



Neovlar[®]

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido revestido

0,25 mg + 0,05 mg

(levonorgestrel + etinilestradiol)

Neovlar®

levonorgestrel + etinilestradiol

Comprimidos revestidos



IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido de 0,25 mg (levonorgestrel) + 0,05 mg (etinilestradiol): Embalagem contendo 1 ou 3 blister(es) com 21 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

levonorgestrel 0,25 mg
etinilestradiol 0,05 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, povidona, talco, estearato de magnésio, sacarose, macrogol, carbonato de cálcio, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e cera montanglicol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Neovlar® é indicado para contracepção oral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os contraceptivos orais combinados (COCs) são utilizados para prevenir a gravidez. Quando usados corretamente, o índice de falha é de aproximadamente 1% ao ano. O índice de falha pode aumentar quando há esquecimento de tomada dos comprimidos revestidos ou quando estes são tomados incorretamente, ou ainda em casos de vômitos dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido revestido ou diarreia intensa, bem como na vigência de interações medicamentosas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Farmacodinâmica

O efeito anticoncepcional dos contraceptivos orais combinados (COCs) baseia-se na interação de diversos fatores, sendo que os mais importantes são inibição da ovulação e alterações na secreção cervical.

Estudos de segurança pós-comercialização (PASS) demonstraram que a frequência de diagnóstico de TEV (Tromboembolismo Venoso) varia entre 7 e 10 por 10.000 mulheres por ano que utilizam COC com baixa dose de estrogênio (<0,05 mg de etinilestradiol). Dados mais recentes sugerem que a frequência de diagnóstico de TEV é de aproximadamente 4,4 por 10.000 mulheres por ano não usuárias de COCs e não grávidas. Essa faixa está entre 20 a 30 por 10.000 mulheres grávidas ou no pós-parto. Um aumento adicional no risco de TEV não pode ser excluído em usuárias de COCs contendo 0,05 mg de etinilestradiol ou mais.

Além da ação contraceptiva, os COCs apresentam diversas propriedades positivas. O ciclo menstrual torna-se mais regular, a menstruação apresenta-se frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso, o que, neste último caso, pode reduzir a possibilidade de ocorrência de deficiência de ferro. Além disso, há evidência da redução do risco de ocorrência de câncer de endométrio e de ovário. Os COCs de dose mais elevada (0,05 mg de etinilestradiol) também demonstraram diminuir a incidência de cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica, doença benigna de mama e gravidez ectópica.

➤ Farmacocinética

- levonorgestrel

Absorção:

O levonorgestrel é rápida e completamente absorvido quando administrado por via oral. Picos de concentração sérica de cerca de 7 ng/mL são atingidas aproximadamente 1,4 horas após ingestão de dose única. O levonorgestrel é quase que completamente biodisponível após administração oral.

Distribuição:

O levonorgestrel liga-se à albumina sérica e à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG). Apenas 1,3% da concentração total da substância no soro está presente na forma de esteroide livre, aproximadamente 64% está ligada especificamente à SHBG e cerca de 35% está ligada de forma inespecífica à albumina. O aumento de SHBG induzido pelo etinilestradiol influencia a proporção de levonorgestrel ligado às proteínas séricas, promovendo um aumento da fração ligada à SHBG e uma diminuição da fração ligada à albumina. O volume aparente de distribuição de levonorgestrel é de aproximadamente 127 L após administração de dose única.

Metabolismo:

O levonorgestrel é extensivamente metabolizado. Os principais metabólitos no plasma são as formas conjugadas e não conjugadas de 3 α ,5 β -tetrahidrolevonorgestrel. Baseado em estudos "in vitro" e "in vivo", a CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo do levonorgestrel. A taxa de depuração sérica do levonorgestrel é aproximadamente 1,3 a 1,6 mL/min/kg.

Eliminação:

Os níveis séricos de levonorgestrel diminuem em duas fases. A fase de disposição terminal é caracterizada por meia-vida de aproximadamente 22 horas. O levonorgestrel não é excretado na forma inalterada. Seus metabólitos são excretados pelas vias urinária e biliar na proporção de aproximadamente 1:1. A meia-vida de excreção dos metabólitos é de aproximadamente 1 dia.

Condições no estado de equilíbrio:

Durante a ingestão diária, os níveis séricos do fármaco aumentam aproximadamente 3 vezes, atingindo o estado de equilíbrio durante a segunda metade

de um ciclo de utilização. A farmacocinética do levonorgestrel é influenciada pelos níveis de SHBG, os quais aumentam quando o levonorgestrel é concomitantemente administrado com o etinilestradiol. Este efeito ocasiona a redução da taxa de depuração para cerca de 18 mL/min na fase de equilíbrio.

- etinilestradiol

Absorção:

O etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. Picos de concentração sérica de aproximadamente 156 pg/mL são atingidos dentro de 1,5 horas. Durante a absorção e o metabolismo de primeira passagem, o etinilestradiol é metabolizado extensivamente, resultando em biodisponibilidade oral média de aproximadamente 45%, com ampla variação interindividual de cerca de 20 a 65%.

Distribuição:

O etinilestradiol liga-se alta e inespecificamente à albumina sérica (aproximadamente 98%) e induz aumento das concentrações séricas de SHBG. Foi determinado o volume aparente de distribuição de cerca de 2,8 a 8,6 L/kg.

Metabolismo:

O etinilestradiol está sujeito à conjugação pré-sistêmica, tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado. É metabolizado principalmente por hidroxilação aromática, mas com formação de diversos metabólitos hidroxilados e metilados, que estão presentes nas formas livre e conjugada com glicuronídeos e sulfato. A taxa de depuração do etinilestradiol é de cerca de 2,3 a 7 mL/min/kg.

Eliminação:

Os níveis séricos de etinilestradiol diminuem em duas fases de disposição, caracterizadas por meias-vidas de aproximadamente 1 hora e de 10 a 20 horas, respectivamente. O etinilestradiol não é excretado na forma inalterada. Seus metabólitos são excretados pelas vias urinária e biliar na proporção 4:6. A meia-vida de eliminação dos metabólitos é de aproximadamente 1 dia.

Condições no estado de equilíbrio:

As concentrações séricas de etinilestradiol aumentam cerca de 1,5 vezes após administração oral diária de Neovlar[®]. Considerando a variação da meia-vida da fase de disposição terminal do soro e a ingestão diária, os níveis séricos de etinilestradiol no estado de equilíbrio são alcançados após aproximadamente uma semana.

➤ Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos obtidos através de estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para a reprodução mostraram que não há risco especialmente relevante para humanos. No entanto, deve-se ter em mente que esteroides sexuais podem estimular o crescimento de determinados tecidos e tumores dependentes de hormônio.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os contraceptivos orais combinados (COCs) não devem ser utilizados na presença de qualquer uma das seguintes condições:

- presença ou história de processos trombóticos/tromboembólicos (arteriais ou venosos) como, por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio; ou de acidente vascular cerebral;
- presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (por exemplo, episódio isquêmico transitório, angina pectoris);
- alto risco de trombose arterial ou venosa (veja item “Advertências e precauções”);
- história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;
- diabetes mellitus com alterações vasculares;
- doença hepática grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;
- uso de medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações destes medicamentos (veja item “Interações medicamentosas”);
- presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- diagnóstico ou suspeita de neoplasias malignas dependentes de esteroides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas);
- sangramento vaginal não diagnosticado;
- suspeita ou diagnóstico de gravidez;
- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos componentes do produto.

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso de COCs, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

Categoria X (Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente) – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em caso de ocorrência de qualquer uma das condições ou fatores de risco mencionados a seguir, os benefícios da utilização de COCs devem ser avaliados frente aos possíveis riscos para cada usuária individualmente e discutidos com a mesma antes de optar pelo início de sua utilização. Em casos de agravamento, exacerbação ou aparecimento pela primeira vez de qualquer uma dessas condições ou fatores de risco, a usuária deve entrar em contato com seu médico. Nestes casos, a continuação do uso do produto deve ficar a critério médico.

➤ Distúrbios circulatórios

Estudos epidemiológicos sugerem associação entre a utilização de COCs e um aumento do risco de distúrbios tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, como infarto do miocárdio, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidentes vasculares cerebrais. A ocorrência destes eventos é rara. O risco de ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) é mais elevado durante o primeiro ano de uso do contraceptivo hormonal. Este risco aumentado está presente após iniciar pela primeira vez o uso de COC ou ao reiniciar o uso (após um intervalo de 4 semanas ou mais sem uso de pílula) do mesmo COC ou de outro COC. Dados de um grande estudo coorte prospectivo, de 3 braços, sugerem que este risco aumentado está presente principalmente durante os 3 primeiros meses. O risco geral de TEV em usuárias de contraceptivos orais contendo estrogênio em baixa dose (< 0,05 mg de etinilestradiol) é duas a três vezes maior que em não usuárias de COCs que não estejam grávidas e continua a ser menor do que o risco associado à gravidez e ao parto. Um aumento adicional no risco de TEV não pode ser excluído em usuárias de COCs contendo 0,05 mg de etinilestradiol ou mais. O TEV pode provocar risco para a vida da usuária ou pode ser fatal (em 1 a 2% dos casos).

O tromboembolismo venoso (TEV) se manifesta como trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar, e pode ocorrer durante o uso de qualquer COC.

Em casos extremamente raros, tem sido relatada a ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos como, por exemplo, em veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas em usuárias de COCs.

Sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir: inchaço unilateral em membro inferior ou ao longo da veia da perna, dor ou sensibilidade na perna que pode ser sentida apenas quando se está em pé ou andando, calor aumentado na perna afetada, descoloração ou hiperemia da pele da perna.

Sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir: início súbito e inexplicável de dispneia ou taquipneia; tosse de início abrupto que pode levar a hemoptise; dor torácica intensa e aguda que pode aumentar com a respiração profunda; ansiedade; tontura severa ou vertigem; taquicardia ou arritmia cardíaca. Alguns destes sintomas (por exemplo, dispneia, tosse) não são específicos e podem ser erroneamente interpretados como eventos mais comuns ou menos graves (por exemplo, infecções do trato respiratório).

Um evento tromboembólico arterial pode incluir acidente vascular cerebral, oclusão vascular ou infarto do miocárdio (IM). Sintomas de um acidente vascular cerebral podem incluir: diminuição da sensibilidade ou da força motora afetando de forma súbita a face, braço ou perna, especialmente em um lado do corpo; confusão súbita, dificuldade para falar ou compreender; dificuldade repentina para enxergar com um ou ambos os olhos; súbita dificuldade para caminhar; tontura, perda de equilíbrio ou de coordenação; cefaleia repentina, intensa ou prolongada, sem causa conhecida; perda de consciência ou desmaio, com ou sem convulsão. Outros sinais de oclusão vascular podem incluir: dor súbita; inchaço e cianose de uma extremidade; abdome agudo.

Sintomas de infarto do miocárdio (IM) podem incluir: dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou estufamento no peito, braço ou abaixo do esterno; desconforto que se irradia para as costas, mandíbula, garganta, braço, estômago; saciedade, indigestão ou sensação de asfixia; sudorese, náuseas, vômitos ou tontura; fraqueza extrema, ansiedade ou dispneia, taquicardia ou arritmia cardíaca.

Eventos tromboembólicos arteriais podem provocar risco para a vida da usuária ou podem ser fatais.

O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentem um fator de risco individual mais grave. Este risco aumentado pode ser maior que um simples risco cumulativo de fatores. Um COC não deve ser prescrito em caso de uma avaliação risco-benefício negativa (veja item “Contraindicações”).

O risco de eventos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, aumenta com:

- idade;
- obesidade (índice de massa corpórea superior a 30 kg/m²);
- história familiar positiva (isto é, tromboembolismo venoso ou arterial detectado em um (a) irmão (ã) ou em um dos progenitores em idade relativamente jovem). Se há suspeita ou conhecimento de predisposição hereditária, a usuária deve ser encaminhada a um especialista antes de decidir pelo uso de qualquer COC;
- imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer intervenção cirúrgica em membros inferiores ou trauma extenso. Nestes casos, é aconselhável descontinuar o uso do COC (em casos de cirurgia programada com, pelo menos, 4 semanas de antecedência) e não reiniciá-lo até duas semanas após o total restabelecimento;
- tabagismo (com consumo elevado de cigarros e aumento da idade, o risco torna-se ainda maior, especialmente em mulheres com idade superior a 35 anos);
- dislipoproteinemia;
- hipertensão;
- enxaqueca;
- valvopatia;
- fibrilação atrial.

Não há consenso quanto à possível influência de veias varicosas e de tromboflebite superficial na gênese do tromboembolismo venoso.

Deve-se considerar o aumento do risco de tromboembolismo no puerpério (para informações sobre gravidez e lactação veja também item “Gravidez e lactação”).

Outras condições clínicas que também têm sido associadas aos eventos adversos circulatórios são: diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, patologia intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.

O aumento da frequência ou da intensidade de enxaquecas durante o uso de COCs pode ser motivo para a suspensão imediata dos mesmos, dada a possibilidade deste quadro representar o início de um evento vascular cerebral.

Os fatores bioquímicos que podem indicar predisposição hereditária ou adquirida para trombose arterial ou venosa incluem: resistência à proteína C ativada (PCA), hiper-homocisteinemia, deficiências de antitrombina III, de proteína C e de proteína S, anticorpos antifosfolípidios (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Na avaliação da relação risco-benefício, o médico deve considerar que o tratamento adequado de uma condição clínica pode reduzir o risco associado de trombose e que o risco associado à gestação é mais elevado do que aquele associado ao uso de COCs de baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol).

➤ Tumores

O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção persistente por HPV (papilomavírus humano). Alguns estudos epidemiológicos indicaram que o uso de COCs por período prolongado pode contribuir para este risco aumentado, mas continua existindo controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos efeitos concorrentes, por exemplo, da realização de citologia cervical e do comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira.

Uma metanálise de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que existe pequeno aumento do risco relativo (RR = 1,24) para câncer de mama diagnosticado em mulheres que estejam usando COCs. Este aumento desaparece gradualmente nos 10 anos subsequentes à suspensão do uso do COC. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno, se comparado ao risco total de câncer de mama. Estes estudos não fornecem evidências de causalidade. O padrão observado de aumento do risco pode ser devido ao diagnóstico precoce de câncer de mama em usuárias de COCs, aos efeitos biológicos dos COCs ou à combinação de ambos. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias que já utilizaram alguma vez os COCs tendem a ser clinicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs.

Foram relatados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, malignos em usuárias de COCs. Em casos isolados, estes tumores provocaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da usuária. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial de usuárias de COCs que apresentarem dor intensa em abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal.

Tumores malignos podem provocar risco para a vida da usuária ou podem ser fatais.

➤ Outras condições

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar da mesma, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COCs.

Embora tenham sido relatados discretos aumentos da pressão arterial em muitas usuárias de COCs, os casos de relevância clínica são raros. Entretanto, no

caso de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa durante o uso de COC, é prudente que o médico descontinue o uso do produto e trate a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do COC pode ser reiniciado, caso os níveis pressóricos se normalizem com o uso de terapia anti-hipertensiva.

Foi descrita a ocorrência ou agravamento das seguintes condições, tanto durante a gestação quanto durante o uso de COC, no entanto, a evidência de uma associação com o uso de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada com a otosclerose.

Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema.

Os distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso de COC, até que os marcadores da função hepática retornem aos valores normais. A recorrência de icterícia colestatia que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação, ou durante o uso anterior de esteroides sexuais, requer a descontinuação do uso de COCs.

Embora os COCs possam exercer efeito sobre a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose, não há qualquer evidência da necessidade de alteração do regime terapêutico em usuárias de COCs de baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol) que sejam diabéticas. Entretanto, deve-se manter monitoramento cuidadoso enquanto estas usuárias estiverem utilizando COCs.

O uso de COCs tem sido associado à doença de Crohn e à colite ulcerativa.

Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, sobretudo em usuárias com história de cloasma gravídico. Mulheres predispostas ao desenvolvimento de cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem usando COCs.

➤ **Consultas/exames médicos**

Antes de iniciar ou retomar o uso do COC, é necessário obter história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em “Contraindicações” e “Advertências e precauções”; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso de COCs. A avaliação médica periódica é igualmente importante porque as contraindicações (por exemplo, episódio isquêmico transitório, etc.) ou fatores de risco (por exemplo, história familiar de trombose arterial ou venosa) podem aparecer pela primeira vez durante a utilização do COC. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas nas condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada usuária, mas em geral, devem incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

As usuárias devem ser informadas que os contraceptivos orais não protegem contra infecções causadas pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

➤ **Redução da eficácia**

A eficácia dos COCs pode ser reduzida nos casos de esquecimento de tomada de comprimidos revestidos (veja subitem “Comprimidos revestidos esquecidos”), distúrbios gastrointestinais ou tratamento concomitante com outros medicamentos (veja itens “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”).

➤ **Redução do controle do ciclo**

Como ocorre com todos os COCs, pode surgir sangramento irregular (gotejamento ou sangramento de escape), especialmente durante os primeiros meses de uso. Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular somente será significativa após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.

Se o sangramento irregular persistir ou ocorrer após ciclos anteriormente regulares, devem ser consideradas causas não-hormonais e, nestes casos, são indicados procedimentos diagnósticos apropriados para exclusão de neoplasia maligna ou gestação. Estas medidas podem incluir a realização de curetagem.

É possível que em algumas usuárias não ocorra o sangramento por privação durante o intervalo de pausa. Se a usuária ingeriu os comprimidos revestidos segundo as instruções descritas no item “Posologia e modo de usar”, é pouco provável que esteja grávida. Porém, se o COC não tiver sido ingerido corretamente no ciclo em que houve ausência de sangramento por privação, ou se não ocorrer sangramento por privação em dois ciclos consecutivos, deve-se excluir a possibilidade de gestação antes de continuar a utilização do COC.

➤ **Gravidez e lactação**

- **Gravidez**

Neovlar® é contraindicado durante a gravidez. Caso a usuária engravidar durante o uso de Neovlar®, deve-se descontinuar o seu uso. Entretanto, estudos epidemiológicos abrangentes não revelaram risco aumentado de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres que tenham utilizado COC antes da gestação. Também não foram verificados efeitos teratogênicos decorrentes da ingestão acidental de COCs no início da gestação.

“Categoria X (Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente) – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.”

- **Lactação**

Os COCs podem afetar a lactação, uma vez que podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Portanto, em geral, não é recomendável o uso de COCs até que a lactante tenha suspenso completamente a amamentação do seu filho. Pequenas quantidades dos esteroides contraceptivos e/ou de seus metabólitos podem ser excretadas com leite.

➤ **Alterações em exames laboratoriais**

O uso de esteroides presentes nos contraceptivos pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoideana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado normal.

➤ **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Não foram conduzidos estudos e não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas em usuárias de COCs.

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

Este medicamento contém LACTOSE.

Atenção portadores de Doença Celíaca ou Síndrome Celíaca: contém Glúten.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Efeitos de outros medicamentos sobre Neovlar®

As interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos indutores das enzimas microsossomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais e pode produzir sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia do contraceptivo oral.

A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias de tratamento. Geralmente, a indução enzimática máxima é observada dentro de poucas semanas. Após a interrupção da administração do medicamento a indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas.

Usuárias sob tratamento com qualquer uma destas substâncias deve utilizar temporária e adicionalmente método contraceptivo de barreira ou escolher outro método contraceptivo. O método de barreira deve ser usado concomitantemente, assim como nos 28 dias posteriores à sua descontinuação. Se o período de utilização do método de barreira estender-se além do final da cartela do COC, a usuária deverá iniciar a cartela seguinte imediatamente após o término da cartela em uso, sem proceder ao intervalo de pausa habitual.

➤ **Substâncias que aumentam a depuração dos COCs (eficácia dos COCs diminuída por indução enzimática), por exemplo:**

fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e também possivelmente com oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João.

➤ **Substâncias com efeito variável na depuração dos COCs, por exemplo:**

Quando coadministrados com COCs, muitos inibidores das HIV/HCV proteases e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios e progestógenos. Essas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos.

➤ **Substâncias que reduzem a depuração dos COCs (inibidores enzimáticos):**

Inibidores potentes e moderados do CYP3A4, como antifúngicos azólicos (por exemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, antibióticos macrolídeos (por exemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem e suco de toronja ("grapefruit") podem aumentar as concentrações plasmáticas de estrogênio ou de progestógeno ou de ambos.

Doses de 60 a 120 mg/dia de etoricoxibe demonstraram aumentar as concentrações plasmáticas de etinilestradiol 1,4 a 1,6 vezes, respectivamente, quando administradas concomitantemente com um contraceptivo hormonal combinado contendo 0,035 mg de etinilestradiol.

- Efeitos dos COCs sobre outros medicamentos

Contraceptivos orais podem afetar o metabolismo de alguns outros fármacos. Consequentemente, as concentrações plasmática e tecidual podem aumentar (por exemplo, ciclosporina) ou diminuir (por exemplo, lamotrigina).

O etinilestradiol, in vitro, é um inibidor reversível do CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2, assim como inibidor baseado no mecanismo do CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2. Em estudos clínicos, a administração de contraceptivos hormonais contendo etinilestradiol não levou a qualquer aumento ou, somente um discreto aumento das concentrações plasmáticas dos substratos da CYP3A4 (por exemplo, midazolam), enquanto as concentrações plasmáticas dos substratos do CYP1A2 podem aumentar discretamente (por exemplo, teofilina) ou moderadamente (por exemplo, melatonina e tizanidina).

➤ **Interações farmacodinâmicas**

A coadministração de medicamentos contendo etinilestradiol com medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações desses, tem demonstrado estar associada ao aumento dos níveis de ALT em mais de 20 vezes o limite superior normal em usuárias saudáveis e usuárias infectadas por HCV (veja item "4. Contraindicações").

Deve-se avaliar também as informações contidas na bula do medicamento utilizado concomitantemente a fim de identificar interações em potencial.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Este medicamento tem prazo de validade de 30 meses a partir da data de fabricação.

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

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

➤ **Características Organolépticas**

Comprimidos revestidos de cor marrom claro, sem cheiro (odor) ou gosto 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

Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos na ordem indicada na cartela, por 21 dias consecutivos, mantendo-se aproximadamente o mesmo horário e, se necessário, com pequena quantidade de líquido. Cada nova cartela é iniciada após um intervalo de pausa de 7 dias sem a ingestão de comprimidos revestidos, durante o qual deve ocorrer sangramento por privação hormonal (em 2-3 dias após a ingestão do último comprimido revestido). Este sangramento pode não haver cessado antes do início de uma nova cartela.

➤ **Início do uso de Neovlar®**

- **Quando nenhum outro contraceptivo hormonal foi utilizado no mês anterior**

No caso da usuária não ter utilizado contraceptivo hormonal no mês anterior, a ingestão deve ser iniciada no 1º dia do ciclo (1º dia de sangramento menstrual).

- **Mudando de outro contraceptivo oral combinado, anel vaginal ou adesivo transdérmico (contraceptivo) para Neovlar®**

A usuária deve começar o uso de Neovlar® preferencialmente no dia posterior à ingestão do último comprimido ativo (último comprimido contendo hormônio) do contraceptivo usado anteriormente ou, no máximo, no dia seguinte ao último dia de pausa ou de tomada de comprimidos inativos (sem hormônio).

Se estiver mudando de anel vaginal ou adesivo transdérmico, deve começar preferencialmente no dia da retirada do último anel ou adesivo do ciclo ou, no máximo, no dia previsto para a próxima aplicação.

- **Mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante) ou sistema intrauterino (SIU) com liberação de progestógeno para Neovlar®**

A usuária poderá iniciar o uso de Neovlar® em qualquer dia no caso da minipílula, ou no dia da retirada do implante ou do SIU, ou no dia previsto para a próxima injeção. Em todos esses casos (uso anterior de minipílula, injeção, implante ou sistema intrauterino com liberação de progestógeno), recomenda-

se usar adicionalmente um método de barreira nos 7 primeiros dias de ingestão de Neovlar®.

- Após abortamento de primeiro trimestre

Pode-se iniciar o uso de Neovlar® imediatamente, sem necessidade de adotar medidas contraceptivas adicionais.

- Após parto ou abortamento no segundo trimestre

Para amamentação, veja o item “Gravidez e lactação”.

Após parto ou abortamento no segundo trimestre, é recomendável iniciar o COC no período entre o 21º e 28º dia após o procedimento. Se começar em período posterior, deve-se aconselhar o uso adicional de um método de barreira nos 7 dias iniciais de ingestão. Se já tiver ocorrido relação sexual, deve certificar-se de que a mulher não esteja grávida antes de iniciar o uso do COC ou, então, aguardar a primeira menstruação.

➤ Comprimidos revestidos esquecidos

Se houver transcorrido **menos de 12 horas** do horário habitual de ingestão a proteção contraceptiva não será reduzida. A usuária deve tomar imediatamente o comprimido revestido esquecido e continuar o restante da cartela no horário habitual.

Se houver transcorrido **mais de 12 horas**, a proteção contraceptiva pode estar reduzida neste ciclo. Neste caso, deve-se ter em mente duas regras básicas: 1) a ingestão dos comprimidos revestidos nunca deve ser interrompida por mais de 7 dias; 2) são necessários 7 dias de ingestão contínua dos comprimidos revestidos para conseguir supressão adequada do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Consequentemente, na prática diária, pode-se usar a seguinte orientação:

- Esquecimento na 1ª semana

A usuária deve ingerir imediatamente o último comprimido revestido esquecido, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos revestidos. Os comprimidos revestidos restantes devem ser tomados no horário habitual. Adicionalmente, deve-se adotar um método de barreira (por exemplo, preservativo) durante os 7 dias subsequentes. Se tiver ocorrido relação sexual nos 7 dias anteriores, deve-se considerar a possibilidade de gravidez. Quanto mais comprimidos revestidos forem esquecidos e mais perto estiverem do intervalo normal sem tomada de comprimidos revestidos (pausa), maior será o risco de gravidez.

- Esquecimento na 2ª semana

A usuária deve ingerir imediatamente o último comprimido revestido esquecido, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos revestidos e deve continuar tomando o restante da cartela no horário habitual. Se nos 7 dias precedentes ao primeiro comprimido revestido esquecido, todos os comprimidos revestidos tiverem sido tomados conforme as instruções, não é necessária qualquer medida contraceptiva adicional. Porém, se isto não tiver ocorrido, ou se mais do que um comprimido revestido tiver sido esquecido, deve-se aconselhar a adoção de precauções adicionais por 7 dias.

- Esquecimento na 3ª semana

O risco de redução da eficácia é iminente pela proximidade do intervalo sem ingestão de comprimidos revestidos (pausa). No entanto, ainda se pode minimizar a redução da proteção contraceptiva ajustando o esquema de ingestão dos comprimidos revestidos. Se nos 7 dias anteriores ao primeiro comprimido revestido esquecido a ingestão foi feita corretamente, a usuária poderá seguir qualquer uma das duas opções abaixo, sem precisar usar métodos contraceptivos adicionais. Se não for este o caso, ela deve seguir a primeira opção e usar medidas contraceptivas adicionais (por exemplo, preservativo) durante os 7 dias seguintes.

- 1) Tomar o último comprimido revestido esquecido imediatamente, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos revestidos e continuar tomando os comprimidos revestidos seguintes no horário habitual. A nova cartela deve ser iniciada assim que acabar a cartela atual, isto é, sem o intervalo de pausa habitual entre elas. É pouco provável que ocorra sangramento por privação até o final da segunda cartela, mas pode ocorrer gotejamento ou sangramento de escape durante os dias de ingestão dos comprimidos revestidos.
- 2) Suspender a ingestão dos comprimidos revestidos da cartela atual, fazer um intervalo de pausa de até 7 dias sem ingestão de comprimidos revestidos (incluindo os dias em que se esqueceu de tomá-los) e, a seguir, iniciar uma nova cartela.

Se não ocorrer sangramento por privação no primeiro intervalo normal sem ingestão de comprimido revestido (pausa), deve-se considerar a possibilidade de gravidez.

➤ Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais

No caso de distúrbios gastrintestinais graves, a absorção pode não ser completa e medidas contraceptivas adicionais devem ser tomadas.

Se ocorrer vômitos dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido revestido, deve-se seguir o mesmo procedimento usado no subitem “Comprimidos revestidos esquecidos”. Se a usuária não quiser alterar seu esquema habitual de ingestão, deve retirar o(s) comprimido(s) revestido(s) adicional(is) de outra cartela.

➤ Informações adicionais para populações especiais

- Usuárias pediátricas

Neovlar® é indicado apenas para uso após a menarca.

- Usuárias idosas

Não aplicável. Neovlar® não é indicado para uso após a menopausa.

- Usuárias com insuficiência hepática

Neovlar® é contraindicado em mulheres com doença hepática grave. Veja item “Contraindicações”.

- Usuárias com insuficiência renal

Neovlar® não foi estudado especificamente em usuárias com insuficiência renal. Dados disponíveis não sugerem alteração no tratamento desta população de usuárias.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas com Neovlar® são náusea, dor abdominal, aumento de peso, cefaleia, humor deprimido, alterações de humor, dor nas mamas e hipersensibilidade dolorosa nas mamas. Essas reações ocorrem em 1% ou mais das usuárias.

As reações adversas graves são tromboembolismo arterial e venoso.

- Reações adversas

Foram observadas as seguintes reações adversas em usuárias de COCs, sem que a exata relação de causalidade tenha sido estabelecida*:

Classificação por sistema corpóreo (MedDRA)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios nos olhos			intolerância a lentes de contato	
Distúrbios gastrintestinais	náuseas, dor abdominal	vômitos, diarreia		
Distúrbios no sistema imunológico			hipersensibilidade	
Investigações	aumento de peso corporal		diminuição de peso corporal	
Distúrbios metabólicos e nutricionais		retenção de líquido		
Distúrbios no sistema nervoso	cefaleia	enxaqueca		
Distúrbios psiquiátricos	estados depressivos, alterações de humor	diminuição da libido	aumento da libido	
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	dor e hipersensibilidade dolorosa nas mamas	hipertrofia mamária	corrimento vaginal, secreção das mamas	
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos		erupção cutânea, urticária	eritema nodoso, eritema multiforme	
Distúrbios vasculares				eventos tromboembólicos venosos e arteriais**

*Foi utilizado o termo MedDRA (versão 12.0) mais apropriado para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados mas também devem ser considerados.

**“Eventos tromboembólicos venosos e arteriais” resume as seguintes entidades médicas: oclusão de veia profunda periférica, trombose e embolia/occlusão vascular pulmonar, trombose, embolia e infarto/infarto do miocárdio/infarto cerebral e AVC não especificado como hemorrágico.

Descrição das reações adversas selecionadas

As reações adversas com frequência muito baixa ou com início tardio dos sintomas que são consideradas relacionadas ao grupo de usuárias de contraceptivo oral combinado estão listadas a seguir (veja também itens “Contraindicações” e “Advertências e precauções”).

Tumores:

- A frequência de diagnóstico de câncer de mama é ligeiramente maior em usuárias de CO. Como o câncer de mama é raro em mulheres abaixo de 40 anos, o aumento do risco é pequeno em relação ao risco geral de câncer de mama. A causalidade com uso de COC é desconhecida.
- Tumores hepáticos (benignos e malignos).

Outras condições:

- mulheres com hipertrigliceridemia (risco aumentado de pancreatite em usuárias de COCs);
- hipertensão;
- ocorrência ou piora de condições para as quais a associação com o uso de COC não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, coreia de Sydenham, herpes gestacional, perda de audição relacionada à otosclerose;
- em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar sintomas de angioedema;
- distúrbios das funções hepáticas;
- alterações na tolerância à glicose ou efeitos sobre a resistência periférica à insulina;
- doença de Crohn, colite ulcerativa;
- cloasma.

Interações

Sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia contraceptiva podem ser resultado de interações medicamentosas entre contraceptivos orais e outros fármacos (indutores enzimáticos), veja item “Interações medicamentosas”.

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

10. SUPERDOSE

Não há relatos de efeitos deletérios graves decorrentes da superdose. Os sintomas que podem ocorrer nestes casos são: náuseas, vômitos e sangramento de privação, que pode ocorrer até em meninas antes da menarca, se elas ingerirem acidentalmente o medicamento. Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.1498

Registrado por:

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado por:

Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.

São Paulo – SP
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/05/2023.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
05/2023	Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Comprimido revestido (0,25 + 0,05) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 21 (0,25 + 0,05) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63 (0,25 + 0,05) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 1050
28/09/2022	4754564/22-7	10458 MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/04/2022	1534764/22-4	11200 Medicamento Novo - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Operação Comercial)	13/06/2022	Dizeres Legais	VP VPS	Comprimido revestido (0,25 + 0,05) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 21 (0,25 + 0,05) MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63 (0,25 + 0,05) MG

									COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 1050
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--