em usuárias de COC aumenta em mulheres com fatores de risco (ver tabela). Este medicamento é contraindicado se uma mulher tiver um fator de risco grave ou fatores de risco múltiplos para TEA que a coloquem em alto risco de trombose arterial. Se uma mulher apresentar mais que um fator de risco, é possível que o aumento no risco seja maior que a soma dos fatores individuais – neste caso, o risco total dela deve ser considerado.

Se o equilíbrio entre os benefícios e os riscos for considerado negativo, um COC não deve ser prescrito.

Tabela: Fatores de risco para TEA

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

Sintomas de TEA

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

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

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

Sintomas de infarto do miocárdio (IM) podem incluir:
- dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou plenitude no peito, braço ou região retroesternal;
- desconforto no peito, com irradiação para as costas, maxilar, garganta, braço ou estômago;
- sensação de empachamento, indigestão ou asfixia;
- sudorese, náusea, vômito ou tontura;
- fraqueza extrema, ansiedade ou dificuldade de respirar;
- batimento cardíaco rápido ou irregular.

Usuárias de COC devem ser informadas que elas devem consultar seu médico no evento de possíveis sintomas de trombose. Este medicamento deve ser descontinuado em caso de suspeita ou confirmação de trombose.

Tumores

Alguns estudos epidemiológicos indicam que o uso prolongado de contraceptivos hormonais é um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de colo do útero em mulheres infectadas com o papilomavírus humano (HPV). No entanto, ainda há controvérsia quanto à extensão em que esse achado é influenciado por efeitos interferentes (por exemplo, diferenças no número de parceiros sexuais ou uso de métodos contraceptivos mecânicos).

Uma meta análise de 54 estudos epidemiológicos relatou risco relativo discretamente aumentado (RR = 1,24) de câncer de mama em mulheres que atualmente fazem uso de COC. Durante o período de 10 anos após a suspensão do uso de COC, esse aumento gradualmente retorna ao risco relacionado à idade. Pelo câncer de mama ser raro em mulheres menores de 40 anos de idade, o excesso de número de casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias atuais e recentes de COC é menor em relação ao risco total de câncer de mama.

Foram relatados em raros casos tumores hepáticos benignos durante a administração de contraceptivos hormonais e em casos ainda mais raros malignos. Em casos isolados, esses tumores levaram à hemorragia intra-abdominal com risco de vida. No caso de dor abdominal grave que não cede espontaneamente, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal, a possibilidade de tumor hepático deve ser levada em consideração e este medicamento deve ser descontinuado.

Outras Doenças

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

Muitas mulheres que usam contraceptivos hormonais podem apresentar um aumento discreto da pressão arterial; contudo, um aumento clinicamente significativo é raro. A relação entre a administração de contraceptivos orais e hipertensão clinicamente manifesta ainda não foi confirmada até o momento. Se houver aumento clinicamente significativo da pressão arterial durante a administração deste medicamento, o contraceptivo deve ser descontinuado e a hipertensão tratada. O acetato de clormadinona + etinilestradiol pode continuar a ser administrado assim que os valores da pressão arterial retornarem ao normal com a terapia anti-hipertensiva.

Em mulheres com história de herpes gestacional, pode haver recorrência durante a administração do COC.

Em mulheres com história de hipertrigliceridemia ou histórico familiar dessa condição, o risco de pancreatite é maior durante a administração de COC. Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso do COC até os valores da função hepática retornarem ao normal.

A recorrência da icterícia colestática que ocorreu primeiro durante a gravidez ou o uso prévio de hormônios sexuais requer a descontinuação dos COCs.

Os COCs podem afetar a resistência periférica à insulina ou a tolerância à glicose. Portanto, as diabéticas devem ser atentamente monitoradas enquanto tomarem contraceptivos hormonais. É incomum a ocorrência de cloasma, particularmente em mulheres com histórico de cloasma gravídico. As mulheres com tendência a desenvolver cloasma devem evitar a exposição ao sol e à radiação ultravioleta durante a administração de contraceptivos hormonais.

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

Meningioma

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

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

Precauções

A administração de estrogênio ou combinações de estrogênio/progestagênio pode ter efeitos negativos sobre certas doenças/condições. A supervisão médica especial é necessária nos casos de:

- epilepsia;
- esclerose múltipla;
- tetania;
- enxaqueca;
- asma;
- insuficiência cardíaca ou renal;
- coreia menor;
- diabetes mellitus;
- doenças hepáticas;

- dislipoproteinemia;
- doenças autoimunes (incluindo lúpus eritematoso sistêmico);
- obesidade;
- hipertensão;
- endometriose;
- varicose;
- flebite;
- distúrbios da coagulação sanguínea;
- mastopatia;
- mioma uterino;
- herpes gestacional;
- depressão;
- doença intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn, colite ulcerativa).

Exame médico

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

É importante informar a mulher sobre trombose venosa e arterial, incluindo o risco deste medicamento comparado com outros COCs, os sintomas de TEV e TEA, os fatores de risco conhecidos e o que fazer em case de suspeita de trombose.

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

A mulher deve ser informada de que a administração dos contraceptivos hormonais não protege contra infecções por HIV (AIDS) ou outras doenças sexualmente transmissíveis.

Tratamento concomitante da acne papulopustular moderada

O tratamento da acne com acetato de clormadinona + etinilestradiol é estritamente limitado a mulheres que desejam a contracepção e para as quais o uso seguro do medicamento para contracepção foi cuidadosamente avaliado.

Eficácia comprometida

A omissão de um comprimido revestido, vômitos ou distúrbios intestinais incluindo diarreia, administração concomitante prolongada de alguns produtos medicinais ou, em casos muito raros, distúrbios metabólicos podem comprometer a eficácia contraceptiva.

Impacto sobre o controle do ciclo

- Sangramento de escape e “spotting”:

Todos os contraceptivos orais podem causar sangramento vaginal irregular (sangramento de escape/“spotting”) particularmente nos primeiros ciclos de administração. Portanto, uma avaliação médica dos ciclos irregulares só deve ser realizada após um período de ajuste de cerca de três ciclos. Se durante a administração deste medicamento o sangramento de escape persistir ou ocorrer após ciclos anteriormente regulares, deve-se realizar um exame para excluir a gravidez ou um distúrbio orgânico.

Após a exclusão de gravidez e um distúrbio orgânico, este medicamento pode ser administrado ou trocado por outra preparação.

O sangramento intracíclico pode ser um sinal de eficácia contraceptiva comprometida.

- Ausência de sangramento de privação:

Após 21 dias de administração, geralmente ocorre sangramento de privação. Às vezes e particularmente nos primeiros meses de administração, o sangramento de privação pode estar ausente. Contudo, isso não precisa ser um indício de efeito contraceptivo reduzido. Se o sangramento não estiver presente após um ciclo de administração em que não houve esquecimento de um comprimido revestido, o período sem comprimidos de sete dias não foi estendido, nenhum outro medicamento foi tomado concomitantemente e não houve vômitos ou diarreia, a concepção é improvável e a administração deste medicamento pode ser mantida. Se

este medicamento não foi tomado de acordo com as orientações antes da primeira ausência do sangramento de privação ou o sangramento de privação não ocorre em dois ciclos consecutivos, deve-se excluir a gravidez antes da continuação da administração.
Fitoterápicos contendo a erva de São João (*Hypericum perforatum*) não devem ser tomados juntos com o acetato de clormadinona + etinilestradiol.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas
Não se sabe se os contraceptivos orais combinados apresentam efeitos negativos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Gravidez e lactação
O acetato de clormadinona + etinilestradiol não é indicado durante a gravidez. Antes de usar o medicamento, a gravidez deve ser excluída. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com este medicamento, o mesmo deve ser descontinuado imediatamente. Estudos epidemiológicos extensivos não demonstraram evidências clínicas de efeitos teratogênicos ou tóxicos para o feto quando estrogênios foram acidentalmente tomados durante a gravidez em combinação a outros progestagênios em doses semelhantes às do acetato de clormadinona + etinilestradiol. Apesar de os experimentos animais terem demonstrado evidências de toxicidade reprodutiva, os dados clínicos de mais de 330 gravidezes humanas expostas não demonstraram nenhum efeito embriotóxico do acetato de clormadinona.
O risco aumentado de TEV durante o período pós-parto deve ser considerado quando reiniciar o uso de acetato de clormadinona + etinilestradiol.
A amamentação pode ser afetada por estrogênios, uma vez que eles podem afetar a quantidade e a composição do leite materno. Pequenas quantidades de esteroides contraceptivos e/ou seus metabólitos podem ser excretadas no leite materno e podem afetar a criança. Portanto, este medicamento não deve ser usado durante a amamentação.

Categoria X de risco na gravidez
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

População pediátrica
Este medicamento só é indicado após a menarca. Não foi estabelecida segurança e eficácia em adolescentes menores de 18 anos. Não há dados disponíveis.

Adultos
O uso de acetato de clormadinona + etinilestradiol não é indicado após a menopausa.

Este medicamento contém LACTOSE
Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As bulas de outros medicamentos administrados concomitantemente com acetato de clormadinona + etinilestradiol devem ser consultadas para identificar potenciais interações.

Interações farmacodinâmicas
Durante os estudos clínicos com pacientes em tratamento de infecções pelo vírus da hepatite C (HCV) com medicamentos contendo ombitasvir, paritaprevir, ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, ocorreram elevações da alanina aminotransferase (ALT) superiores a 5 vezes do limite superior normal (LSN) mais frequente em mulheres que usam medicamentos contendo etinilestradiol, como contraceptivos orais combinados (COCs). Além disso, também foram observados em pacientes tratadas com glecaprevir e pibrentasvir ou sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir, aumentos dos níveis de ALT em mulheres que utilizam medicamentos que contém etinilestratiol, como os COCs (vide 4. CONTRAINDICAÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).Portanto, as pacientes deste medicamento devem mudar para um método contraceptivo alternativo (por exemplo, métodos contraceptivos apenas com progestagênio ou métodos não hormonais) antes de iniciar o tratamento com este regime de combinação de medicamentos. O tratamento com este medicamento pode ser reiniciado 2 semanas após a conclusão do tratamento com estes regimes de combinação de medicamentos.

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos no acetato de clormadinona + etinilestradiol:
Podem ocorrer interações com drogas que induzem enzimas microssomais. Essas interações podem resultar em um aumento da depuração de hormônios sexuais, o que pode levar a sangramentos antecipados e/ou comprometimento da eficácia contraceptiva.

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

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

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

As interações descritas a seguir têm sido reportadas na literatura:

Os seguintes medicamentos/substâncias ativas podem reduzir as concentrações séricas do etinilestradiol, aumentando o clearence dos COCs (diminuição da eficácia dos COCs por indução enzimática):
- Rifampicina, rifabutina, barbitúricos, antiepilépticos (como carbamazepina, oxcarbazepina, felbamato, fenitoína e topiramato), griseofulvina, barbexaclona, primidona, modafinila, bosentana, alguns inibidores da protease (medicamentos para HIV, por exemplo, ritonavir, nevirapina e efavirenz) e produtos herbais contendo Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*).

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

- Metoclopramida, carvão ativado.

Sustâncias com efeitos variáveis na depuração de COCs:
Quando coadministrada com COCs, muitas combinações de inibidores da protease do HIV e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, incluindo combinações com inibidores do HCV podem aumentar ou diminuir as concentrações de estrogênio ou progestinas. O efeito líquido dessas mudanças pode ser clinicamente relevante em alguns casos.
Portanto, as informações de bula de medicamentos para o HIV/HCV administrados concomitantemente devem ser consultadas, para identificar potenciais interações e quaisquer recomendações relacionadas.
Em caso de qualquer dúvida, um método de barreira adicional deve ser usado pelas mulheres em tratamento com inibidores da protease ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos.

Os seguintes medicamentos/substâncias ativas podem aumentar a concentração sérica do etinilestradiol:
- substâncias ativas que inibem a sulfatação do etinilestradiol na parede intestinal, por exemplo, ácido ascórbico ou paracetamol;
- atorvastatina (aumenta a AUC do etinilestradiol em 20%);
- substâncias ativas que inibem as enzimas microssomais no fígado, como antimicóticos imidazólicos (por exemplo, fluconazol), indinavir ou troleandomicina.
O etinilestradiol pode afetar o metabolismo de outras substâncias.
Contraceptivos orais podem afetar o metabolismo de determinadas substâncias ativas. Da mesma forma, as concentrações plasmáticas e nos tecidos podem ser aumentadas ou reduzidas.

- inibindo as enzimas microssomais hepáticas e, consequentemente, elevando a concentração sérica das substâncias ativas como diazepam (e outros benzodiazepínicos metabolizados por hidroxilação), ciclosporina, teofilina e prednisolona;
- induzindo a glucuronidação hepática e, consequentemente, reduzindo as concentrações séricas de, por exemplo, lamotrigina, clofibrato, paracetamol, morfina e lorazepam.

As necessidades de insulina ou hipoglicemiantes orais podem ser alteradas devido aos efeitos sobre a tolerância à glicose (Vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Isso também pode se aplicar a medicamentos tomados recentemente. A bula de outros medicamentos prescritos deve ser verificada para possíveis interações com o este medicamento.

Interação com exames laboratoriais

Durante a administração de COCs, os resultados de alguns exames laboratoriais podem ser afetados, incluindo provas da função hepática, adrenal, tireoideana e renal, níveis plasmáticos das proteínas carreadoras (por exemplo, SHBG, fração de lipídios/lipoproteínas), parâmetros do metabolismo de carboidrato, coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro da faixa normal do exame.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 ºC e 30 ºC). Proteger da umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua 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.

Características do medicamento:

acetato de clormadinona 2 mg + etinilestradiol 0,03 mg: comprimidos revestidos circulares, biconvexos, na cor rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Como para todos os inibidores da ovulação, erros de tomada e de método podem ocorrer e, portanto, não pode se esperar 100% de eficácia do método.

Posologia

Um comprimido revestido deve ser tomado diariamente no mesmo horário (preferencialmente à noite) por 21 dias consecutivos, seguidos de uma pausa de sete dias sem a ingestão de nenhum comprimido revestido; deve ocorrer sangramento de privação do tipo menstruação dois a quatro dias após a administração do último comprimido revestido. Após o intervalo de sete dias sem medicamento, o medicamento deve ser continuado com a próxima cartela deste medicamento, independentemente de o sangramento ter parado ou não.

Os comprimidos revestidos devem ser retirados da cartela na posição marcada com o dia da semana correspondente e engolidos inteiros, se necessário com um pouco de líquido. Os comprimidos revestidos devem ser tomados diariamente seguindo a direção da seta.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Iniciação da administração dos comprimidos revestidos

- Nenhuma administração prévia de contraceptivo hormonal (durante o último ciclo de menstruação): O primeiro comprimido revestido deve ser tomado no Dia 1 do ciclo natural das mulheres, ou seja, no primeiro dia de sangramento da próxima menstruação. Se o primeiro comprimido revestido for tomado no primeiro dia da menstruação, a contracepção começa no primeiro dia da administração e também continua durante o intervalo de sete dias sem o medicamento.

O primeiro comprimido revestido também pode ser tomado no 2º - 5º dia da menstruação, independentemente de o sangramento ter parado ou não. Nesse caso, medidas contraceptivas mecânicas adicionais devem ser adotadas durante os primeiros sete dias de administração.

Se a menstruação começou mais de cinco dias antes, a mulher deve ser orientada a esperar até a próxima menstruação antes de começar a tomar o acetato de clormadinona + etinilestradiol.

Troca de outro contraceptivo hormonal para acetato de clormadinona + etinilestradiol

- Troca de outro contraceptivo hormonal combinado: A mulher deve começar a tomar acetato de clormadinona + etinilestradiol no dia seguinte ao intervalo usual sem o comprimido ou com o comprimido placebo do seu contraceptivo hormonal combinado anterior.
- Troca de um comprimido somente com progestagênio ("POP"):

O primeiro comprimido revestido de acetato de clormadinona + etinilestradiol deve ser tomado no dia seguinte à suspensão da preparação somente com progestagênio. Durante os primeiros sete dias, métodos contraceptivos mecânicos adicionais devem ser usados.

- Troca de um contraceptivo hormonal injetável ou implantável:

A administração deste medicamento pode ser iniciada no dia da retirada do implante ou no dia da injeção originalmente planejada. Durante os primeiros sete dias, métodos contraceptivos mecânicos adicionais devem ser usados.

Após aborto no primeiro trimestre

Após aborto no primeiro trimestre, a administração deste medicamento pode ser iniciada imediatamente. Nesse caso, não são necessários métodos contraceptivos adicionais.

A administração dos anticoncepcionais orais, incluindo acetato de clormadinona + etinilestradiol, não protege contra infecções por HIV (AIDS) ou outras doenças sexualmente transmissíveis.

Após parto ou após aborto no segundo trimestre

Após o parto, as mulheres que não amamentam podem começar a administração 21-28 dias após o parto e, nesse caso, nenhum método contraceptivo mecânico adicional é necessário. A administração dos anticoncepcionais orais, incluindo o acetato de clormadinona + etinilestradiol, não protege contra infecções por HIV (AIDS) ou outras doenças sexualmente transmissíveis.

Se a administração começar mais de 28 dias após o parto, métodos contraceptivos mecânicos adicionais são necessários durante os primeiros sete dias. Se uma mulher já tiver tido relações sexuais, a gravidez deve ser excluída ou ela deve esperar até a próxima menstruação antes de começar a administração.

Amamentação

O acetato de clormadinona + etinilestradiol não deve ser tomado por mulheres lactantes.

Após a descontinuação do acetato de clormadinona + etinilestradiol

Após a descontinuação do acetato de clormadinona + etinilestradiol, o ciclo atual pode ser prolongado em cerca de uma semana.

Em pacientes que sofrem de acne papulopustular moderada, a recidiva dos sintomas da acne após a descontinuação de acetato de clormadinona + etinilestradiol não deverá ser excluída. Neste caso, um tratamento alternativo para a acne deverá ser considerado.

Administração irregular do medicamento

Se uma usuária esquecer-se de tomar um comprimido revestido, mas tomá-lo **dentro de 12 horas**, não são necessários métodos contraceptivos adicionais. As usuárias devem continuar a tomar os comprimidos revestidos conforme o usual. Lembrando que a administração dos anticoncepcionais orais, incluindo o acetato de clormadinona + etinilestradiol, não protege contra infecções por HIV (AIDS) ou outras doenças sexualmente transmissíveis.

Se o intervalo de tomada usual for **excedido em mais de 12 horas**, a proteção contraceptiva pode ser reduzida. A conduta no caso de comprimidos esquecidos pode ser orientada pelas duas regras básicas a seguir:

1. a tomada dos comprimidos não deve nunca ser descontinuada por mais de 7 dias;
2. 7 dias de tomada de comprimidos ininterrupta são necessários para atingir a supressão adequada do eixo hipotalâmico-pituitário-ovariano.

O último comprimido revestido esquecido deve ser tomado imediatamente, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os outros comprimidos revestidos devem ser tomados conforme o usual. Além disso, outros métodos contraceptivos mecânicos, por exemplo, preservativos, também devem ser usados durante os sete dias seguintes. Se os comprimidos forem esquecidos na Semana 1 do ciclo e ocorrer uma relação sexual nos sete dias anteriores ao

esquecimento dos comprimidos (incluindo o intervalo sem o medicamento), a possibilidade de uma gravidez deve ser considerada. Quanto mais comprimidos forem esquecidos e mais próximos esses comprimidos esquecidos estiverem de um intervalo regular sem o medicamento, maior é o risco de uma gravidez.
Se a cartela atual contém menos de sete comprimidos, a próxima cartela do acetato de clormadinona + etinilestradiol deve ser iniciada assim que a cartela atual for finalizada, ou seja, não deve haver intervalo entre as cartelas. Provavelmente não ocorrerá sangramento de privação normal até a segunda cartela ser usada; contudo, pode ocorrer sangramento de escape ou "spotting" frequentemente durante a administração dos comprimidos. Se o sangramento de privação não ocorrer após a segunda cartela ser tomada, um teste de gravidez deve ser realizado.

Orientações em caso de vômito ou diarreia
Se ocorrer vômito em um prazo de 4 horas após a administração dos comprimidos ou se ocorrer o desenvolvimento de diarreia grave, a absorção pode ser incompleta e não será mais possível garantir uma contracepção confiável. Nesse caso, as orientações fornecidas em "Administração irregular do medicamento" (veja anteriormente) devem ser seguidas. A administração do acetato de clormadinona + etinilestradiol deve ser mantida.

Instruções para pacientes desejando a contracepção e concomitantemente sofrendo de acne papulopustular moderada
O tratamento da acne deverá se dar de forma conjunta com o dermatologista, já que o tratamento da acne com o medicamento acetato de clormadinona + etinilestradiol não é um tratamento de primeira linha, estando indicado apenas para pacientes que desejam a contracepção e para as quais o uso seguro do medicamento para contracepção foi cuidadosamente avaliado. Em pacientes que sofram de acne papulopustular moderada pode-se esperar melhora dos sintomas em 2 a 3 semanas após o início da administração de acetato de clormadinona + etinilestradiol. Se não forem observados resultados após 3 ciclos de administração, um tratamento alternativo para os sintomas da acne deverá ser considerado. O tempo máximo de tratamento nos estudos clínicos foi de 12 meses. As pacientes devem ser informadas sobre a potencial recidiva dos sintomas da acne após a descontinuação do tratamento.

Como atrasar um sangramento de privação
Para atrasar uma menstruação, a mulher deve continuar com outra cartela do acetato de clormadinona + etinilestradiol sem fazer um intervalo sem medicamento. A extensão pode ser mantida pelo tempo desejado até o final da segunda cartela. Durante a extensão, a mulher pode apresentar sangramento de escape ou "spotting". A ingestão regular deste medicamento é então reiniciada após o intervalo usual de 7 dias sem o medicamento.
Para trocar a menstruação para outro dia da semana que a mulher está acostumada com o seu esquema atual, pode-se orientá-la a encurtar o próximo intervalo sem medicamento na quantidade de dias que ela desejar. Quanto menor o intervalo, maior o risco de a mulher não ter um sangramento de privação e ter um sangramento de escape e "spotting" durante a cartela subsequente (da mesma forma que quando se atrasa uma menstruação).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os estudos clínicos com o acetato de clormadinona + etinilestradiol demonstraram que os efeitos colaterais mais frequentes (> 20%) foram sangramento de escape, "spotting", cefaleia e desconforto das mamas. A perda de sangue irregular geralmente diminui com a continuidade da ingestão deste medicamento
Os seguintes efeitos colaterais foram relatados após a administração do acetato de clormadinona + etinilestradiol em um estudo clínico com 1.629 mulheres.

As frequências são definidas conforme abaixo:
Reação muito comum: ≥1/10
Reação comum: ≥ 1/100 e < 1/10
Reação incomum: ≥ 1/1.000 e < 1/100
Reação rara: ≥ 1/10.000 e < 1/1000
Reação muito rara: < 1/10.000
Não conhecida: a frequência não pode ser estimada a partir de dados disponíveis

Reação muito comum (≥1/10):
Distúrbios gastrintestinais: náusea;
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: corrimento vaginal, dismenorreia, amenorreia.

Reação comum (≥1/100 e < 1/10):
Transtornos psiquiátricos: humor deprimido, nervosismo, irritação;
Distúrbios do sistema nervoso: tontura, enxaqueca (e/ou piora dela);
Distúrbios oculares: distúrbios visuais;
Distúrbios gastrintestinais: vômitos;
Distúrbios cutâneos e subcutâneos: acne;
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: sensação de peso;
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: dor abdominal inferior;
Distúrbios gerais e condições no local da administração: fadiga, edema, aumento de peso;
Investigação: aumento da pressão arterial.

Reação incomum (≥1/1.000 e < 1/100):
Infecções ou infestações: candidíase vaginal;
Neoplasias benignas, malignas ou inespecíficas (incluindo cistos e pólipos): fibroadenoma da mama;
Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade ao medicamento, incluindo reações cutâneas alérgicas;
Distúrbios do metabolismo e nutrição: alterações nos lipídios sanguíneos, incluindo hipertrigliceridemia;
Distúrbios psiquiátricos: diminuição da libido;
Distúrbios gastrintestinais: dor abdominal, distensão abdominal, diarreia;
Distúrbios cutâneos e subcutâneos: distúrbios da pigmentação da pele, cloasma, alopecia, pele seca e hiperhidrose;
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: dor nas costas, distúrbios musculares;
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: galactorreia.

Reação rara (≥1/10.000 e < 1/1000):
Infecções ou infestações: vulvovaginite;
Distúrbios do metabolismo e nutrição: aumento do apetite;
Distúrbios oculares: conjuntivite, intolerância a lentes de contato; Distúrbios do ouvido e do labirinto: perda auditiva repentina, tinido;
Distúrbios vasculares: hipertensão, hipotensão, colapso circulatório, veia varicosa, trombose venosa, tromboembolismo venoso ou arterial;
Distúrbios cutâneos e subcutâneos: urticária, eczema, eritema, prurido, psoríase agravada, hipertricose;
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: aumento das mamas, menorragia, síndrome pré-menstrual.

Reação muito rara (< 1/10.000):
Distúrbios cutâneos e subcutâneos: eritema nodoso.

Adicionalmente, os seguintes efeitos adversos associados às substâncias ativas etinilestradiol e acetato de clormadinona foram reportados no uso pós-comercialização: perda de cabelo, astenia, alergia dermatológica/ reações cutâneas/urticária e leucorreia.

Não conhecida
Distúrbios do sistema imune: Exacerbação dos sintomas de angioedema hereditário e angioedema adquirido.

Descrição de reações adversas selecionadas
Também foram relatados os seguintes efeitos adversos com a administração de contraceptivos orais combinados incluindo 0,03 mg de etinilestradiol e 2 mg de acetato de clormadinona:
- Um aumento do risco de tromboembolismo venoso e arterial e eventos tromboembólicos, incluindo infarto do miocárdio, derrame, ataque isquêmico transitório, trombose venosa e embolia pulmonar foi observado em mulheres utilizando COCs. Esses riscos são discutidos detalhadamente na seção “Advertências e Precauções”.

- Foi relatado risco aumentado de doenças do trato biliar em alguns estudos com a administração a longo prazo de COCs.
- Foram observados em casos raros tumores hepáticos benignos e, em casos mais raros ainda, malignos após a administração de contraceptivos hormonais e, em casos isolados, resultaram em hemorragia intra-abdominal com risco de vida.
- Piora da doença intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn, colite ulcerativa).

Para outros eventos adversos graves, como câncer de colo de útero ou mama, vide a seção “Advertências e Precauções”.

Interações

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

Relato de eventos adversos

O relato de eventos adversos é importante e permite o monitoramento contínuo do equilíbrio risco/benefício do produto.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Não há informações sobre os efeitos tóxicos graves no caso de superdose. Os seguintes sintomas podem ocorrer: náusea, vômitos e, particularmente em meninas jovens, sangramento vaginal discreto.

Tratamento

Não há antídoto; os sintomas devem ser tratados sintomaticamente. Pode ser necessária a monitoração do equilíbrio hidroeletrolítico e da função hepática em casos raros.

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

III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Farmacêutica Responsável: Dra. Carolina Sommer Mazon
CRF-SP nº 30.246
MS 1.3517.0050

Registrado por:
Althaia S.A Indústria Farmacêutica
Av. Tégula, 888 – Módulo 15 – Ponte Alta
CEP 12952-820 – Atibaia/SP
CNPJ 48.344.725/0007-19
Indústria Brasileira

olá CONVERSE COM NOSSOS ESPECIALISTAS 0800 772 7172 ola@althaia.com.br

Fabricado por:
Eurofarma Laboratórios S.A. - Itapevi – SP

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 14/08/2024.

Bula Profissional

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
28/08/2024	Gerado no momento do protocolo	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/08/2024 (Belara)	111403424-0 (Belara)	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 (Belara)	14/08/2024 (Belara)	VPS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Descritas acima
10/03/2023	024099023-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/01/2023 (Belara)	0035752/23-8 (Belara)	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 (Belara)	12/01/2023 (Belara)	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP VPS	(2,0 + 0,03) MG COM REV X 21

19/12/2022	4931440/22-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/11/2022 (Belara)	4931440/22-3 (Belara)	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 (Belara)	11/11/2022 (Belara)	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções	VPS	(2,0 + 0,03) MG COM REV X 21
01/07/2022	4370473225	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/04/2022 (Belara)	2640228/22-6 (Belara)	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 (Belara)	29/04/2022 (Belara)	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VPS	(2,0 + 0,03) MG COM REV X 21
03/03/2021	0834292/21-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. Reações Adversas	VPS	(2,0 + 0,03) MG COM REV X 21
10/11/2020	3948337/20-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	02/03/2020 (Belara)	0630557/20-1 (Belara)	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/03/2020 (Belara)	Versão inicial	VPS	(2,0 + 0,03) MG COM REV X 21