ou aumentar as concentrações séricas de etinilestradiol. Concentrações séricas mais baixas de etinilestradiol podem causar maior incidência de sangramento de escape e irregularidades menstruais e, possivelmente, podem reduzir a eficácia do contraceptivo oral combinado. Durante o uso concomitante de produtos com etinilestradiol e substâncias que podem diminuir as concentrações séricas de etinilestradiol, recomenda-se que um método anticoncepcional não-hormonal (como preservativo e espermicida) seja utilizado além da ingestão regular de **CICLOFEMME**. No caso de uso prolongado dessas substâncias, os contraceptivos orais combinados não devem ser considerados os contraceptivos primários. Após a descontinuação das substâncias que podem diminuir as concentrações séricas de etinilestradiol, recomenda-se o uso de um método anticoncepcional não-hormonal por, no mínimo, 7 dias. Aconselha-se o uso prolongado do método alternativo após a descontinuação das substâncias que resultaram na indução das enzimas microssomais hepáticas, levando a uma diminuição das concentrações séricas de etinilestradiol. Às vezes, pode levar várias semanas até a indução enzimática desaparecer completamente, dependendo da dose, duração do uso e taxa de eliminação da substância indutora.

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

- Qualquer substância que reduza o tempo do trânsito gastrintestinal e, portanto, a absorção do etinilestradiol.
- Substâncias indutoras das enzimas microssomais hepáticas, como rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, griseofulvina, topiramato, alguns inibidores de protease, modafinil.
- *Hypericum perforatum*, também conhecido como erva de São João e ritonavir (possivelmente por indução das enzimas microssomais hepáticas).
- Alguns antibióticos (por exemplo, ampicilina e outras penicilinas, tetraciclinas), por diminuição da circulação êntero-hepática de estrogênios.

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

- Atorvastatina.
- Inibidores competitivos de sulfatações na parede gastrintestinal, como o ácido ascórbico (vitamina C) e o paracetamol (acetaminofeno).
- Substâncias que inibem as isoenzimas 3A4 do citocromo P450, como indinavir, fluconazol e troleandomicina (embora o indinavir seja um inibidor da isoenzima 3A4 do citocromo P450, demonstrou-se que esse tratamento diminui as concentrações séricas de etinilestradiol).

A troleandomicina pode aumentar o risco de colestase intra-hepática durante a administração concomitante com contraceptivos orais combinados. O etinilestradiol pode interferir no metabolismo de outras drogas por inibição das enzimas microssomais hepáticas ou indução da conjugação hepática da droga, sobretudo a glicuronização. Consequentemente, as concentrações plasmáticas e teciduais podem aumentar (por exemplo, ciclosporina, teofilina, corticosteroides) ou diminuir (por exemplo, lamotrigina). Em pacientes tratados com a flunarizina, relatou-se que o uso de contraceptivos orais aumenta o risco de galactorreia. As bulas dos medicamentos concomitantes devem ser consultadas para identificar possíveis interações.

Possíveis alterações fisiológicas no resultado de exames laboratoriais: o uso de contraceptivos orais combinados pode causar algumas alterações fisiológicas as quais podem refletir nos resultados de alguns exames laboratoriais incluindo: parâmetros bioquímicos da função hepática (incluindo a diminuição da bilirrubina e da fosfatase alcalina), função tireoidiana (aumento dos níveis totais de T3 e T4 devido ao aumento da TBG, diminuição da captação de T3 livre), função adrenal (aumento do cortisol plasmático, aumento da globulina de ligação a cortisol, diminuição do sulfato de desidroepiadrosterona), função renal (aumento da creatinina plasmática e depuração da creatinina); níveis plasmáticos de proteína (carreadoras), como globulina de ligação a corticosteroide e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos; parâmetros de coagulação e fibrinólise; diminuição dos níveis séricos de folato.

REAÇÕES ADVERSAS

O uso de contraceptivos orais combinados tem sido associado a: maior risco de eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, trombose venosa e embolia pulmonar; maior risco de neoplasia cervical intra-epitelial e câncer cervical; maior risco de câncer de mama. Outras reações adversas são:

- *Muito comum:* cefaleia, incluindo enxaqueca; sangramento de escape/*spotting*.
- *Comuns:* vaginite, incluindo candidíase; alterações de humor, incluindo depressão; alterações de libido; nervosismo; tontura; náuseas, vômitos, dor abdominal; acne; dor, sensibilidade, aumento, secreção das mamas; dismenorreia; alteração do fluxo menstrual, alteração da secreção e ectrópio cervical; amenorreia; retenção hídrica/edema; alterações de peso (ganho ou perda).
- *Incomum:* alteração de apetite (aumento ou diminuição); cólicas abdominais, distensão; erupções cutâneas, cloasma (melasma), que pode persistir; hirsutismo; alopecia; aumento da pressão arterial; alterações nos níveis séricos de lipídios, incluindo hipertrigliceridemia (pode haver diminuição dos níveis séricos de folato com o tratamento com contraceptivo oral combinado, o que pode ser clinicamente significativo se a mulher engravidar logo após descontinuar os contraceptivos orais combinados).
- *Raro:* reações anafiláticas, incluindo casos muito raros de urticária, angioedema e reações graves com sintomas respiratórios e circulatórios; intolerância a glicose; intolerância a lentes de contato; icterícia colestática; eritema nodoso.
- *Muito raro:* adenomas hepáticos, carcinomas hepatocelulares; exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico; exacerbação da porfiria; exacerbação da coreia; neurite óptica (pode resultar em perda parcial ou total da visão); trombose vascular retiniana; piora das veias varicosas; pancreatite, adenomas hepáticos, carcinomas hepatocelulares; doença biliar, incluindo cálculos biliares (os contraceptivos orais combinados podem piorar doenças biliares preexistentes e podem acelerar o desenvolvimento dessa doença em mulheres anteriormente assintomáticas); eritema multiforme; síndrome urêmica hemolítica.

POSOLOGIA

Uma drágea ao dia, de preferência após o café da manhã ou o jantar, iniciando o tratamento no primeiro dia do ciclo (primeiro dia de sangramento=primeiro dia do ciclo). Nos ciclos subsequentes, deverá ser observado um intervalo de 7 dias entre a última drágea do ciclo e a primeira drágea do ciclo que se inicia. As drágeas devem ser ingeridas com pequena quantidade de líquido, sem mastigar. Após 2-3 dias de a última drágea ter sido tomada, inicia-se, em geral, hemorragia por supressão que pode não cessar antes do início da embalagem seguinte.

SUPERDOSAGEM

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

PACIENTES IDOSAS

CICLOFEMME não é indicado para pacientes idosas.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

NÚMERO DO LOTE, DATA DE FABRICAÇÃO E PRAZO DE VALIDADE: VIDE CARTUCHO.

Reg. MS: 1.7794.0002
Farm. Resp.: Dra. Eliane de Lima Lenza
CRF/GO: 2992

MABRA Farmacêutica Ltda.
Rod. BR 153, Km 5,5, Bloco 'A' – Jardim Guanabara
CEP: 74675-090 – Goiânia / GO
CNPJ: 09.545.589/0001-88 – Indústria Brasileira

PAPEL RECICLÁVEL

4000762/R0

SAC 0800 7071212 www.mabra.com.br

Ciclofemme

levonorgestrel - DCB: 05279
etinilestradiol - DCB: 03699

Mabra

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

CICLOFEMME - Embalagem contendo 1 ou 50 blísteres com 21 drágeas.

USO ORAL ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada drágea de **CICLOFEMME** contém:
levonorgestrel ..... 0,15 mg
etinilestradiol ..... 0,03 mg
Excipientes q.s.p. ..... 1 drágea
(amido, cera de carnaúba, corante óxido de ferro amarelo, croscarmelose sódica, dióxido de titânio, estearato de magnésio, glicerol, lactose, macrogol, povidona, sacarose, cloreto de metileno, álcool etílico, carbonato de cálcio, água purificada e talco).

INFORMAÇÕES À PACIENTE

CICLOFEMME é indicado na prevenção da gravidez e no controle de irregularidades menstruais. Embora os contraceptivos sejam altamente eficazes, há casos de gravidez em mulheres que os utilizam.

CICLOFEMME deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e da umidade.

CICLOFEMME possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação. **Não use o medicamento se o prazo de validade estiver vencido.**

Informe imediatamente ao seu médico se houver suspeita de gravidez durante o uso do medicamento ou logo após o término do tratamento.

Em mulheres com suspeita de gravidez, o tratamento só deve ser iniciado depois de afastada esta possibilidade. **CICLOFEMME** não deve ser usado por mulheres grávidas, com suspeita de gravidez ou que estejam amamentando.

Este medicamento causa malformação do bebê durante a gravidez.

Siga rigorosamente o procedimento indicado, pois o não cumprimento pode ocasionar falha na obtenção dos resultados.

Durante tratamento prolongado, consulte o seu médico em intervalos regulares, a cada seis meses aproximadamente, para submeter-se a exames de controle.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, a dose e a duração do tratamento.

Como começar a tomar CICLOFEMME: Aguardar a próxima menstruação. Começar o tratamento no 1º dia do ciclo menstrual, observando-se que o 1º dia do ciclo corresponde ao 1º dia de sangramento menstrual. Para um controle mais adequado, ao retirar a primeira drágea, verifique se esta corresponde ao dia da semana impresso na embalagem. Ingerir a drágea com pequena quantidade de líquido, sem mastigar, de preferência após o café da manhã ou após o jantar. Ao escolher o horário, é importante respeitá-lo sempre. Tome 1 drágea diariamente, seguindo as setas indicativas na embalagem, até o término da cartela. Ocorrendo dúvidas quanto a ingestão da drágea do dia, verifique a sequencia indicada no estojo-calendário.

Depois de terminadas as 21 drágeas, segue-se uma pausa de 7 dias, durante a qual deverá ocorrer sangramento semelhante ao menstrual cerca de 2 a 4 dias após a ingestão da última drágea. Caso isto não ocorra, consulte o seu médico antes de começar a próxima cartela.

Após este intervalo, iniciar uma nova cartela independentemente de o sangramento ter cessado ou não.

O esquema, portanto, consiste de 3 semanas de tratamento e uma semana de descanso e cada cartela seguinte é iniciada sempre no mesmo dia da semana que a anterior.

Quanto a passar a usar CICLOFEMME no lugar de outro contraceptivo oral: Começar a tomar **CICLOFEMME** de preferência no dia seguinte à última drágea do contraceptivo anterior ou, no máximo, no dia seguinte ao intervalo habitual sem drágeas.

Quanto a passar a usar CICLOFEMME no lugar de outro contraceptivo (mini-pílula, injetável, implante): Interrompa a mini-pílula a qualquer dia e comece a tomar **CICLOFEMME** no dia seguinte. No caso de remoção do implante, tomar o **CICLOFEMME** no dia da remoção ou, no caso de contraceptivo injetável, esperar o dia programado para a próxima injeção. Em todas essas situações, a paciente deve ser orientada a utilizar outro método não-hormonal de contracepção durante os primeiros 7 dias de administração das drágeas.

Após aborto no primeiro trimestre: Começar a tomar **CICLOFEMME** imediatamente. Não são necessários outros métodos contraceptivos.

Após parto ou aborto no segundo trimestre: Como o pós-parto imediato está associado a aumento do risco de tromboembolismo, o tratamento com contraceptivos orais combinados não deve começar antes do 28º dia após o parto em mães não-lactentes ou após o aborto no segundo trimestre. A paciente deve ser orientada a utilizar outro método não-hormonal de contracepção durante os primeiros 7 dias da administração das drágeas. Entretanto, se já tiver ocorrido relação sexual, a possibilidade de gravidez antes do início da utilização do contraceptivo oral deve ser descartada ou deve-se esperar pelo primeiro período menstrual espontâneo.

Em caso de esquecimento de uma drágea:

- Se o atraso for menor que 12 horas, ingerir a drágea tão logo se lembre e as seguintes no horário habitual.
- Se houver transcorrido mais de 12 horas ou se tiver esquecido mais de uma drágea, a proteção contraceptiva pode estar reduzida neste ciclo. A última drágea esquecida deve ser tomada tão logo se lembre, mesmo que isso signifique tomar 2 drágeas num único dia. As drágeas seguintes devem ser ingeridas no horário habitual. Adicionalmente deve ser empregado meio contraceptivo não-hormonal nos próximos 7 dias. Se esses 7 dias ultrapassarem a última drágea na embalagem em uso, a próxima cartela deve ser iniciada tão logo a anterior tenha acabado; não deve haver intervalo entre as cartelas. Isto previne um intervalo prolongado entre as drágeas ingeridas que pode aumentar o risco de ocorrer ovulação. É improvável que ocorra hemorragia por supressão até o final da segunda embalagem, mas a paciente pode apresentar *spotting* ou sangramento de escape nos dias em que estiver ingerindo as drágeas. Se a paciente não tiver hemorragia por supressão no término da segunda embalagem, a possibilidade de gravidez deve ser descartada antes de iniciar a próxima cartela.

Orientação em caso de vômito: No caso de vômito no período de 4 horas após a ingestão da drágea, a absorção pode não ser completa. Neste caso, as drágeas seguintes devem ser ingeridas no horário habitual. Adicionalmente deve ser empregado meio contraceptivo não-hormonal até o final da embalagem.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis tais como: dor de cabeça, inchaço, náuseas, vômitos, dores abdominais, alterações de peso (aumento ou diminuição), alterações de humor incluindo depressão, nervosismo, tontura, alterações do interesse sexual, acne, intolerância a lentes de contato, vaginite, alterações do fluxo menstrual, dor, sensibilidade, aumento e secreção das mamas. Consulte o seu médico sempre que aparecerem sintomas não-habituais.

Alguns medicamentos podem reduzir a eficácia dos contraceptivos orais quando tomados ao mesmo tempo.

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

CICLOFEMME não deve ser utilizado por mulheres que apresentem qualquer uma das seguintes condições: trombose venosa profunda (história anterior ou atual); tromboembolismo (história

anterior ou atual); doença vascular cerebral ou coronariana arterial; valvulopatias trombogênicas; distúrbios trombogênicos; trombofilias hereditárias ou adquiridas; cefaleia com sintomas neurológicos focais, tais como: aura; diabetes com envolvimento vascular; hipertensão não-controlada; carcinoma da mama conhecido ou suspeito ou outra neoplasia estrogênio-dependente conhecida ou suspeita; adenomas ou carcinomas hepáticos, ou doença hepática ativa, desde que a função hepática não tenha retornado ao normal; sangramento vaginal de etiologia a esclarecer; gravidez confirmada ou suspeita; hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de **CICLOFEMME**.

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

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CICLOFEMME é um contraceptivo oral que combina o componente estrogênico etinilestradiol e o componente progestagênico levonorgestrel.

Farmacologia Clínica

Os contraceptivos orais combinados agem por supressão das gonadotrofinas. Embora o mecanismo primário dessa ação seja a inibição da ovulação, outras alterações incluem mudanças no muco cervical (que aumenta a dificuldade de entrada do esperma no útero) e no endométrio (que reduz a probabilidade de implantação).

Quando corretamente e constantemente ingeridos, a taxa provável de falha dos contraceptivos orais combinados é de 0,1% por ano, entretanto, a taxa de falha durante uso típico é de 5% por ano para todos os tipos de contraceptivos orais. A eficácia da maioria dos métodos de contracepção depende da precisão com que eles são usados. A falha do método é mais comum se as drágeas de contraceptivos orais combinados são esquecidas.

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

Efeito sobre a menstruação: melhora da regularidade do ciclo menstrual; diminuição da perda de sangue e da incidência de anemia ferropriva; diminuição da incidência de dismenorreia.

Efeitos relacionados à inibição da ovulação: diminuição da incidência de cistos ovarianos funcionais; diminuição da incidência de gravidez ectópica.

Outros benefícios não-contraceptivos: diminuição da incidência de fibroadenomas e de doença fibrocística da mama; diminuição da incidência de doença inflamatória pélvica aguda; diminuição da incidência de câncer endometrial; diminuição da incidência de câncer de ovário; diminuição da gravidade de acne.

Farmacocinética

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

INDICAÇÕES

CICLOFEMME está indicado como contraceptivo oral e para o controle de irregularidades menstruais. Embora tendo eficácia bem estabelecida, há casos de gravidez em mulheres utilizando contraceptivos orais.

CONTRAINDICAÇÕES

Os contraceptivos orais combinados não devem ser utilizados por mulheres que apresentem qualquer uma das seguintes condições: trombose venosa profunda (história anterior ou atual), tromboembolismo (história anterior ou atual), doença vascular cerebral ou coronariana arterial, valvulopatias trombogênicas, distúrbios trombogênicos, trombofilias hereditárias ou adquiridas, cefaleia com sintomas neurológicos focais, tais como aura, diabetes com envolvimento vascular, hipertensão não-controlada, carcinoma da mama conhecido ou suspeito ou outra neoplasia estrogênio-dependente conhecida ou suspeita, adenomas ou carcinomas hepáticos, ou doença hepática ativa, desde que a função hepática não tenha retornado ao normal, sangramento vaginal de etiologia a esclarecer, gravidez confirmada ou suspeita, hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de **CICLOFEMME**.

PRECAUÇÕES

Exame físico e acompanhamento: Deve-se obter histórico médico completo, pessoal e familiar, e realizar exame físico, incluindo determinação da pressão arterial, antes do início do uso de contraceptivos orais combinados. Esses exames clínicos devem ser repetidos periodicamente durante o uso de contraceptivos orais combinados.

Efeitos sobre carboidratos e lipídios: Relatou-se intolerância à glicose em usuárias de contraceptivos orais combinados. Por isso, pacientes com intolerância à glicose ou *diabetes mellitus* devem ser acompanhadas criteriosamente enquanto estiverem recebendo contraceptivos orais combinados. Uma pequena parcela das usuárias de contraceptivos orais combinados pode apresentar alterações lipídicas adversas. Métodos contraceptivos não-hormonais devem ser considerados em mulheres com deslipidemias não-controladas. Hipertrigliceridemia persistente pode ocorrer em uma pequena parcela das usuárias de contraceptivos orais combinados. Elevações de triglicérides plasmáticos podem resultar em pancreatite e outras complicações. Relatou-se aumento dos níveis séricos de lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) com o uso de estrogênios, enquanto que com progestagênios relatou-se diminuição dos níveis. Alguns progestagênios podem aumentar os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e tornar o controle das hiperlipidemias mais difícil. O efeito resultante de um contraceptivo oral combinado depende do equilíbrio atingido entre as doses de estrogênio e progestagênio e da natureza e quantidade absoluta dos progestagênios utilizados no contraceptivo. A dose dos dois hormônios deve ser levada em consideração na escolha de um contraceptivo oral combinado. Mulheres em tratamento para hiperlipidemias devem ser rigorosamente monitorizadas se optarem pelo uso de contraceptivos orais combinados.

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

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

Outras: As pacientes devem ser informadas que este produto não protege contra infecção por HIV (AIDS) ou outras doenças sexualmente transmissíveis. Diarreia e/ou vômitos podem reduzir a absorção do hormônio, resultando na diminuição das concentrações séricas.

Gravidez: Estudos epidemiológicos abrangentes não revelaram aumento do risco de defeitos congênitos em crianças de mulheres que utilizaram contraceptivos orais combinados antes da gravidez. Os estudos não sugerem efeito teratogênico, especialmente no que diz respeito a anomalias cardíacas e defeitos de redução dos membros, quando os contraceptivos orais combinados são tomados inadvertidamente durante o início da gravidez.

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

ADVERTÊNCIAS

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

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

O uso de contraceptivos orais combinados está associado a aumento do risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos e arteriais. A redução da exposição a estrogênios e progestagênios está em conformidade com os bons princípios da terapêutica. Para qualquer combinação específica de estrogênio/progestagênio, a posologia prescrita deve ser a que contenha a menor quantidade de estrogênio e progestagênio compatível com um baixo índice de falhas e com as necessidades individuais de cada paciente. A introdução do tratamento com contraceptivos orais combinados em novas usuárias deve ser feita com formulações com menos de 50µg de estrogênio.

O uso de contraceptivos orais combinados aumenta o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos. Entre os eventos relatados estão trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Usuárias de qualquer contraceptivo oral combinado apresentam risco aumentado de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos em comparação a não-usuárias. O aumento do risco é maior durante o primeiro ano em que uma mulher usa um contraceptivo oral combinado. Esse risco aumentado é menor do que o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos associado a gravidez, estimado em 60 casos por 100.000 mulheres-ano. O tromboembolismo venoso é fatal em 1 a 2% dos casos. O risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos é ainda maior em mulheres com condições predisponentes para tromboembolismo e trombose venosos. Deve-se ter cuidado ao prescrever contraceptivos orais combinados nesses casos. A seguir, exemplos de condições predisponentes para tromboembolismo e trombose venosos: obesidade, cirurgia ou trauma com maior risco de trombose, parto recente ou aborto no segundo trimestre, imobilização prolongada e idade avançada. Outros fatores de risco, que representam contraindicações para o uso de contraceptivos orais combinados estão apresentados no item Contraindicações. Relatou-se aumento de 2 a 4 vezes do risco relativo de complicações tromboembólicas pós-operatórias com o uso de contraceptivos orais combinados. O risco relativo de trombose venosa em mulheres predispostas é 2 vezes maior do que nas que não apresentam essas condições. Se possível, os contraceptivos orais combinados devem ser descontinuados nas 4 semanas anteriores e nas 2 semanas posteriores a cirurgia eletiva associada a aumento do risco de trombose e durante imobilização prolongada. Como o pós-parto imediato está associado a aumento do risco de tromboembolismo, o tratamento com contraceptivos orais combinados não deve começar antes do 28° dia após o parto ou aborto no segundo trimestre.

O uso de contraceptivos orais combinados aumenta o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais. Entre os eventos relatados estão infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (AVC isquêmicos e hemorrágicos, ataque isquêmico transitório). O risco de eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais é ainda maior em mulheres com fatores de risco subjacentes. Deve-se ter cuidado ao prescrever contraceptivos orais combinados para mulheres com fatores de risco para eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais. A seguir, exemplos de fatores de risco para eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais: fumo, hipertensão, hiperlipidemias, obesidade, idade avançada. O risco de acidente vascular cerebral pode ser maior em usuárias de contraceptivo oral combinado que sofrem de enxaqueca (particularmente enxaqueca com aura). Outros fatores de risco, que representam contraindicações para o uso de contraceptivos orais combinados estão apresentados no item Contraindicações.

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

Relatou-se aumento da pressão arterial em mulheres em tratamento com contraceptivos orais combinados. Em mulheres com hipertensão, histórico de hipertensão ou doenças relacionas à hipertensão (incluindo algumas doenças renais), pode ser preferível utilizar outro método contraceptivo. Se pacientes hipertensas escolherem o tratamento com contraceptivos orais combinados, devem ser monitoradas rigorosamente e, se ocorrer aumento significativo da pressão arterial, deve-se interromper o uso do contraceptivo oral combinado. Na maioria das pacientes, a pressão arterial volta ao valor basal com a interrupção da administração do contraceptivo oral combinado e, aparentemente, não há diferença na ocorrência de hipertensão entre mulheres que já usaram e as que nunca tomaram contraceptivos orais combinados. O uso de contraceptivo oral combinado é contraindicado em mulheres com hipertensão não-controlada.

Alguns estudos sugerem que o uso de contraceptivo oral combinado pode estar associado a aumento do risco de neoplasia cervical intraepitelial ou câncer cervical invasivo em algumas populações de mulheres. No entanto, ainda há controvérsia sobre o grau em que essas descobertas podem estar relacionadas a diferenças de comportamento sexual e outros fatores. Nos casos de sangramento genital anormal não-diagnosticado, estão indicadas medidas diagnósticas adequadas. Uma metanálise de 54 estudos epidemiológicos relatou que o risco relativo (RR=1,24) de diagnóstico de câncer de mama é ligeiramente maior em mulheres que utilizam contraceptivos orais combinados do que nas que nunca utilizaram. O aumento do risco desaparece gradualmente no transcorrer de 10 anos após a interrupção do uso de contraceptivos orais combinados. Esses estudos não fornecem evidências de relação casual. O padrão observado de aumento do risco de diagnóstico de câncer de mama pode ser consequência da detecção mais precoce desse câncer em usuárias de contraceptivos orais combinados (devido a monitorização clínica mais regular), dos efeitos biológicos dos contraceptivos orais combinados ou da combinação de ambos. Como o câncer de mama é raro em mulheres com menos de 40 anos, o número excedente de diagnósticos de câncer de mama em usuárias de contraceptivos orais combinados atuais e recentes é pequeno em relação ao risco de câncer de mama ao longo da vida. O câncer de mama diagnosticado em mulheres que já utilizaram contraceptivos orais combinados tende a ser menos avançado clinicamente que o diagnosticado em mulheres que nunca os utilizaram.

Os adenomas hepáticos, em casos muito raros, e o carcinoma hepatocelular, em casos extremamente raros, estão associados ao uso de contraceptivo oral combinado. Aparentemente, o risco aumenta com o tempo de uso do contraceptivo oral combinado. A ruptura dos adenomas hepáticos pode causar morte por hemorragia intra-abdominal. Mulheres com história de colestase relacionada a contraceptivo oral combinado ou as com colestase durante a gravidez são mais propensas a apresentar essa condição com o uso de contraceptivo oral combinado. Se essas pacientes recobrem um contraceptivo oral combinado, devem ser rigorosamente monitorizadas e, se a condição reaparecer, o tratamento com contraceptivo oral combinado deve ser interrompido.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações entre etinilestradiol e outras substâncias podem diminuir