

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Belara®

comprimidos revestidos

acetato de clormadinona e etinilestradiol

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 2 mg de acetato de clormadinona e 0,03 mg de etinilestradiol em embalagem com 1 cartela com 21 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 2 mg de acetato de clormadinona e 0,03 mg de etinilestradiol.

Excipientes: amido, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, macrogol 6000, óxido de ferro vermelho, povidona, propilenoglicol, talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Belara® é indicado como contraceptivo (anticoncepcional hormonal oral combinado).

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos estudos clínicos nos quais a administração do **Belara®** foi testada por até 2 anos em 1.655 mulheres e 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.

Índice de Pearl	Número de casos de gravidez	Índice de Pearl	Intervalo de confiança de 95%
Uso típico	12	0,698	[0,389; 1,183]

CONFIDENCIAL

Uso perfeito	5	0,291	[0,115; 0,650]
--------------	---	-------	----------------

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 **Belara**[®] mostrou a variação destes sintomas em 20.897 pacientes, das quais 16.781 trocaram de outro contraceptivo hormonal oral¹. 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 **Belara**[®]. Observou-se semelhante redução em outros sintomas relacionados ao ciclo de intensidade moderada a grave antes e após 4 ciclos com uso de **Belara**[®]: 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).

Um outro estudo aberto não controlado² evidenciou redução de vários sintomas relacionados ao ciclo ao longo de até 45 ciclos, em 781 usuárias.

Dismenorreia

Durante os estudos de **Belara**[®] observou-se efeito positivo em usuárias com dismenorreia. Dentre as usuárias que apresentavam dismenorreia nos dois a três ciclos prévios ao uso de **Belara**[®] observou-se ausência de sintomas em taxas superiores a 60% ao longo de 4¹, 6³ e 12⁴ ciclos. Em um dos estudos¹, 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 **Belara**[®]. No subgrupo de pacientes que relataram dismenorreia frequente somente 5,4% referiam ausência de mudança de sintomas¹.

Alteração de libido

Em estudo clínico randomizado aberto prospectivo⁵ comparando **Belara**[®] com outro contraceptivo oral antiandrogênico durante 6 ciclos, foi utilizado um breve questionário de auto-administração sobre a função sexual, avaliando entre outros o interesse e satisfação sexual. Foi observada redução significativa de número de pacientes apresentando baixo interesse sexual ao final dos 6 ciclos no grupo recebendo **Belara**[®]. Houve aumento da satisfação sexual em ambos os grupos, sendo que este aumento foi significativamente maior no grupo recebendo **Belara**[®] ($p < 0,001$)⁵.

CONFIDENCIAL

Em estudo observacional prospectivo¹ com 20.897 mulheres recebendo **Belara**[®] por 4 ciclos, apesar do efeito antiandrogênico do acetato de clormadinona, observou-se alteração da libido em somente 0,1% das usuárias¹.

Peso e Perfil Metabólico

Estudo observacional prospectivo¹ com 20.897 mulheres recebendo **Belara**[®] evidenciou manutenção do peso comparando início e após 4 ciclos de uso, com peso médio de 63,1kg entre todas as usuária.

A ação de **Belara**[®] 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^{6,7}.

Após 6 ciclos com **Belara**[®] observou-se manutenção do 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 colesterol⁶.

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 **Belara**[®]: 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 30mcg 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: progestagênios e estrogênios, combinações fixas.

A ingestão contínua do **Belara**[®] 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. Apresenta alta afinidade para o receptor de progesterona, baixa afinidade para o receptor glucocorticoide e nenhuma afinidade para o receptor mineralocorticoide. Seu efeito antiandrogênico baseia-se em alguns mecanismos. O primeiro é impedir a internalização dos androgênios pela membrana celular. O segundo é ação nos receptores nucleares de androgênios, deslocando os hormônios e seus receptores e realizando o fenômeno de “*down regulation*” nestes receptores. Terceiro, o acetato de clormadinona bloqueia parcialmente a ação da enzima 5 alfa redutase, impedindo a conversão dos androgênios em formas biologicamente mais potentes. Quarto mecanismo é a supressão de produção de gonadotrofinas inibindo a secreção de androgênios nos ovários e glândulas supra-renais. Mais ainda, a presença de etinilestradiol leva ao aumento na produção de enzimas carreadoras de hormônios sexuais (SHBG), diminuindo os níveis circulantes de testosterona livre. Durante os estudos de tolerabilidade e eficácia, o efeito positivo conhecido do acetato de clormadinona sobre as alterações cutâneas androgênicas como acne e seborreia foi observado.

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

CONFIDENCIAL

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 glicuronídeos 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 diidróxi.

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 apenas 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.

CONFIDENCIAL

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 glicuronídeos 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 embriotal 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 embrietais em coelhos, ratos e camundongos. Além disso, foi observada teratogenicidade nas doses embriotóxicas em coelhos e, já na dose mais baixa testada (1 mg/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.

CONTRAINDICAÇÕES

Os contraceptivos orais combinados (COC) não devem ser tomados no caso das doenças descritas a seguir. O **Belara**[®] deve ser imediatamente descontinuado se uma dessas condições ocorrerem durante a administração:

- trombose arterial ou venosa prévia ou existente (por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, AVC);

CONFIDENCIAL

- sinais prodrômicos ou primeiros sinais de trombose, tromboflebite ou sintomas embólicos (por exemplo, ataque isquêmico transitório, angina pectoris);
- cirurgia eletiva (no mínimo, com quatro semanas de antecedência) e pelo período da imobilização, por exemplo, após acidentes (por exemplo, gesso após acidentes);
- diabetes mellitus com alterações vasculares;
- perda de controle do diabetes mellitus;
- hipertensão não-controlada ou aumento significativo da pressão arterial (valores constantemente acima de 140/90 mmHg);
- predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial, como resistência à Proteína C Ativada, deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, hiperhomocisteinemia e anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolipina, lupus anticoagulante);
- hepatite, icterícia, distúrbios da função hepática até 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;
- sintomas de primeira vez de cefaleia de enxaqueca ou ocorrência mais frequente de cefaleia incomumente intensa;
- história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais (enxaqueca com aura);
- distúrbios sensoriais agudos, por exemplo, distúrbios visuais ou auditivos;
- transtornos motores (particularmente pareses);
- aumento das convulsões epiléticas;
- depressão grave;
- otosclerose que piorou durante gravidezes anteriores;
- amenorreia inexplicada;
- hiperplasia endometrial;
- sangramento genital inexplicado;

- hipersensibilidade a acetato de clormadinona, etinilestradiol ou qualquer dos excipientes.

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

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 sérias, como infarto do miocárdio, tromboembolismo, AVC ou neoplasias hepáticas. Outros fatores de risco como hipertensão, hiperlipidemia, obesidade e diabetes aumentam consideravelmente o risco de morbi-mortalidade.

Na presença de um(a) dos(as) fatores de risco/doenças mencionados(as) a seguir, a vantagem da administração do **Belara**[®] deve ser ponderada em relação aos riscos e eles(as) devem ser discutidos(as) 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.

O uso de contraceptivos orais combinados (COC) está relacionado a um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) em comparação ao não uso. O risco excessivo de TEV é maior durante o primeiro ano que uma mulher usa um contraceptivo oral combinado. Esse risco aumentado é menor que o risco de TEV associada à gravidez que está estimado em 60 casos por 100.000 gravidezes. O TEV é fatal em 1-2%.

Não se sabe como o **Belara**[®] influencia o risco de TEV em comparação aos outros contraceptivos orais combinados.

O risco de tromboembolismo venoso aumenta com o uso de COCs com:

- aumento da idade.

CONFIDENCIAL

- história familiar positiva (tromboembolismo venoso em um dos irmãos ou pais em idade relativamente jovem). Se houver suspeita de predisposição hereditária, é aconselhável encaminhar a mulher para um especialista antes de decidir quanto ao uso de um COC.
- imobilização prolongada.
- obesidade (índice de massa corpórea > 30 kg/m²).

O risco de tromboembolismo arterial aumenta com:

- aumento da idade
- tabagismo
- dislipoproteinemia
- obesidade (índice de massa corpórea > 30 kg/m²).
- hipertensão arterial
- doença de válvula cardíaca
- fibrilação atrial
- história familiar positiva (tromboembolismo arterial em um dos irmãos ou pais em idade relativamente jovem); se houver suspeita de predisposição hereditária, é aconselhável encaminhar a mulher para um especialista antes de decidir quanto ao uso de um COC.

Outras doenças que afetam a circulação sanguínea são diabetes mellitus, lupus eritematoso sistêmico, síndrome urêmica hemolítica, doenças intestinais inflamatórias crônicas (doença de Crohn e colite ulcerativa) e anemia falciforme.

Considerando a relação de risco-benefício, deve-se lembrar que o tratamento adequado das doenças acima mencionadas pode reduzir o risco de trombose.

O risco aumentado de eventos tromboembólicos durante o puerpério deve ser levado em consideração.

Não há consenso se existe conexão entre a tromboflebite superficial e/ou veias varicosas e a etiologia do tromboembolismo venoso.

Os sintomas possíveis da trombose venosa ou arterial são:

- dor e/ou inchaço em uma perna;
- dor torácica grave repentina, independentemente de ela irradiar para o braço esquerdo ou não;
- falta de ar repentina, tosse repentina de causa desconhecida;
- cefaleia inesperadamente intensa de longa duração;
- perda da visão parcial ou completa, diplopia/distúrbios da fala ou afasia;
- tontura, colapso, em alguns casos incluindo convulsão epiléptica focal;

CONFIDENCIAL

- fraqueza repentina ou disestesia de um lado ou em uma parte do corpo;
- distúrbios motores;
- dor abdominal aguda.

As usuárias de COC devem ser informadas de que devem consultar o seu médico no caso de possíveis sintomas de trombose. O **Belara**[®] deve ser descontinuado em caso de suspeita ou confirmação da trombose.

O aumento da frequência ou da gravidade da enxaqueca durante o uso do COC (que pode ser prodromático de um evento cerebrovascular) pode ser uma razão para a descontinuação imediata do COC.

Tumores

Alguns estudos epidemiológicos indicam que o uso prolongado de contraceptivos orais 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 metanálise 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 atualmente e as recentes usuárias de COC é menor em relação ao risco total de câncer de mama.

Nos raros casos benignos e nos mais raros ainda casos malignos, foram relatados tumores hepáticos durante a administração de contraceptivos orais. 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 o **Belara**[®] deve ser descontinuado.

Outras Doenças

Muitas mulheres que tomam contraceptivos orais apresentam 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

CONFIDENCIAL

durante a administração do **Belara**[®], a preparação deve ser descontinuada e a hipertensão tratada. O **Belara**[®] 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 história 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 orais.

É incomum a ocorrência de cloasma, particularmente em mulheres com história de cloasma gravídica. As mulheres com tendência a desenvolver cloasma devem evitar a exposição ao sol e à radiação ultravioleta durante a administração de contraceptivos orais.

Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou mal absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

A administração de estrogênio ou combinações de estrogênio/progestogênio 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 auto-imunes (incluindo lupus eritematoso sistêmico);
- obesidade;
- hipertensão;
- endometriose;

CONFIDENCIAL

- varicose;
- flebite;
- distúrbios da coagulação sanguínea;
- mastopatia;
- mioma uterina;
- herpes gestacional;
- depressão;
- doença intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn, colite ulcerativa).

Exame médico

Antes de prescrever contraceptivos orais, a história médica completa da mulher e de sua família deve levar em consideração as contraindicações, os fatores de risco e um exame médico deve ser realizado. Esse exame deve ser repetido anualmente durante a administração de **Belara**[®]. Um exame médico regular também é necessário devido às contraindicações (por e. exemplo, ataque isquêmico transitório) ou aos fatores de risco (por exemplo, história de trombose venosa ou arterial na família), uma vez que esses podem aparecer na primeira vez que um contraceptivo oral é administrado. O exame médico deve incluir mensuração da pressão arterial, exame das mamas, abdome e órgãos genitais internos e externos, esfregaço cervical e exames laboratoriais adequados.

A mulher deve ser informada de que a administração dos contraceptivos orais, incluindo o **Belara**[®], não protege contra infecções por HIV (AIDS) ou outras doenças sexualmente transmitidas.

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 do **Belara**[®] 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, o **Belara**[®] pode ser administrado ou trocado para 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 do **Belara**[®] pode ser mantida. Se o **Belara**[®] 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 **Belara**[®].

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 **Belara**[®] não é indicado durante a gravidez. Antes de usar o medicamento, a gravidez deve ser excluída. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com **Belara**[®], o medicamento deve ser descontinuado imediatamente. Estudos epidemiológicos extensivos não demonstraram evidências clínicas de efeitos teratogênicos ou fetotóxicos quando estrogênios foram acidentalmente tomados durante a gravidez em combinação a outros progestagênios em doses semelhantes às do **Belara**[®]. 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.

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, o **Belara**[®] não deve ser usado durante a amamentação.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações do etinilestradiol, o componente estrogênico do **Belara**[®], com outros medicamentos podem aumentar ou diminuir a concentração sérica do etinilestradiol. Se o tratamento prolongado com essas substâncias ativas for necessário, métodos contraceptivos não-hormonais devem ser usados. As concentrações séricas reduzidas do etinilestradiol podem levar a frequências aumentadas de sangramento de escape e distúrbios do ciclo e comprometem a eficácia contraceptiva do **Belara**[®]. Níveis séricos elevados do etinilestradiol podem resultar em aumento da frequência e da gravidade dos efeitos colaterais.

Os seguintes medicamentos/substâncias ativas podem reduzir as concentrações séricas do etinilestradiol:

- todos os medicamentos que aumentam a motilidade gastrointestinal (por exemplo, metoclopramida) ou comprometem a absorção (por exemplo, carvão ativado)
- substâncias ativas indutoras das enzimas microsossomais no fígado, como rifampicina, rifabutina, barbitúricos, antiepilépticos (como carbamazepina, fenitoína e topiramato), griseofulvina, barbexaclona, primidona, modafinil, alguns inibidores da protease (por exemplo, ritonavir) e erva de São João.
- alguns antibióticos (por exemplo, ampicilina, tetraciclina) em algumas mulheres, possivelmente devido à redução da circulação entero-hepática pelos estrogênios.

Com o tratamento concomitante a curto prazo com esses medicamentos/substâncias ativas e o **Belara**[®], métodos contraceptivos mecânicos adicionais devem ser usados durante o tratamento e os primeiros sete dias seguintes. Com substâncias ativas que reduzem a concentração sérica do etinilestradiol por induzirem as enzimas microsossomais hepáticas, métodos contraceptivos mecânicos adicionais devem ser usados até 28 dias após o término do tratamento.

Se a administração concomitante do medicamento durar mais do que o fim dos comprimidos da cartela de COC, a próxima cartela de COC deve ser iniciada sem o intervalo usual sem medicamento.

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%)

CONFIDENCIAL

- 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

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

As exigências de insulina ou hipoglicemiantes orais podem ser alteradas devido aos efeitos sobre a tolerância à glicose.

Isso também pode se aplicar a medicamentos tomados recentemente.

A bula de outros medicamentos prescritos deve ser verificada para possíveis interações com o **Belara**[®].

Interação com exames laboratoriais

Durante a administração de COCs, os resultados de alguns exames laboratoriais podem ser afetados, incluindo provas da função hepática, adrenal e tireoideana, níveis plasmáticos das proteínas carreadoras (por exemplo, SHBG, lipoproteínas), parâmetros do metabolismo de carboidrato, coagulação e fibrinólise. A natureza e a extensão são parcialmente dependentes da natureza e da dose dos hormônios utilizados.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos de **Belara**[®] devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Este medicamento tem validade de 36 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.

Aspecto físico

Comprimidos revestidos circulares, biconvexos, de coloração rosa-pálido.

CONFIDENCIAL

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

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 dos comprimidos revestidos

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 de **Belara**[®], 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, aberto 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 2^o - 5^o 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.

CONFIDENCIAL

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 **Belara**[®].

Troca de outro contraceptivo hormonal para Belara[®]

- Troca de outro contraceptivo hormonal combinado:

A mulher deve começar a tomar **Belara**[®] 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 **Belara**[®] 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 de **Belara**[®] 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 de **Belara**[®] pode ser iniciada imediatamente. Nesse caso, não são necessários métodos contraceptivos adicionais.

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.

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 **Belara**[®] não deve ser tomado por mulheres lactantes.

Após a descontinuação do Belara[®]

CONFIDENCIAL

Após a descontinuação do **Belara**[®], o ciclo atual pode ser prolongado em cerca de uma semana.

Administração irregular do medicamento

Se uma usuária esquecer 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.

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 **Belara**[®] 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 **Belara**[®] deve ser mantida.

CONFIDENCIAL

Como atrasar um sangramento de privação

Para atrasar uma menstruação, a mulher deve continuar com outra cartela do **Belara**[®] 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 do **Belara**[®] 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).

REAÇÕES ADVERSAS

a) Os estudos clínicos com o **Belara**[®] 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 do **Belara**[®].

b) Os seguintes efeitos colaterais foram relatados após a administração do **Belara**[®] em um estudo clínico com 1.629 mulheres.

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 vasculares: aumento da pressão sanguínea.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: fadiga, edema, aumento de peso.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):

Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade ao medicamento, incluindo reações cutâneas alérgicas

Distúrbios psiquiátricos: diminuição da libido.

Distúrbios gastrintestinais: dor abdominal, distensão abdominal, diarreia

Distúrbios cutâneos e subcutâneos: distúrbios da pigmentação, 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, fibroadenoma da mama, candidíase vaginal.

Distúrbios do metabolismo e nutrição: alterações nos lipídios sanguíneos, incluindo hipertrigliceridemia.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/100$):

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 cardiovascular, veia varicosa, trombose venosa;

Distúrbios cutâneos e subcutâneos: urticária, eczema, eritema, prurido, psoríase agravada, hipertricose;

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: aumento das mamas, vulvovaginite, menorragia, síndrome pré-menstrual.

Reação muito rara ($< 1/10.000$):

Distúrbios cutâneos e subcutâneos: eritema nodoso.

c) Também foram relatados os seguintes efeitos adversos com a administração de contraceptivos orais combinados incluindo 0,030 mg de etinilestradiol e 2 mg de acetato de clormadinona:

CONFIDENCIAL

- Sabe-se que a administração de contraceptivos orais combinados está associada a aumento do risco de tromboembolismo venoso e arterial (por exemplo, trombose venosa, embolia pulmonar, AVC, infarto do miocárdio). Esse risco também pode ser aumentado por outros fatores.
- 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).

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

SUPERDOSE

Sintomas

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

Tratamento

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

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.1236.3374

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Fabricado por:

Grünenthal GmbH

Zweifaller Strasse, 112

CONFIDENCIAL

Stolberg, Alemanha

Embalado (emb. primária) e licenciado por:

Grünenthal GmbH

Zieglerstrasse 6, 52078

Aachen, Alemanha

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos - SP

CNPJ. 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira.

® Marca Registrada

SAC 0800.7011851

www.janssen-cilag.com.br

Venda sob Prescrição Médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/06/2011.



CONFIDENCIAL