



SELO



mínima

gestodeno
etinilestradiol

Medley

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos Revestidos. Cartucho contendo 1 ou 3 blister(s) com 28 comprimidos (24 comprimidos amarelos ativos e 4 comprimidos marrons inertes).
USO ADULTO - USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido amarelo contém:

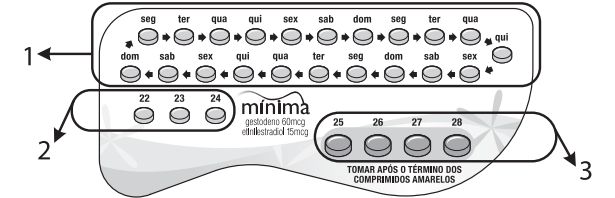
gestodeno	0,060 mg
etinilestradiol	0,015 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido (celulose microcristalina, óxido de ferro amarelo, dióxido de silício, edetato dissódico di-hidratado, estearato de magnésio, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol, polissorbitato 80, dióxido de titânio, talco).
Cada comprimido revestido marrom (inerte) contém:

excipientes q.s.p.	1 comprimido revestido (celulose microcristalina, citrato de trietil, copovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, fumarato ferroso, amido glicolato de sódio, polímero do ácido metacrilico e acrilato de etila, talco, corante laca amarelo quinolina, corante laca azul indigotina, corante laca vermelho 40, dióxido de titânio, hidróxido de sódio, macrogol, simeticona, polissorbitato 80).
--------------------	--

INFORMAÇÕES À PACIENTE

- Ação esperada do medicamento:** MÍNIMA é indicado na prevenção da gravidez. Embora tendo eficácia bem estabelecida, há casos de gravidez em mulheres utilizando contraceptivos orais.
- Cuidados de armazenamento:** Conservar o medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade.
- Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido.
- Gravidez e lactação:** Informe seu médico a ocorrência de gravidez durante o tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se está amamentando. Você não deve tomar MÍNIMA se estiver grávida ou com suspeita de gravidez e se estiver amamentando.
- Cuidados de administração:** siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
- Composição de MÍNIMA:** MÍNIMA contém 28 comprimidos, sendo 24 de cor amarela contendo hormônios e 4 comprimidos de cor marrom. Os 4 últimos comprimidos (correspondentes aos 25º, 26º, 27º e 28º dias) são inertes e deverão ser ingeridos com a finalidade de estabelecer o uso contínuo de MÍNIMA, podendo prevenir a perda de hábito diário (esquecimento) em usar tratamento anticoncepcional.
- Como tomar MÍNIMA:** Inicie o tratamento com MÍNIMA no primeiro dia do sangramento menstrual. Tomar o comprimido marcado com o dia correspondente da semana. Por exemplo, se seu ciclo começar numa segunda-feira, tomar o comprimido marcado com "SEG". Seguindo a direção das setas, tomar um comprimido por dia, sempre no mesmo horário, até acabarem todos os comprimidos indicados com os dias da semana. Depois, passe para os comprimidos marcados com números (em ordem crescente do 22 ao 28) até acabar a cartela. A menstruação deverá ocorrer durante a ingestão dos comprimidos de cor marrom. A cartela seguinte deve ser iniciada logo após o término da anterior, mesmo que haja sangramento vaginal.
- Orientação visual de como tomar MÍNIMA:**



1. Inicie a cartela com os comprimidos indicados pelos dias da semana (dom, seg, ter, qua, qui, sex, sab). Siga a orientação das setas até completar todos os comprimidos sinalizados com os dias da semana (primeiros 21 dias).
2. Em seguida, passe para os comprimidos marcados com os números 22, 23 e 24.
3. Os últimos comprimidos a serem tomados serão SEMPRE os de cor MARROM (comprimidos numerados 25, 26, 27 e 28).

- Orientações do porta-blisters:** No porta-blisters há um quadro com os dias da semana. Assinale o dia da semana correspondente ao dia em que foi iniciado o uso de MÍNIMA. Este também será o dia da semana para o início das demais cartelas, assim como o dia da tomada do comprimido marcado com o número 22. Este procedimento auxiliará a verificar se os comprimidos estão sendo tomados na sequência e dias corretos da semana.
- Como começar a tomar MÍNIMA:**
- Sem uso anterior de contraceptivo hormonal (no mês anterior):** o primeiro comprimido **amarelo** deve ser tomado no 1º dia do ciclo natural (ou seja, o primeiro dia de sangramento menstrual). Pode-se iniciar o tratamento entre o 2º e o 7º dia, mas recomenda-se a utilização de método contraceptivo não-hormonal (como preservativo e espermicida) nos primeiros 7 dias de administração dos comprimidos.
- Quando se passa a usar MÍNIMA no lugar de outro contraceptivo oral:** deve-se começar a tomar MÍNIMA de preferência no dia seguinte ao último comprimido ativo do contraceptivo oral combinado anterior ter sido ingerido ou, no máximo, no dia seguinte ao intervalo habitual sem comprimidos ou com o comprimido inerte do contraceptivo oral combinado anterior.
- Quando se passa a usar MÍNIMA no lugar de outro método com apenas progestogênio (mini-pílulas, injetável, implante):** pode-se interromper a mini-pílula em qualquer dia e deve-se começar a tomar MÍNIMA no dia seguinte. Deve-se tomar MÍNIMA no dia da remoção do implante ou, no caso de utilização de contraceptivo injetável, deve-se 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 o primeiro mês de administração dos comprimidos.
- Após aborto no primeiro trimestre:** pode-se começar a tomar MÍNIMA 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-lactantes ou após aborto no segundo trimestre. Deve-se orientar a paciente a utilizar outro método não-hormonal de contracepção durante os 7 primeiros dias de administração dos comprimidos. Entretanto, se já tiver ocorrido relação sexual, a possibilidade de gravidez antes do início da utilização do contraceptivo oral combinado deve ser descartada ou deve-se esperar pelo primeiro período menstrual espontâneo (ver **PRECAUÇÕES—GRAVIDEZ E ADVERTÊNCIA—TROMBOEMBOLISMO E TROMBOSE ARTERIAL E VENOSA**).
- Conduta para quando a paciente esquecer de tomar o medicamento:** A eficácia contraceptiva pode ser reduzida se a paciente esquecer de tomar algum comprimido **amarelo** de MÍNIMA e, particularmente, se o esquecimento aumentar o intervalo sem comprimidos. Recomenda-se consultar seu médico.
- Se a paciente esquecer de tomar um comprimido **amarelo** de MÍNIMA, mas o atraso for menor que 12 horas, deve-se ingerir-lo tão logo se lembre. Os comprimidos seguintes devem ser tomados no horário habitual.
- Se a paciente esquecer de tomar um comprimido **amarelo** de MÍNIMA e o atraso for maior que 12 horas ou se tiverem sido esquecidos mais de um comprimido, a proteção contraceptiva pode ser menor. O último comprimido esquecido deve ser tomado tão logo se lembre, mesmo que isso signifique tomar 2 comprimidos num único dia. Os comprimidos seguintes devem ser ingeridos no horário habitual. Adicionalmente, um método contraceptivo não-hormonal deve ser usado nos próximos 7 dias.
- Se esses 7 dias ultrapassarem o último comprimido na embalagem em uso, a próxima embalagem deve ser iniciada tão logo a anterior tenha acabado; não deve haver intervalo entre as embalagens (o uso deve ser contínuo, sem interrupção). Isto previne um intervalo prolongado entre os comprimidos ingeridos 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" (sangramento de escape nos dias em que estiver ingerido os comprimidos). Se a paciente não tiver hemorragia por supressão no término da segunda embalagem, a possibilidade de gravidez deve ser avaliada antes de iniciar a próxima embalagem.
- Orientação em caso de vômitos:** No caso de vômito no período de 4 horas após a ingestão do comprimido, a absorção pode não ser completa. Neste caso, os comprimidos seguintes devem ser ingeridos no horário habitual. Adicionalmente, um método contraceptivo não-hormonal deve ser usado até o final da embalagem. Se a paciente não quiser modificar seu esquema usual de administração dos comprimidos, deverá tomar o(s) comprimido(s) de MÍNIMA de uma embalagem reserva.
- Proteção Contraceptiva Adicional:** Quando for necessária a utilização de proteção contraceptiva adicional, utilize métodos contraceptivos de barreira (por exemplo: diafragma ou preservativo masculino). Não utilize os métodos da tabelinha ou da temperatura como proteção contraceptiva adicional, pois os contraceptivos orais modificam as alterações menstruais cíclicas, tais como variações de temperatura e do muco cervical.
- Interrupção do tratamento:** não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
- Reações adversas:** informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: dor de cabeça, inchaço, náuseas, vômitos, dores abdominais, alterações de peso (aumento ou diminuição), depressão, nervosismo, tontura, alterações do interesse sexual, acne, vaginite, intolerância a lentes de contato, alterações do fluxo menstrual, sensibilidade, aumento e

01



0135



secreção das mamas.
Se persistirem ou tornarem-se muito incômodas, consulte seu médico.
* **TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**
* **Ingestão com outras substâncias:** alguns medicamentos podem reduzir a eficácia dos contraceptivos orais quando tomados ao mesmo tempo.
* Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento anticoncepcional.
* **Contraindicações e Precauções:** MÍNIMA não deve ser utilizado por mulheres que apresentem as seguintes condições: trombose venosa profunda (história anterior ou atual), tromboembolismo (história anterior ou atual), doença vascular cerebral ou coronariana arterial, valvulopatias trombotógicas, distúrbios trombotógicos, diabetes com envolvimento vascular, hipertensão, 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, gravidez confirmada ou suspeita, hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de MÍNIMA.
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 um risco significativamente maior) e é bastante acentuado em mulheres com mais de 35 anos de idade. Mulheres que tomam contraceptivos orais combinados devem ser firmemente aconselhadas a não fumar.
* **NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Descrição: MÍNIMA é um contraceptivo oral que combina o componente estrogênico (etinilestradiol) com o componente progestogênico (gestodeno).
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 espermatozoário 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 os contraceptivos orais combinados são esquecidos.
Os seguintes benefícios à saúde relacionados ao uso de contraceptivos orais combinados são confirmados pelos estudos epidemiológicos com formulações de contraceptivos orais combinados utilizando amplamente doses maiores que 35 µg de etinilestradiol ou 50 µg de mestranol:
Efeitos sobre a menstruação: melhora da regularidade do ciclo menstrual; diminuição da perda de sangue e da incidência de anemia ferropriva; diminuição da incidência de dismenoreia.
Efeitos relacionados à inibição da ovulação: diminuição da incidência de cistos ovarianos funcionais; diminuição da 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 no ovário; diminuição da gravidade de acne.
A apresentação diferenciada de MÍNIMA contém 24 comprimidos contraceptivos amarelos e 4 comprimidos inertes marrons. Esses comprimidos inertes são compostos por fumarato ferroso e não auxiliam na ação contraceptiva do produto, sendo isentos de qualquer ação terapêutica. A principal finalidade desses comprimidos inertes é facilitar a administração de MÍNIMA em regime de uso contínuo de 28 dias, não havendo necessidade da paciente fazer pausa na tomada de comprimidos entre os ciclos.
Propriedades farmacocinéticas: O gestodeno é rápido e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Não sofre metabolização de primeira passagem e está quase que completamente biodisponível após administração oral. No plasma, gestodeno liga-se amplamente às globulinas de ligação dos hormônios sexuais (SHBG). Durante administrações repetidas, o acúmulo de gestodeno pode ser visto no plasma, com a fase de equilíbrio observada durante a segunda metade de um ciclo de tratamento. Entretanto, somente uma pequena fração (<1%) do gestodeno total está presente na forma livre. O gestodeno é completamente metabolizado por redução do grupo 3-ceto da dupla ligação delta-4, e por inúmeras hidroxilações. Nenhum metabolito farmacologicamente ativo de gestodeno é conhecido. Os metabólitos de gestodeno são excretados na urina (50%) e nas fezes (33%) com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente um dia.
O etinilestradiol é rápido e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Sofre intensa metabolização de primeira passagem. A biodisponibilidade média está em torno de 45% com uma significativa variação individual. O etinilestradiol liga-se fortemente a albumina e induz um aumento na concentração plasmática de SHBG. Após repetida administração oral, a concentração sanguínea de etinilestradiol aumenta em torno de 30-50%, atingindo a fase de equilíbrio durante a segunda metade de cada ciclo de tratamento.
Após administração oral única, os níveis plasmáticos máximos de etinilestradiol são alcançados dentro de 1-2 horas. A curva de disposição mostra duas fases com meias-vidas de 1-3 horas e 10-14 horas aproximadamente.
O etinilestradiol é primariamente metabolizado por hidroxilação aromática, mas uma grande variedade de metabólitos hidroxilados e metilados são formados, estando presentes como metabólitos livres ou conjugados com glucuronídeos e sulfatos. Os metabólitos de etinilestradiol não são farmacologicamente ativos. O etinilestradiol conjugado é excretado pela bile e sujeito a recirculação

02

entero-hepática. A meia-vida de eliminação de etinilestradiol é aproximadamente 10 horas. Cerca de 40% da droga é excretada na urina e 60% eliminada nas fezes.

INDICAÇÃO

MÍNIMA está indicado como contraceptivo oral. 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 trombotógicas
- Distúrbios trombotológicos
- 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
- Gravidez confirmada ou suspeita
- Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de MÍNIMA

PRECAUÇÕES

- Exame Físico e Acompanhamento:** Deve-se obter histórico médico completo, pessoal e familiar, e realizar exame físico antes do início e periodicamente durante o uso de contraceptivos orais combinados. O exame físico deve dedicar atenção especial à pressão arterial, mamas, abdômen e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical e exames laboratoriais relevantes. Em caso de sangramento vaginal persistente ou recorrente, sem diagnóstico, deve-se realizar exames diagnósticos adequados para se destacar a possibilidade de neoplasia maligna. Mulheres com histórico familiar importante de câncer da mama ou que possuam nódulos nas mamas devem ser monitorizadas com cuidado especial.
- Efeitos sobre os 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 pacientes pode apresentar hipertrigliceridemia persistente durante o tratamento com contraceptivo oral combinado.
Em pacientes com nível elevado de triglicérides, o uso de estrogênios pode estar associado a raras porém grandes elevações de triglicérides plasmáticos que podem resultar em pancreatite. Relatou-se aumento dos níveis séricos de lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) com o uso de estrogênios, enquanto que com progestogênios relatou-se diminuição dos níveis. Alguns progestogênios 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 progestogênio e da natureza e quantidade absoluta dos progestogênios utilizados no contraceptivo. A dose dos dois hormônios deve ser levada em consideração na escolha de um contraceptivo oral combinado.
Mulheres em tratamento para hiperlipidemias devem ser rigorosamente monitorizadas se optarem pelo uso de contraceptivos orais combinados.
- Função hepática:** Pode haver necessidade de descontinuação do uso de contraceptivos orais combinados na presença de disfunção hepática aguda ou crônica até que a função hepática volte ao normal. Os hormônios esteroidais podem ser pouco metabolizados em pacientes com comprometimento da função hepática.
- Sangramento genital:** Algumas mulheres podem não apresentar hemorragia por supressão durante a ingestão dos 4 comprimidos inertes marrons. 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

03



SELO



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 progestogênio 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 alteração para outra formulação podem resolver o problema.
Algumas mulheres podem apresentar amenorreia pós-pílula (possivelmente com anovulação) ou oligomenorreia, particularmente quando essas condições são preexistentes.
5. 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 significativamente deprimidas durante o tratamento com contraceptivos orais combinados devem interromper o uso do medicamento e utilizar um método contraceptivo alternativo, na tentativa de determinar se o sintoma está relacionado ao medicamento.
6. Níveis de folato: A terapia com contraceptivos orais combinados pode reduzir os níveis séricos de folato. Essa redução pode ter importância clínica se a paciente engravidar logo após a interrupção do uso de contraceptivos orais combinados.
7. Retenção de fluidos: Os contraceptivos orais combinados devem ser prescritos com cuidado em pacientes com condições que possam ser agravadas pela retenção de fluidos.
8. 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 (ver **ORIENTAÇÕES EM CASO DE VÔMITOS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).
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 (ver **CONTRAINDICAÇÕES**).
Lactação: Pequenas quantidades de contraceptivos esteroidais e/ou metabólitos foram identificados no leite materno e poucos efeitos adversos foram relatados em lactentes, incluindo icterícia e aumento das mamas. A lactação pode ser 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 lactante 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 um risco significativamente maior) e é bastante acentuado em mulheres com mais de 35 anos de idade. Mulheres que tomam contraceptivos orais combinados devem ser firmemente aconselhadas a não fumar.
As informações contidas nesta bula baseiam-se, principalmente, em estudos realizados em mulheres que utilizaram contraceptivos orais combinados com doses de estrogênios e progestogênios maiores do que as dos contraceptivos orais combinados comumente utilizados hoje em dia.
1. Tromboembolismo e trombose venosa e arterial: O uso de contraceptivos orais combinados está associado a um aumento do risco de eventos tromboembólicos e tromboticos venosos e arteriais. A redução da exposição a estrogênios e progestogênios está em conformidade com os bons princípios da terapêutica. Para qualquer combinação específica de estrogênio/progestogênio, a posologia prescrita deve ser a que contenha a menor quantidade de estrogênio e progestogênio compatível com um baixo índice de falhas e com as necessidades individuais de cada paciente.
A introdução do tratamento com contraceptivos orais combinados em novas usuárias deve ser feita com formulações com menos de 50 µg de estrogênio.
* **Tromboembolismo e trombose venosas** - O uso de contraceptivos orais combinados aumenta o risco de

05



0135

000206413b.p65

1

25/04/11, 11:47



000206413



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 associados a gravidez, estimado em 60 casos por 100.000 mulheres-anos. O tromboembolismo venoso é fatal em 1 a 2% dos casos. Em vários estudos epidemiológicos, observou-se que as mulheres usuárias de contraceptivos orais combinados com etinilestradiol, na maior parte das vezes na dose de 30 µg, e um progestogênio, como gestodeno, apresentam aumento do risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos em comparação às que usam contraceptivos orais combinados contendo menos de 50 µg de etinilestradiol e o progestogênio levonorgestrel. Os dados de alguns estudos adicionais não demonstraram aumento do risco. Para contraceptivos orais combinados contendo gestodeno e 15 µg de etinilestradiol, como MINIMA, não há dados sobre o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos. Para contraceptivos orais combinados contendo 30 µg de etinilestradiol combinado a desogestrel ou gestodeno em comparação aos que contêm menos de 50 µg de etinilestradiol e levonorgestrel, estimou-se que o risco relativo global de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos varia entre 1,5 e 2,0. A incidência de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos para contraceptivos orais combinados contendo levonorgestrel com menos de 50 µg de etinilestradiol é de aproximadamente 20 casos por 100.000 mulheres-anos. Para contraceptivos orais combinados contendo 30 µg de etinilestradiol combinado a desogestrel ou gestodeno, a incidência de aproximadamente 30-40 casos por 100.000 mulheres-anos, ou seja, 10-20 casos adicionais por 100.000 mulheres-anos. Todas essas informações devem ser levadas em consideração ao prescrever este contraceptivo oral combinado e aconselhar uma paciente na escolha do(s) método(s) contraceptivo(s). 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:

- algumas trombofilias hereditárias ou adquiridas (a presença de uma trombofilia hereditária pode ser indicada pela história familiar de eventos tromboembólicos/trombóticos venosos)
- obesidade
- cirurgia ou trauma com maior risco de trombose
- parto recente ou aborto no segundo trimestre
- imobilização prolongada
- idade avançada

Outros fatores de risco, que representam contraindicações para o uso de contraceptivos orais combinados estão apresentados no item **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 28º dia após o parto ou aborto no segundo trimestre.

- **Tromboembolismo e trombose arteriais** - O uso de contraceptivos orais combinados aumenta o risco de eventos tromboembólicos arteriais. Entre os eventos relatados estão infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (AVC isquêmicos e hemorrágicos). Para informações sobre trombose retiniana vascular ver item **LESÕES OCULARES**.

O risco de eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais é ainda maior em mulheres com fatores de risco

subjacentes. Deve-se ter cuidado ao prescrever contraceptivos orais combinados para mulheres com fatores de risco para eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais. A seguir, exemplos de fatores de risco para eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais:

- fumo
- algumas trombofilias hereditárias e adquiridas
- 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).

2. Lesões oculares: 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, papiledema ou lesões vasculares retinianas, deve-se interromper o uso dos contraceptivos orais combinados e avaliar imediatamente a causa.

3. Pressão arterial: Relatou-se aumento da pressão arterial em mulheres em tratamento com contraceptivos orais combinados. Em pacientes com hipertensão, histórico de hipertensão ou doenças relacionadas 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 da hipertensão entre mulheres que já usaram e as que nunca usaram e as que nunca tomaram contraceptivos orais combinados. O uso de contraceptivo oral combinado é contraindicado em mulheres com hipertensão não-controlada (ver **CONTRAINDICAÇÕES**).

4. Carcinoma dos órgãos reprodutores:

Alguns estudos sugerem que o uso de contraceptivo oral combinado pode estar associado a aumento do risco de neoplasia cervical intra-epitelial ou câncer cervical invasivo em algumas populações de mulheres. 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 causal. O padrão observado de aumento do risco de diagnóstico de câncer de mama pode ser consequência da detecção mais precoce desse câncer em usuárias de contraceptivos orais combinados, 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.

5. Neoplasia hepática/doença hepática: 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 desses adenomas pode causar morte por hemorragia intra-abdominal. Mulheres com história de colestase relacionada ao 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 receberem um contraceptivo oral combinado, devem ser rigorosamente monitorizadas e, se a condição reaparecer, o tratamento com contraceptivo oral combinado deve ser interrompido.

6. Cefaleia: 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 ou aumentar as concentrações séricas de etinilestradiol, respectivamente. Concentrações séricas mais baixas de etinilestradiol podem causar maior incidência de sangramento de escape e irregularidades menstruais e, possivelmente, podem reduzir a eficácia do contraceptivo oral combinado.

Durante o uso concomitante de produtos com etinilestradiol e substâncias que podem diminuir as concentrações séricas de etinilestradiol, recomenda-se que um método anticoncepcional não-hormonal (como preservativos e espermicida) seja utilizado além da ingestão regular de MINIMA. 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 microsossais 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 gastrointestinal e, portanto, a absorção do etinilestradiol.
- substâncias indutoras das enzimas microsossais 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 microsossais hepáticas).
- alguns antibióticos (por exemplo, ampicilina e outras penicilinas, tetraciclinas), por diminuição da circulação entero-hepática de estrogênios.

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

- atorvastatina
- inibidores competitivos de sulfatações na parede gastrointestinal, como o ácido ascórbico (vitamina C) e o paracetamol (acetaminofeno).
- fármacos que inibem as isoenzimas 3A4 do citocromo P450, como indinavir, fluconazol e troleandomicina*.
- a troleandomicina pode aumentar o risco de colestase intra-hepática durante a administração concomitante com contraceptivos orais combinados.

O etinilestradiol pode interferir no metabolismo de outros fármacos por inibição das enzimas microsossais hepáticas ou indução da conjugação hepática do fármaco, sobretudo a glicuronização. Consequentemente, as concentrações plasmáticas e teciduais podem aumentar (p.ex. ciclosporina, teofilina, corticosteroides) ou diminuir. 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.

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

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão relacionadas na tabela de acordo com a frequência do CIOMS:

Muito comum:	≥ 10%
Comum:	≥ 1% e < 10%
Incomum:	≥ 0,1% e < 1%
Rara:	≥ 0,01% e < 0,1%
Muito Rara:	< 0,01%

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, trombose venosa e embolia pulmonar

- maior risco de neoplasia cervical intra-epitelial e câncer cervical

- maior risco de câncer de mama

Ver também **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**.

Sistema Corporal	Reação Adversa
Infecções e Infestações	
Comum	Vaginite, incluindo candidíase
Imunológico	
Raro	Reações anafiláticas/anafilactoides, incluindo casos muito raros de urticária, angioedema e reações graves com sintomas respiratórios e circulatórios
Muito raro	Exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico

Outras reações de possível origem imunológica podem estar listadas em outro Sistema Corporal

Metabólico/Nutricional	
Incomum	Alterações de apetite (aumento ou diminuição)
Raro	Intolerância a glicose
Muito Raro	Exacerbação da porfiria
Psiquiátrico	
Comum	Alterações de humor, incluindo depressão; alterações de libido
Nervoso	
Muito Comum	Cefaleia, incluindo enxaqueca
Comum	Nervosismo; tontura
Muito Raro	Exacerbação da coreia
Ocular	
Raro	Intolerância a lentes de contato
Muito Raro	Neurite óptica*, trombose vascular retiniana
Vascular	
Muito Raro	Piora das veias varicosas
Gastrointestinal	
Comum	Náuseas, vômitos, dor abdominal
Incomum	Cólicas abdominais, distensão
Muito Raro	Pancreatite, adenomas hepáticos, carcinomas hepatocelulares
Hepato-biliar	
Raro	Icterícia colestática
Muito Raro	Doença biliar, incluindo cálculos biliares**
Cutâneo e subcutâneo	
Comum	Acne
Incomum	Erupções cutâneas, cloasma (melasma), que pode persistir; hirsutismo; alopecia
Raro	Eritema nodoso
Muito Raro	Eritema multiforme
Renal e Urinário	
Muito Raro	Síndrome urêmica hemolítica
Reprodutor e Mama	
Muito comum	Sangramento de escape*/spotting*
Comum	Dor, sensibilidade, aumento, secreção das mamas; dismenorreia, alteração do fluxo menstrual, alteração da secreção e ectrópio cervical; amenorreia
Geral e local de administração	
Comum	Retenção hídrica/edema

Investigações	
Comum	Alterações de peso (ganho ou perda)
Incomum	Aumento da pressão arterial; alterações nos níveis séricos de lipídeos, incluindo hipertrigliceridemia
Raro	Diminuição nos níveis séricos de folato***

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

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

*** Pode haver diminuição dos níveis séricos de folato com o tratamento com contraceptivo oral combinado. Isso pode ser clinicamente significante se a mulher engravidar logo após descontinuar os contraceptivos orais combinados.

Alterações 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 tireoideana (aumento dos níveis totais de T₃ e T₄ devido ao aumento da TBG (globulina de ligação ao hormônio tireoideano), diminuição da captação de T₃ livre), função adrenal (aumento do cortisol plasmático, aumento da globulina de ligação a cortisol, diminuição do sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS) e função renal (aumento da creatinina plasmática e depuração da creatinina)
- níveis plasmáticos de proteínas (carreadoras), como globulina de ligação a corticosteroide e frações lipídicas/lipoproteicas
- parâmetros do metabolismo de carboidratos
- parâmetros de coagulação e fibrinólise
- diminuição dos níveis séricos de folato.

POSOLOGIA

Como tomar MINIMA: Inicie o tratamento com MINIMA no primeiro dia do sangramento menstrual. Tomar o comprimido marcado com o dia correspondente da semana. Por exemplo, se o ciclo começar numa segunda-feira, tomar o comprimido marcado com "SEG". Seguindo a direção das setas, tomar um comprimido por dia, sempre no mesmo horário, até acabarem todos os comprimidos indicados com os dias da semana. Depois, passe para os comprimidos marcados com números (em ordem crescente do 22 ao 28) até acabar a cartela. O sangramento de privação deverá ocorrer durante a ingestão dos comprimidos de cor marrom. A cartela seguinte deve ser iniciada logo após o término da anterior, mesmo que haja sangramento vaginal.

SUPERDOSE

Não foram relatados efeitos sérios após ingestão aguda de altas doses de contraceptivos orais combinados por crianças pequenas. Em mulheres, a superdose pode causar náusea e hemorragia por supressão. Se necessário, a superdose é tratada sintomaticamente.

PACIENTES IDOSAS

MINIMA não é indicado para pacientes idosas.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Data de fabricação, prazo de validade e nº de lote: vide cartucho.

Farm. Resp.: Dra. Miriam Onoda Fujisawa - CRF-SP nº 10.640

MS - 1.0181.0435

Medley.

Registrado e Embalado por: **Medley Indústria Farmacêutica Ltda.**
Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP
CNPJ 50.929.710/0001-79 - Indústria Brasileira

Fabricado por: **Bisfarm Indústria Farmacêutica Ltda.**
Rua da Luz, 147 - Diadema - SP



000206413