



ADOLESS[®]

Farmoquímica S/A
Comprimido Revestido
0,060 mg + 0,015 mg

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

ADOLESS[®]

gestodeno + etinilestradiol

APRESENTAÇÃO:

Comprimidos revestidos - gestodeno 0,060 mg + etinilestradiol 0,015 mg - embalagem contendo cartela com 24 comprimidos ativos de cor branca + 4 comprimidos inativos de cor amarela.

Comprimidos revestidos - gestodeno 0,060 mg + etinilestradiol 0,015 mg - embalagem contendo 3 cartelas com 24 comprimidos ativos de cor branca + 4 comprimidos inativos de cor amarela.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de cor branca (ativo) contém:

gestodeno.....0,060 mg

etinilestradiol.....0,015 mg

Excipientes: amido, lactose, povidona, estearato de magnésio, álcool etílico, edetato dissódico di-hidratado, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, polissorbato 80 e água.

Cada comprimido revestido de cor amarela (inativo) contém:

Excipientes: amido, lactose, povidona, estearato de magnésio, álcool etílico, edetato dissódico di-hidratado, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, polissorbato 80, água e corante amarelo tartrazina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1-INDICAÇÕES

Adoless[®] está indicado como contraceptivo oral. Embora tendo eficácia bem estabelecida, há casos de gravidez em mulheres utilizando contraceptivos orais.

2-RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia dos contraceptivos orais quando tomados corretamente e consistentemente, a probabilidade de falha é de 0,1 % por ano; com tudo a falha durante o uso típico, na rotina do dia-a-dia, é de 5 % por ano para

todos os contraceptivos²⁰⁻²². A eficácia da maioria dos métodos de contracepção depende da seriedade/precisão com que é usado. A falha mais comum para os contraceptivos orais é a falha, perda, de um ou mais comprimidos (não uso).

Um estudo realizado com 1.515 mulheres, 1496-1.496 incluídas na análise (análise de intenção de tratar – *intent-to-treat*), em um total de 18.194 ciclos, ocorreram 3 casos de gravidez, determinando um Índice de Pearl de 0,21. Na análise estatística específica (*life-table analysis*) de 16.954 ciclos foi encontrada uma taxa de gestação acidental de 0,0033.²³

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

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

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

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

Referências

- 1- Brown S et al: The influence of method of contraception and cigarette smoking on menstrual patterns. Br J Obstet Gynaecol 95: 905-910, 1988.
- 2- Lachnit-Fixson U: Clinical investigation with a new triphasic oral contraceptive. (in) The Development of a New Triphasic Oral Contraceptive; RB Greenblatt, ed.; (MTP Press Limited, International Medical Publishers, 1980), pp. 99-107.
- 3- Rivera R et al: The effects of three different regimens of oral contraceptives and three different intrauterine devices on the levels of hemoglobin, serum iron and iron binding capacity in anemic women. Contraception 27(3): 311-327, 1983.
- 4- Larsson G et al: The influence of a low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. Contraception 46(4): 327-334, 1992.
- 5- Milsom I et al: The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrhea. Contraception 42(5): 497-506, 1990.
- 6- Lanes SF et al: Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. Am J Obstet Gynecol 166: 956-961, 1992.
- 7- Vessey M et al: Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. Br Med J 294(6586): 1518-1520, 1987.
- 8- WHO Task Force on Intrauterine Devices for Fertility Regulation: A multinational case-control study of ectopic pregnancy. Clin Repro Fertil 3(2): 131-143, 1985.
- 9- Zhang Z et al: An epidemiological study on the relationship of ectopic pregnancy and the use of contraceptives in Beijing - the incidence of ectopic pregnancy in the Beijing area. Contraception 50(3):253-262, 1994.
- 10- Brinton LA et al: Risk factors for benign breast disease. Am J Epidemiol 113: 203-214, 1981.
- 11- Perdikaris AG et al: The effect of gestanone and ethinyl estradiol on benign breast disease. Clin Exper Obstet Gynecol 22(1): 28-31, 1995.

- 12- Wolner-Hansson P et al: Laparoscopic findings and contraceptive use in women with signs and symptoms suggestive of acute salpingitis. *Obstet Gynecol* 66: 233-238, 1985.
- 13- Panser LA and Phipps WR: Type of oral contraceptive in relation to acute, initial episodes of pelvic inflammatory disease. *Contraception* 43(1): 91-99, 1991.
- 14- WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Endometrial cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol* 17: 263-269, 1988.
- 15- Vessey MP and Painter R: Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 71(6): 1340-1342, 1995.
- 16- Rosenberg L et al: A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 139(7): 654-661, 1994.
- 17- Rosenblatt KA et al: High-dose and low-dose combined oral contraceptives: protection against epithelial ovarian cancer and the length of the protective effect. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Eur J Cancer* 28A(11): 1872-1876, 1992.
- 18- Lemay A et al: Attenuation of mild hyperandrogenic activity in postpubertal acne by a triphasic oral contraceptive containing low doses of ethinyl estradiol and d,l-norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 71(1):8-14, 1990.
- 19- Mango D et al: Clinical and hormonal effects of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. *Contraception* 53(3): 163-170, 1996.
- 20- Trussell J and Kowal D: The essentials of contraception. (in) *Contraceptive Technology*, 17 Revised Edition, RA Hatcher et al, eds.; (New York: Ardent Media Inc., 1998), p. 211-221.
- 21- Jones EF and Forrest JD: Contraceptive failure rates based on the 1988 NSFG. *Fam Plann Perspect* 24(1): 12-19, 1992.
- 22- Trussell J and Kost K: Contraceptive failure in the United States: a critical review of the literature. *Stud Fam Plann* 18: 237-283, 1987.
- 23- No authors listed Gestodene Stoud Group. The safety and contraceptive efficacy of a 24-day low-dose oral contraceptive regimen containing gestodene 60 microg and ethinylestradiol 15 microg. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1999 Nov;4 Suppl 2:9-15.

3-CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Adoless® é um contraceptivo oral que combina o componente estrogênico etinilestradiol (EE) e o componente progestogênico gestodeno.

Propriedades Farmacodinâmicas

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

Propriedades Farmacocinéticas

O gestodeno é rápida 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 fixadoras dos hormônios sexuais (SHBG). Durante administrações repetidas, um 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 e da dupla ligação delta-4, e por inúmeras hidroxilações. Nenhum metabólito farmacologicamente ativo do gestodeno é conhecido. Os metabólitos do gestodeno são excretados na urina (50%) e nas fezes (33%) com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente um dia.

O etinilestradiol é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Sofre intensa metabolização de primeira passagem hepática. A biodisponibilidade média está em torno de 45% com significativa variação individual. O etinilestradiol liga-se fortemente a albumina e induz um aumento na concentração plasmática de SHBG. Após repetidas administrações por via 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 glicuronídeos e sulfatos. Os metabólitos de etinilestradiol não são farmacologicamente ativos. O etinilestradiol conjugado é excretado pela bile e sujeito a recirculação êntero-hepática. A meia-vida de eliminação de etinilestradiol é de aproximadamente 10 horas. Cerca de 40% da droga é excretada na urina e 60% eliminada nas fezes.

4-CONTRAINDICAÇÕES

Os contraceptivos orais combinados não devem ser utilizados por mulheres que apresentem qualquer uma das seguintes condições: trombose venosa profunda (história anterior ou atual), tromboembolismo (história anterior ou atual), doença vascular cerebral ou 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, onde a função hepática não tenha retornado ao normal, sangramento vaginal de etiologia a esclarecer, pancreatite associada a hipertrigliceridemia severa (historia anterior ou atual) gravidez confirmada ou suspeita, hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de Adoless®.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens. Adoless é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

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

Tromboembolismo e trombose venosa e arterial

O uso de contraceptivos orais combinados está associado ao aumento do risco de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos e arteriais.

A redução da exposição a estrogênios e progestogênios está em conformidade com as boas práticas clínicas.

Para qualquer combinação específica de estrogênio/progestogênio, a posologia prescrita deve ser a que contenha a menor quantidade de estrogênio e progestogênio compatível com um baixo índice de falhas e com as necessidades individuais de cada paciente.

- Tromboembolismo e trombose venosa

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

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

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a incidência de tromboembolismo venoso em usuárias de contraceptivos orais de estrogênio de baixa concentração dose (<50mcg etinilestradiol) varia cerca de 20 a 40 casos por 100.000 mulheres/ano; esta estimativa de risco varia de acordo com o progestogênio. Isso se compara com 5 a 10 casos por 100,000 mulheres/ano não usuárias.

Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado demonstraram que as mulheres que usam contraceptivos orais combinados que contém etinilestradiol (particularmente 30mcg) e progestogênio como gestodeno, estão sob risco aumentado de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos em comparação às mulheres que usam contraceptivos orais combinados contendo menos de 50 mcg de etinilestradiol e o progestogênio levonorgestrel. Entretanto, dados de outros estudos não demonstraram este risco aumentado.

Para contraceptivos orais combinados contendo gestodeno e 15 mcg de etinilestradiol, como Adoless[®], não há dados sobre o risco comparativo de eventos tromboembólicos e trombóticos venosos.

Para contraceptivos orais combinados contendo 30 mcg de etinilestradiol combinado a desogestrel ou gestodeno em comparação aos que contêm menos de 50 mcg 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 mcg de etinilestradiol é de aproximadamente 20 casos por 100.000 mulheres-ano. Para contraceptivos orais combinados contendo 30 mcg de etinilestradiol combinado a desogestrel ou gestodeno, a incidência é de aproximadamente 30-40 casos por 100.000 mulheres-ano, ou seja, 10-20 casos adicionais por 100.000 mulheres-ano.

Todas essas informações devem ser levadas em consideração ao prescrever este contraceptivo oral combinado e ao 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:

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

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

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

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

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

- Tromboembolismo e trombose arterial

O uso de contraceptivos orais combinados aumenta o risco de eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais. Entre os eventos relatados estão infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (AVC

isquêmicos e hemorrágicos, ataque isquêmico transitório). Para informações sobre trombose vascular retiniana vide item 5. Lesões oculares.

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

Deve-se ter cuidado ao prescrever contraceptivos orais combinados para mulheres com fatores de risco para eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais.

A seguir, exemplos de fatores de risco para eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais:

- Fumo;
- Hipertensão;
- Dislipidemias;
- Obesidade;
- Idade avançada.

O risco de acidente vascular cerebral pode ser maior em usuárias de contraceptivo oral combinado que sofrem de enxaqueca (particularmente enxaqueca com aura).

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

Lesões oculares

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

Pressão arterial

Aumento da pressão arterial tem sido relatado em mulheres em uso de contraceptivos orais combinados. Em mulheres com hipertensão, histórico de hipertensão ou doenças relacionadas à hipertensão (incluindo algumas doenças renais), pode ser preferível utilizar outro método de controle da natalidade. Se contraceptivos orais combinados forem usados nestes casos, um acompanhamento rigoroso deve ser feito; caso ocorra aumento significativo da pressão arterial, deve-se interromper o uso do contraceptivo oral combinado.

Aumento da pressão arterial associado ao uso de contraceptivo oral combinado, geralmente retorna aos valores basais com a interrupção do uso, e parece não haver diferença na ocorrência de hipertensão entre mulheres que já usaram e as que nunca tomaram

O uso de contraceptivo oral combinado é contraindicado em mulheres com hipertensão não controlada (vide item 4. Contraindicações).

Carcinoma dos órgãos reprodutores

- Carcinoma Cervical

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

- Câncer de mama

Os fatores de risco estabelecidos para o desenvolvimento do câncer de mama incluem aumento da idade, histórico familiar, obesidade, nuliparidade e idade tardia para a primeira gravidez.

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

Neoplasia hepática/doença hepática

Os adenomas hepáticos, em casos muito raros, e os carcinomas hepatocelulares, em casos extremamente raros, podem estar associados ao uso de contraceptivo oral combinado. O risco parece aumentar com o tempo de uso do contraceptivo oral combinado. A ruptura dos adenomas hepáticos pode causar morte por hemorragia intra-abdominal.

Mulheres com história de colestase relacionada ao contraceptivo oral combinado e as que desenvolveram colestase durante a gravidez são mais propensas a apresentar essa condição, colestase com o uso de contraceptivo oral combinado. Essas pacientes que usam contraceptivo oral combinado devem ser rigorosamente monitoradas, e o uso de contraceptivo oral combinado deve ser interrompido se colestase recorrer.

Foi relatada lesão hepatocelular com o uso de contraceptivos orais combinados. A identificação precoce da lesão hepatocelular associada ao uso de contraceptivo oral combinado pode reduzir a gravidade da hepatotoxicidade quando o contraceptivo oral combinado é descontinuado. Se a lesão hepatocelular for diagnosticada, a paciente deve interromper o uso do contraceptivo oral combinado, utilizar um método de controle da natalidade não hormonal e consultar seu médico.

Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem necessitar de descontinuação do uso de contraceptivos orais combinados até que a função hepática retorne ao normal.

Enxaqueca/Cefaleia

Início ou exacerbação de enxaqueca ou desenvolvimento de cefaleia com padrão novo que seja recorrente, persistente ou grave requer a descontinuação do contraceptivo oral combinado e a avaliação da causa.

O risco de acidente vascular cerebral pode ser maior em usuárias de contraceptivo oral combinado que sofrem de enxaqueca (particularmente enxaqueca com aura) (vide item Contraindicações).

Imune

- Angioedema

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

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

PRECAUÇÕES

Exame físico e acompanhamento

Antes do início do uso de contraceptivos orais combinados, deve ser realizado minucioso histórico individual, histórico familiar e exame físico incluindo determinação da pressão arterial. Exames das mamas, fígado,

extremidades e órgãos pélvicos também devem ser conduzidos. O exame de Papanicolau (colpocitologia oncológica) deve ser realizado se a paciente for sexualmente ativa ou se for indicado de alguma outra maneira. Esses exames devem ser repetidos pelo menos anualmente durante o uso de contraceptivos orais combinados. O primeiro retorno, acompanhamento, deve ocorrer 3 meses após o contraceptivo oral combinado ser prescrito. A cada consulta anual, os exames devem incluir os procedimentos realizados na consulta inicial, como descrito anteriormente.

Efeitos sobre os carboidratos e lipídios

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

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

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

Mulheres em tratamento para dislipidemias devem ser rigorosamente monitoradas se optarem pelo uso de contraceptivos orais combinados.

Sangramento genital

Algumas mulheres podem não apresentar hemorragia por supressão durante o intervalo sem comprimidos. Se o contraceptivo oral combinado não foi utilizado de acordo com as orientações antes da hemorragia por supressão ou se não ocorrerem duas hemorragias por supressão consecutivas, deve-se interromper o uso e utilizar um método contraceptivo não hormonal de controle da natalidade até que a possibilidade de gravidez seja excluída.

Pode ocorrer spotting em mulheres em tratamento com contraceptivos orais combinados, sobretudo nos primeiros três meses de uso. O tipo e a dose do progestogênio podem ser importantes. Se esse tipo de sangramento persistir ou recorrer, causas não hormonais devem ser consideradas e condutas diagnósticas adequadas devem ser indicadas para excluir a possibilidade de gravidez, infecção, malignidades ou outras condições. Se essas condições forem excluídas, o uso contínuo de contraceptivo oral combinado ou a mudança para outra formulação podem resolver o problema.

Algumas mulheres podem apresentar amenorreia pós-pílula (possivelmente com anovulação) ou oligomenorreia, particularmente quando essas condições são preexistentes.

Depressão

Mulheres utilizando contraceptivos orais combinados com história de depressão devem ser observadas criteriosamente e o medicamento deve ser suspenso se a depressão reaparecer com gravidez. 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.

Outras

As pacientes devem ser informadas que este produto não protege contra infecção por HIV (AIDS) ou outras doenças sexualmente transmissíveis.

Diarreia e/ou vômitos podem reduzir a absorção do hormônio, resultando na diminuição das concentrações séricas (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Orientação em caso de vômitos e/ ou diarreia e item 6. Interações Medicamentosas).

Gravidez

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

Lactação

Pequenas quantidades de contraceptivos esteroidais e/ou metabólitos foram identificadas no leite materno e poucos efeitos adversos foram relatados em lactentes, incluindo icterícia e aumento das mamas. A lactação pode ser afetada pelos contraceptivos orais combinados, pois contraceptivos orais combinados podem reduzir

a quantidade e alterar a composição do leite materno. Em geral, não deve ser recomendado o uso de contraceptivos orais combinados até que a lactante tenha deixado totalmente de amamentar a criança.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Uso Pediátrico

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

Uso Geriátrico

Adoless® não é indicado para mulheres na pós-menopausa.

6-INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações entre etinilestradiol e outras substâncias podem diminuir ou aumentar as concentrações séricas de etinilestradiol.

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 Adoless®. No caso de uso prolongado dessas substâncias, os contraceptivos orais combinados não devem ser considerados os contraceptivos primários.

Após a descontinuação das substâncias que podem diminuir as concentrações séricas de etinilestradiol, recomenda-se o uso de um método anticoncepcional não hormonal por, no mínimo, 7 dias. Aconselha-se o uso prolongado do método alternativo após a descontinuação das substâncias que resultaram na indução das enzimas microsossomais hepáticas, levando a uma diminuição das concentrações séricas de etinilestradiol. Às vezes, pode levar várias semanas até a indução enzimática desaparecer completamente, dependendo da dose, duração do uso e taxa de eliminação da substância indutora.

A seguir, alguns exemplos 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 microsossomais hepáticas, como rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, griseofulvina, topiramato, alguns inibidores de protease, modafinil;

- *Hypericum perforatum*, também conhecido como erva de São João, e ritonavir* (possivelmente por indução das enzimas microsossomais hepáticas);
- alguns antibióticos (por exemplo, ampicilina e outras penicilinas, tetraciclina), por diminuição da circulação êntero-hepática de estrogênios.

A seguir, alguns exemplos de 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.

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

O etinilestradiol pode interferir no metabolismo de outros fármacos por inibição das enzimas microsossomais hepáticas ou indução da conjugação hepática do fármaco, particularmente por glicuronização.

Consequentemente, as concentrações plasmáticas e teciduais podem aumentar (p. ex., ciclosporina, teofilina, corticosteroides) ou diminuir (p. ex., 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.

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

INTERAÇÃO COM EXAMES LABORATORIAIS

Efeitos sobre parâmetros laboratoriais

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

- parâmetros bioquímicos da função hepática (incluindo a diminuição da bilirrubina e da fosfatase alcalina), função tireoidiana (aumento dos níveis totais de T3 e T4 devido ao aumento da TBG [globulina de ligação

à tiroxina], diminuição da captação de T3 livre), função adrenal (aumento do cortisol plasmático, aumento da globulina de ligação a cortisol, diminuição do sulfato de deidroepiandrosterona [DHEAS]) e função renal (aumento da creatinina plasmática e clearance de creatinina);

- níveis plasmáticos de proteínas (carreadoras), como globulina de ligação a corticosteroide e frações lipídicas/lipoproteicas;
- parâmetros do metabolismo de carboidratos;
- parâmetros de coagulação e fibrinólise;
- diminuição dos níveis séricos de folato.

7-CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Adoless[®] comprimidos deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

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

Características físicas e organolépticas

- Comprimidos ativos: comprimidos redondos pequenos de cor praticamente branca com faces ligeiramente convexas e lisas. Livre de partículas estranhas. Odor característico.

- Comprimidos inativos: comprimidos redondos pequenos, de cor amarela, com faces ligeiramente convexas e lisas. Livre de partículas estranhas. Odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8-POSOLOGIA E MODO DE USAR

Não iniciar ou continuar o tratamento com Adoless[®] caso haja suspeita ou conhecimento de gravidez.

O blíster de Adoless[®] contém 24 comprimidos ativos + 4 comprimidos inativos. Os comprimidos devem ser tomados iniciando-se pelo comprimido número 1 e seguindo a direção das setas marcadas no blíster para os demais comprimidos. Tomar todos os dias aproximadamente no mesmo horário. Tomar um comprimido por dia por 28 dias consecutivos, os comprimidos amarelos (inativos) serão os últimos a serem tomados. A nova embalagem deve ser iniciada no dia seguinte, sem pausa entre os blísteres. Após 2-3 dias do último

comprimido branco (ativo) ter sido tomado, inicia-se, em geral, hemorragia por supressão que pode não cessar antes do início da embalagem seguinte.

Como começar a tomar Adoless[®]

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

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

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

Em cada uma dessas situações, a paciente deve ser orientada a utilizar outro método não hormonal de contracepção durante os 7 primeiros dias de administração de Adoless[®].

- **Após aborto no primeiro trimestre:** pode-se começar a tomar **Adoless[®]** imediatamente. Não são necessários outros métodos contraceptivos.

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

Conduta para quando a paciente esquecer de tomar Adoless[®]

A proteção contraceptiva pode ser reduzida se a paciente esquecer de tomar algum comprimido de Adoless[®]. Recomenda-se consultar seu médico.

- Se a paciente esquecer de tomar um comprimido de Adoless[®] e lembrar dentro de até 12 horas da dose usual, deve-se ingeri-lo tão logo se lembre. Os comprimidos seguintes devem ser tomados no horário habitual.
- Se a paciente esquecer de tomar um comprimido de Adoless[®] e lembrar mais de 12 horas após a dose usual ou se tiverem sido esquecidos dois ou mais comprimidos, a proteção contraceptiva pode estar reduzida. O

último comprimido esquecido deve ser tomado tão logo se lembre, o que pode resultar na tomada de dois comprimidos no mesmo dia. Os comprimidos seguintes devem ser ingeridos no horário habitual. Um método contraceptivo não hormonal deve ser usado nos próximos 7 dias.

- Se esses 7 dias ultrapassarem os últimos quatro comprimidos (inativos) da cartela em uso, a próxima cartela deve ser iniciada descartando-se os quatro comprimidos inativos. Não deve haver intervalo entre as cartelas, a fim de prevenir um intervalo prolongado entre os comprimidos ativos, o que poderia aumentar o risco de ocorrer ovulação. É improvável que ocorra hemorragia por supressão até o final da segunda cartela, mas a paciente pode apresentar *spotting* nos dias em que estiver ingerindo os comprimidos. Se a paciente não tiver hemorragia por supressão no término da segunda cartela, a possibilidade de gravidez deve ser descartada antes de se retomar a ingestão dos comprimidos.

Orientação em caso de vômitos e/ou diarreia

No caso de vômito ou diarreia no período de 4 horas após a ingestão do comprimido, a absorção dos comprimidos pode ser incompleta. Neste caso, as informações contidas no item Conduta para quando a paciente esquecer de tomar Adoless® são aplicáveis.

A paciente deve tomar um comprimido ativo adicional obtido de uma nova 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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9-REAÇÕES ADVERSAS

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

Muito Comum: $\geq 10\%$

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

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

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

Muito Rara: $< 0,01\%$

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

- eventos tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, trombose venosa e embolia pulmonar;
- neoplasias cervical intra-epitelial e câncer cervical;

- diagnóstico de câncer de mama;
- tumores hepáticos benignos (p. ex., hiperplasia nodular focal, adenoma hepático).

Vide também item 5. Advertências e Precauções e item 6. Interações Medicamentosas.

Classe de Sistema de Órgãos

Infecção e Infestação

Comum

Neoplasma benigno, maligno e inespecífico

Muito raro

Distúrbios do Sistema Imune

Raro

Muito raro

Distúrbios de Metabolismo e Nutrição

Incomum

Raro

Muito raro

Distúrbios Psiquiátricos

Comum

Distúrbios do Sistema Nervoso

Muito comum

Comum

Muito raro

Distúrbios Oculares

Raro

Muito raro

Distúrbios Vasculares

Muito raro

Distúrbios Gastrointestinais

Comum

Incomum

Muito raro

Frequência desconhecida

Reações adversas

Vaginite incluindo candidíase

Carcinomas hepatocelulares

Reações anafiláticas/anafilactoides, incluindo casos muito raros de urticária, angioedema e reações graves com sintomas respiratórios e circulatórios
Exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico

Alterações de apetite (aumento ou diminuição)
Intolerância à glicose
Exacerbação da porfiria

Alterações de humor, incluindo depressão, alterações de libido

Cefaleia, incluindo enxaqueca
Nervosismo, tontura
Exacerbação da coreia

Intolerância a lentes de contato
Neurite óptica*, trombose vascular retiniana

Piora das veias varicosas

Náuseas, vômitos, dor abdominal
Cólicas abdominais, distensão
Pancreatite, colite isquêmica
Doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn, colite ulcerativa)

Distúrbios Hepatobiliares

Raro
Muito raro
Frequência desconhecida

Icterícia colestática
Doença da vesícula biliar, incluindo cálculos biliares**
Lesão hepatocelular (p. ex., hepatite, função hepática anormal)

Distúrbios da Pele e tecidos Subcutâneos

Comum
Incomum

Raro
Muito raro

Acne
Erupções cutâneas (rash), cloasma (melasma), que pode persistir; hirsutismo, alopecia
Eritema nodoso
Eritema multiforme

Distúrbios Renais e Urinários

Muito raro

Síndrome hemolítico-urêmica

Distúrbios do Sistema Reprodutivo e Mamas

Muito comum
Comum

Sangramento de escape/spotting
Dor, sensibilidade e aumento das mamas, saída de secreção das mamas, dismenorreia, alteração do fluxo menstrual, alteração da secreção e ectrópio cervical, amenorreia

Distúrbios Gerais e Condições no local da administração

Comum

Retenção hídrica/edema

Investigações

Comum
Incomum

Alterações de peso (ganho ou perda)
Aumento da pressão arterial, alterações nos níveis séricos de lipídios, incluindo hipertrigliceridemia

Raro

Diminuição dos níveis séricos de folato***

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

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

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

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

10-SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.0390.0140

Farm. Resp.:

Dra. Marcia Weiss I. Campos

CRF-RJ nº 4499

Registrado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Av. José Silva de Azevedo Neto, 200, Bloco 1,

1º andar, salas 101 a 104 e 106 a 108

CEP: 22775-056

Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.349.473/0001-58



Fabricado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Rua Viúva Cláudio, 300

Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.349.473/0003-10

CEP: 20970-032

Indústria brasileira





Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 13/07/2016.

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/08/2013	0725697/13-3	(10457) – Similar - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/2012	30/08/2013	0725697/13-3	(10457) – Similar - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/2012	-	Adequação à RDC 47/2009 conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico	VP e VPS	0,060 MG + 0,015 MG COM REV CT BL AL PLAS INC CALEN X 24 + 4 COM PLACEBO
27/09/2013	0816942/13-0	(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	27/09/2013	0816942/13-0	(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	-	6- Como devo usar este medicamento?	VP	0,060 MG + 0,015 MG COM REV CT BL AL PLAS INC CALEN X 24 + 4 COM PLACEBO
25/06/2014	0501975/14-3	(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	25/06/2014	0501975/14-3	(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	-	Adequação conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico	VP e VPS	0,060 MG + 0,015 MG COM REV CT BL AL PLAS INC CALEN X 24 + 4 COM PLACEBO
18/12/2015	1100582/15-3	(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	18/12/2015	1100582/15-3	(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	-	Adequação conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico	VP e VPS	0,060 MG + 0,015 MG COM REV CT BL AL PLAS INC CALEN X 24 + 4 COM PLACEBO

25/01/2016	1195596/16-1	(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	25/01/2016		(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	-	Correção no CEP da empresa e correções ortográficas	VP e VPS	0,060 MG + 0,015 MG COM REV CT BL AL PLAS INC CALEN X 24 + 4 COM PLACEBO
21/01/2016		(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012			(10450) – Similar – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012		Adequação conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico Início de comercialização da apresentação com 3 blíster	VP e VPS	0,060 MG + 0,015 MG COM REV CT BL AL PLAS INC CALEN X 24 + 4 COM PLACEBO 0,060 MG + 0,015 MG COM REV CT3 BL AL PLAS INC CALEN X 24 + 4 COM PLACEBO