

IZIZ[®]

Libbs Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

acetato de nomegestrol + estradiol
2,5 mg + 1,5 mg

IZIZ

acetato de nomegestrol + estradiol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg em embalagem com 24 comprimidos revestidos brancos (ativo) e 4 comprimidos revestidos amarelos (placebo) ou 72 comprimidos revestidos brancos (ativo) e 12 comprimidos revestidos amarelos (placebo).

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido branco contém:

acetato de nomegestrol.....2,5 mg
estradiol hemi-hidratado.....1,55 mg
(equivalente a 1,5 mg de estradiol)

Excipientes: lactose monohidratada, celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício, talco, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio e macrogol.

Cada comprimido revestido amarelo contém:

Excipientes: lactose monohidratada, celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício, talco, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Anticoncepção oral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em dois estudos randomizados, abertos e comparativos de eficácia-segurança, mais de 3.200 mulheres entre 18-50 anos de idade foram tratadas por até 13 ciclos consecutivos com acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg e mais de 1.000 mulheres com drospirenona 3 mg + etinilestradiol 30 mcg (regime de 21/7).

No grupo de acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg, foi relatado aumento de peso em 8,6% das mulheres (versus 5,7% no grupo comparador); sangramento de privação anormal (predominantemente ausência de sangramento de privação) em 10,5% das mulheres (versus 0,5% no grupo comparador); e acne em 15,4% das mulheres (versus 7,9% no grupo comparador) (veja "9. REAÇÕES ADVERSAS"). As avaliações de acne durante o tratamento com acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg mostraram que a maioria das mulheres (73,1%) não apresentou alteração no status da acne em comparação com o pré-tratamento, enquanto 16,8% apresentaram melhora da acne e 10,1% apresentaram novos casos ou agravamento da acne. Para o comparador drospirenona 3 mg – etinilestradiol 30 mcg, cuja menor dose tem a indicação para o tratamento da acne, 75,4% das mulheres não apresentaram alteração no status da acne, enquanto 20,4% apresentaram melhora e 4,2% apresentaram agravamento da acne.

No estudo clínico realizado com acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg na União Europeia, Ásia e Austrália, foram calculados os seguintes índices de Pearl para a faixa etária de 18-35 anos:

Falha do método: 0,40 (limite superior do intervalo de confiança 95%: 1,03)

Falha do método e da usuária: 0,38 (limite superior do intervalo de confiança 95%: 0,97)

No estudo clínico realizado com acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg nos Estados Unidos, Canadá e América Latina, foram calculados os seguintes índices de Pearl para a faixa etária de 18-35 anos:

Falha do método: 1,22 (limite superior do intervalo de confiança 95%: 2,18)

Falha do método e da usuária: 1,16 (limite superior do intervalo de confiança 95%: 2,08)

Em um estudo randomizado e aberto, 32 mulheres foram tratadas por 6 ciclos com acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg.

Após a descontinuação de acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg, o retorno da ovulação ocorreu em média 20,8 dias após a última tomada de comprimido, sendo que as ovulações mais precoces foram detectadas em 16 dias.

O ácido fólico é uma vitamina importante na fase inicial da gravidez. As concentrações séricas de ácido fólico permaneceram inalteradas durante e após o tratamento com acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg por 6 ciclos consecutivos em comparação com o basal.

Em um estudo randomizado, aberto e comparativo de 2 anos, mulheres de 21-35 anos de idade foram tratadas com acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg sem efeito clinicamente relevante sobre a densidade mineral óssea.

Um estudo randomizado, aberto, comparativo e multicêntrico foi realizado para determinar os efeitos de acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg sobre hemostasia, lipídios, metabolismo de carboidratos, função adrenal e da tireoide, e androgênios. Sessenta mulheres de 18-50 anos de idade foram tratadas com acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg por 6 ciclos consecutivos. Tolerância à glicose e sensibilidade à insulina permaneceram inalteradas e nenhum efeito clinicamente relevante sobre o metabolismo lipídico e a hemostasia foi observado. O acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg aumentou as proteínas carreadoras TBG e CBG, e induziu um pequeno aumento de SHBG. Os parâmetros androgênicos androstenediona, DHEA-S, testosterona total e livre foram significativamente reduzidos durante o uso de acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg.

A histologia endometrial foi investigada em um subgrupo de mulheres (n=32) em um estudo clínico após 13 ciclos de tratamento. Não houve qualquer resultado anormal.

População pediátrica

Não há dados disponíveis sobre eficácia e segurança em adolescentes com menos de 18 anos de idade. Os dados farmacocinéticos disponíveis estão descritos no item "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética".

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: hormônios sexuais e moduladores do sistema genital, progestagênios e estrogênios, combinações fixas, código ATC: G03AA14.

O acetato de nomegestrol é um progestagênio altamente seletivo derivado do hormônio esteroide natural progesterona. O acetato de nomegestrol possui alta afinidade pelo receptor humano de progesterona e apresenta atividade antigonadotrópica, atividade antiestrogênica mediada por receptor de progesterona, atividade antiandrogênica moderada, e não apresenta atividade estrogênica, androgênica, glicocorticoide ou mineralocorticoide.

O estrogênio de IZIZ é o 17 β -estradiol, um estrogênio natural idêntico ao 17 β -estradiol (E2) endógeno humano. Este estrogênio difere do estrogênio etinilestradiol utilizado em outros anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCos) pela ausência do grupo etinil na posição 17-alfa. Durante o uso de IZIZ, as concentrações médias de E2 são comparáveis às concentrações de E2 durante a fase folicular inicial e a fase lútea tardia do ciclo menstrual (veja "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética").

O efeito anticoncepcional de IZIZ é baseado na interação de vários fatores, cujos mais importantes são observados como a inibição da ovulação e as alterações do muco cervical.

Farmacocinética

- acetato de nomegestrol (NOMAC)

Absorção: o acetato de nomegestrol administrado por via oral é rapidamente absorvido.

Concentrações plasmáticas máximas de aproximadamente 7 ng/mL são atingidas em 2 h após administração única. A biodisponibilidade absoluta após uma dose única é de 63%. Nenhum efeito clinicamente relevante dos alimentos foi observado sobre a biodisponibilidade do acetato de nomegestrol.

Distribuição: o acetato de nomegestrol se liga extensivamente à albumina (97-98%), mas não se liga à globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) ou à globulina ligadora de corticoide (CBG). O volume de distribuição aparente do acetato de nomegestrol no estado de equilíbrio é de 1.645 \pm 576 L.

Biotransformação: o acetato de nomegestrol é metabolizado em diversos metabólitos hidroxilados inativos pelas enzimas hepáticas do citocromo P450, principalmente a CYP3A4 e a CYP3A5 com possível contribuição da CYP2C19 e da CYP2C8. O acetato de nomegestrol e seus metabólitos hidroxilados sofrem amplo metabolismo de fase 2 para formar conjugados glicurônicos e de sulfato. A depuração aparente no estado de equilíbrio é de 26 L/h.

Eliminação: a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é de 46 h (variando de 28-83 h) no estado de equilíbrio. A meia-vida de eliminação dos metabólitos não foi determinada.

O acetato de nomegestrol é excretado pela urina e pelas fezes. Aproximadamente 80% da dose é excretada na urina e nas fezes dentro de 4 dias. A excreção do acetato de nomegestrol foi quase completa após 10 dias e as quantidades excretadas foram maiores nas fezes do que na urina.

Linearidade: observou-se linearidade de dose na faixa de 0,625-5 mg (determinada em mulheres férteis e pós-menopáusicas).

Condições no estado de equilíbrio: a farmacocinética do acetato de nomegestrol não é influenciada pela SHBG. O estado de equilíbrio é atingido após 5 dias. Concentrações plasmáticas máximas de aproximadamente 12 ng/mL são atingidas 1,5 h após a administração. As concentrações médias plasmáticas de estado de equilíbrio são de 4 ng/mL.

Interações medicamentosas: o acetato de nomegestrol não causa indução ou inibição observável in vitro de qualquer enzima do citocromo P450 e não apresenta interação clinicamente relevante com o transportador P-gp.

- **estradiol (E2)**

Absorção: após administração oral, o estradiol sofre considerável efeito de primeira passagem. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 1%. Nenhum efeito clinicamente relevante da presença de alimentos foi observado sobre a biodisponibilidade do estradiol.

Distribuição: a distribuição de estradiol exógeno e endógeno é similar. Os estrogênios são amplamente distribuídos no organismo e são, em geral, encontrados em maiores concentrações nos órgãos-alvo de hormônios sexuais. O estradiol circula no sangue ligado à SHBG (37%) e à albumina (61%), enquanto apenas aproximadamente 1-2% fica livre.

Biotransformação: o estradiol exógeno oral é amplamente metabolizado. O metabolismo do estradiol exógeno e endógeno é similar. O estradiol é rapidamente transformado no intestino e no fígado em vários metabólitos, principalmente em estrona, os quais são subsequentemente conjugados e passam por circulação entero-hepática. Existe um equilíbrio dinâmico entre o estradiol, a estrona e a estrona-sulfato devido a várias atividades enzimáticas incluindo estradiol-desidrogenases, sulfotransferases e arilsulfatases. A oxidação da estrona e do estradiol envolve as enzimas do citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extra-hepática), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 e CYP2C9.

Eliminação: o estradiol é rapidamente depurado da circulação. Devido ao metabolismo e à circulação entero-hepática, um grande grupo circulante de sulfatos e glicuronídeos estrogênicos está presente. Isso resulta em uma meia-vida de eliminação corrigida pelo nível basal altamente variável de estradiol, que é calculada como sendo de $3,6 \pm 1,5$ h após administração intravenosa.

Condições no estado de equilíbrio: as concentrações séricas máximas de estradiol são de aproximadamente 90 pg/mL e são atingidas 6 h após a administração. As concentrações séricas médias são de 50 pg/mL e essas concentrações de estradiol correspondem às das fases inicial e tardia do ciclo menstrual de uma mulher.

Populações especiais

- **População pediátrica:** a farmacocinética do acetato de nomegestrol (objetivo primário) após uma única administração oral da associação acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg em mulheres saudáveis adultas e adolescentes pós-menarca foi similar. A exposição ao estradiol (objetivo secundário) foi similar em mulheres adolescentes versus adultas durante as primeiras 24 horas, e menor após 24 horas. A relevância clínica desse resultado é desconhecida.

- **Efeito da insuficiência renal:** não foi realizado estudo para avaliar o efeito da doença renal sobre a farmacocinética da associação acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg.

- **Efeito da insuficiência hepática:** não foi conduzido estudo para avaliar o efeito da doença hepática sobre a farmacocinética da associação acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg. No entanto, os hormônios esteroides podem ser pouco metabolizados em mulheres com insuficiência hepática.

- **Grupos étnicos:** não foi realizado estudo formal para determinar a farmacocinética em grupos étnicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os anticoncepcionais hormonais combinados (AHCs) não devem ser utilizados na presença de qualquer uma das condições listadas a seguir. Como nenhum dado epidemiológico de anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCos) contendo 17 β -estradiol está disponível ainda, as contraindicações para AHCs contendo etinilestradiol são consideradas aplicáveis ao uso de IZIZ. Caso qualquer uma das condições apareça pela primeira vez durante o uso de IZIZ, o medicamento deverá ser interrompido imediatamente.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres nas seguintes condições:

- Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer um dos excipientes de IZIZ.
- Presença ou histórico de trombose venosa (trombose venosa profunda, embolia pulmonar).

- Presença ou histórico de trombose arterial (por exemplo, infarto do miocárdio) ou condições prodrômicas (por exemplo, crise isquêmica transitória, angina pectoris).
- Presença ou histórico de acidente vascular cerebral.
- Histórico de enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
- Presença de um fator de risco grave ou de fatores de risco múltiplos para trombose venosa ou arterial (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES") como:
 - diabetes mellitus com sintomas vasculares;
 - hipertensão grave;
 - dislipoproteinemia grave.
- Cirurgia de grande porte com imobilização prolongada (veja "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").
- Predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial, como resistência à proteína C ativada (PCa), deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, hiper-homocisteinemia e anticorpos antifosfolipídicos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Pancreatite ou histórico de pancreatite se associado à hipertrigliceridemia grave.
- Presença ou histórico de doença hepática grave enquanto os valores de função hepática não retornarem ao normal.
- Presença ou histórico de tumores hepáticos (benignos ou malignos).
- Presença ou suspeita de malignidades influenciadas por esteroides sexuais (por exemplo, de órgãos genitais ou das mamas).
- Gravidez ou suspeita de gravidez.

Gravidez

Este medicamento é contraindicado para uso durante a gravidez ou em caso de suspeita de gravidez (veja "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez e lactação").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

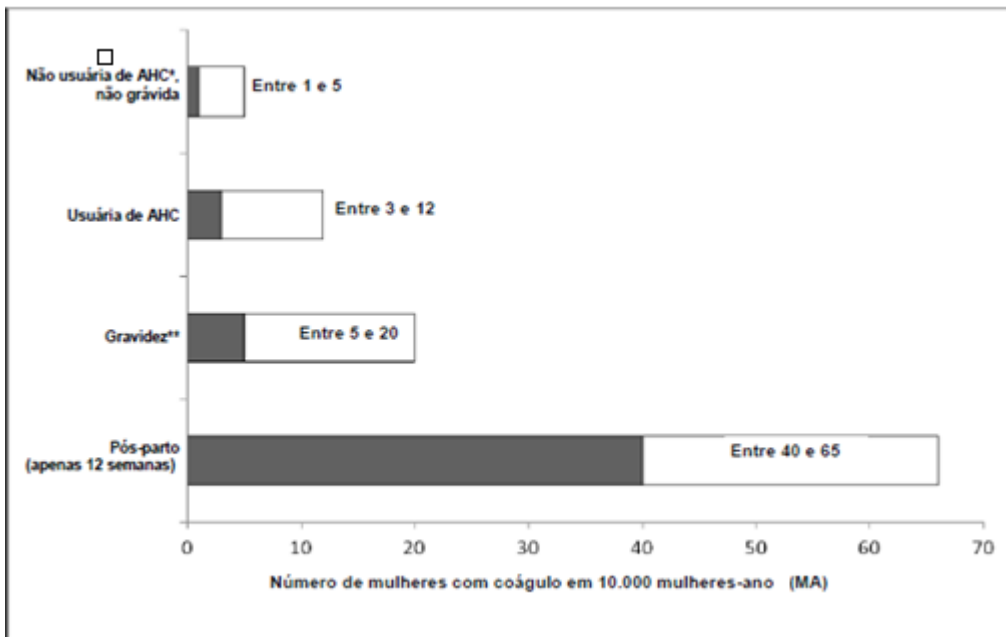
Se alguma das condições/fatores de risco relacionados a seguir estiver presente, os benefícios do uso de IZIZ devem ser avaliados contra os possíveis riscos para a mulher individualmente e discutidos com a paciente antes de ela decidir iniciar o uso de IZIZ. Em caso de agravamento, exacerbação ou primeira ocorrência de alguma dessas condições ou fatores de risco, a mulher deve entrar em contato com o seu médico. O médico, então, deve decidir se o uso de IZIZ deve ser descontinuado. Todos os dados apresentados a seguir são baseados nos dados epidemiológicos obtidos com AHCs que contêm etinilestradiol. IZIZ contém 17 β -estradiol. Como nenhum dado epidemiológico está disponível ainda para AHCs que contêm 17 β -estradiol, as mesmas advertências são consideradas aplicáveis ao uso de IZIZ.

Distúrbios circulatórios

Os seguintes dados são baseados nos dados epidemiológicos obtidos com AHCs contendo etinilestradiol. IZIZ contém 17 β -estradiol. Como nenhum dado epidemiológico está disponível ainda para AHCs que contenham 17 β -estradiol, as mesmas advertências são consideradas aplicáveis ao uso de IZIZ.

- O uso de AHCs é associado a um aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV) em comparação ao não uso. O risco de TEV é maior durante o primeiro ano em que a mulher utiliza um AHC. O risco é também aumentado após o início do uso de AHC ou reinício de uso do mesmo AHC ou de um diferente, após uma interrupção de 4 semanas ou mais.
- Estudos epidemiológicos demonstraram que a incidência de TEV em mulheres sem fator de risco conhecido para TEV que utilizam AHCs de estrogênio em baixa dose (< 50 mcg de etinilestradiol) varia de aproximadamente 3-12 casos por 10.000 mulheres-ano. Isso se compara com 1-5 casos por 10.000 mulheres-ano para não usuárias e 5-20 casos por 10.000 mulheres-ano para mulheres grávidas. A TEV é fatal em 1-2% dos casos.
- A figura a seguir mostra o risco de desenvolvimento de TEV para mulheres não grávidas e que não usam AHCs, para mulheres que usam AHCs, para mulheres grávidas e para mulheres em período pós-parto. Para colocar em perspectiva o risco de desenvolvimento de TEV: se 10.000 mulheres que não estão grávidas e não usam AHCs são acompanhadas por um ano, entre 1-5 dessas mulheres desenvolverão TEV.

Probabilidade de desenvolvimento de TEV



*AHC = anticoncepcional hormonal combinado.

**Dados de gravidez baseados na duração real da gravidez em estudos de referência. Com base em uma suposição modelo em que a duração da gravidez é de nove meses, a razão é de 7 para 27 por 10.000 mulheres-ano.

- Não se sabe como IZIZ influencia esse risco em comparação com outros AHCs.
- Estudos epidemiológicos também associaram o uso de AHCs com um maior risco de tromboembolia arterial (infarto do miocárdio, ataque isquêmico transitório).
- Há relatos extremamente raros da ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos em usuárias de AHCs como, por exemplo, veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas.
- Os sintomas de trombose venosa ou arterial ou de acidente vascular cerebral podem incluir: dor e/ou inchaço unilateral incomum na perna; dor torácica súbita grave, irradiada ou não para o braço esquerdo; dispnéia súbita; início súbito de tosse; cefaleia incomum, grave e prolongada; perda súbita de visão parcial ou completa; diplopia; dificuldade de fala ou afasia; vertigem; colapso com ou sem convulsão focal; fraqueza ou dormência muito acentuada afetando subitamente um dos lados ou uma parte do corpo; distúrbios motores; abdome “agudo”.
- O risco de eventos tromboembólicos venosos aumenta com:
 - aumento da idade;
 - histórico familiar positivo (isto é, tromboembolia venosa em irmãos ou pais em idade relativamente precoce). Se houver suspeita de predisposição hereditária, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre o uso de qualquer anticoncepcional hormonal;
 - imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer cirurgia nas pernas ou grande trauma. Nessas situações, recomenda-se descontinuar o uso (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos com 4 semanas de antecedência) e não reiniciar o uso antes de 2 semanas após completa remobilização. Tratamento antitrombótico deve ser considerado se o uso de AHCO não tiver sido descontinuado com antecedência. Veja também “4. CONTRAINDICAÇÕES”;
 - obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m²).
- Não existe consenso sobre o possível papel das veias varicosas e da tromboflebite superficial na etiologia da trombose venosa.
- O risco de complicações tromboembólicas arteriais ou de acidente vascular cerebral aumenta com:
 - aumento da idade;
 - tabagismo (com tabagismo intenso e aumento da idade o risco aumenta mais, especialmente em mulheres acima dos 35 anos de idade. Mulheres com mais de 35 anos de idade devem ser fortemente aconselhadas a não fumar se desejarem utilizar um AHCO);
 - dislipoproteinemia;
 - obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m²);
 - hipertensão;

- enxaqueca;
- doença cardíaca valvular;
- fibrilação atrial;
- histórico familiar positivo (trombose arterial em irmãos ou pais em idade relativamente precoce). Se houver suspeita de predisposição hereditária, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre o uso de qualquer anticoncepcional hormonal.
- Outras condições médicas associadas a eventos adversos circulatórios incluem diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, doença intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.
- O aumento do risco de tromboembolia no puerpério deve ser considerado (veja “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez e lactação).
- Um aumento na frequência ou gravidade da enxaqueca durante o uso de AHCO (que pode ser prodômico de um evento vascular cerebral) pode ser uma razão para descontinuação imediata do uso de IZIZ.

Mulheres que utilizam AHCOs devem ser especificamente indicadas a contatar os seus médicos em caso de possíveis sintomas de trombose. Em caso de ocorrência ou suspeita de trombose, o uso de AHCO deve ser descontinuado. Deve-se iniciar anticoncepção adequada devido à teratogenicidade da terapia anticoagulante (cumarinas).

Tumores

Todos os dados apresentados a seguir são baseados em dados epidemiológicos obtidos com AHCOs que contêm etinilestradiol. IZIZ contém 17 β -estradiol. Uma vez que dados epidemiológicos ainda não estão disponíveis para AHCOs que contenham 17 β -estradiol, as mesmas advertências são consideradas aplicáveis ao uso de IZIZ.

- O fator de risco mais importante para câncer de colo do útero é a infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV). Estudos epidemiológicos indicaram que o uso prolongado de AHCOs contendo etinilestradiol contribui para esse aumento de risco, mas há incertezas sobre a extensão na qual esse achado é atribuível a variáveis de confusão, como exames mais frequentes do colo do útero e diferença no comportamento sexual incluindo o uso de anticoncepcionais de barreira, ou a uma associação causal.
- Com o uso de AHCOs de doses mais altas (50 mcg de etinilestradiol) o risco de câncer endometrial e de ovário é reduzido. Ainda precisa ser confirmado se isto também se aplica aos AHCOs contendo 17 β -estradiol.
- Uma metanálise de 54 estudos epidemiológicos relatou que há um aumento discreto do risco relativo (RR = 1,24) de o câncer de mama ser diagnosticado em mulheres que estejam utilizando atualmente AHCOs com etinilestradiol. O aumento de risco desaparece gradativamente ao longo de 10 anos após a descontinuação do uso do AHCO. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o maior número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de AHCO é pequeno em relação ao risco global de câncer de mama. O câncer de mama diagnosticado em usuárias de AHCOs tende a ser clinicamente menos avançado do que o diagnosticado em mulheres que nunca os usaram.
- Em um outro estudo epidemiológico de 1,8 milhões de mulheres dinamarquesas, seguido de uma média de 10,9 anos, o RR reportado de câncer de mama entre usuárias de AHCO aumentou com um maior tempo de uso em comparação com mulheres que nunca usaram AHCO (RR geral = 1,19; RR variou de 1,17 a 1 para uso por menos de 5 anos e para 1,46 após mais de 10 anos de uso). A diferença de risco absoluto relatada (número de casos de câncer de mama entre não-usuárias comparado com usuárias atuais e recentes de AHCO) foi pequena: 13 por 100.000 mulheres-ano.
- Estudos epidemiológicos não fornecem evidências de causa. O padrão observado de aumento do risco pode ser devido a um diagnóstico mais precoce do câncer de mama em usuárias de AHCO, aos efeitos biológicos dos AHCOs ou a uma combinação de ambos.
- Foram raramente relatados, em usuárias de AHCOs, tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos. Em casos isolados, esses tumores causaram hemorragia intra-abdominal potencialmente fatal. Portanto, quando ocorrer dor abdominal superior intensa, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres usuárias de AHCOs, a presença de tumor hepático no diagnóstico diferencial deve ser considerada.

Hepatite C

- Durante estudos clínicos com combinações de medicamentos utilizados no tratamento do vírus de hepatite C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir, aumentos de ALT maior que 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) foi significativamente mais frequente em mulheres

utilizando medicamentos contendo etinilestradiol, tais como os ACHs. Mulheres utilizando medicamentos contendo estrogênios excetuando o etinilestradiol, tal como o estradiol, tiveram uma taxa de aumento de ALT similar àquelas que não receberam estrogênio; porém, devido ao número limitado de mulheres usando esses outros estrogênios, recomenda-se precaução na coadministração com combinações de regime de tratamento com medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir. Veja o item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”.

Outras condições

Todos os dados apresentados a seguir são baseados nos dados epidemiológicos obtidos com AHCOs que contêm etinilestradiol. IZIZ contém 17 β -estradiol. Uma vez que dados epidemiológicos ainda não estão disponíveis para AHCOs que contêm 17 β -estradiol, as mesmas advertências são consideradas aplicáveis ao uso de IZIZ.

- Mulheres portadoras ou com histórico familiar de hipertrigliceridemia apresentam maior risco de pancreatite ao utilizarem AHCOs.
- Embora pequenos aumentos da pressão arterial tenham sido relatados em muitas mulheres usando AHCOs, aumentos clinicamente relevantes são raros. Não foi estabelecida uma relação entre o uso de AHCO e a hipertensão clínica. No entanto, se uma hipertensão sustentada clinicamente significativa se desenvolver durante o uso de um AHCO, é prudente que o médico suspenda o uso de AHCO e trate a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso de AHCO pode ser reintroduzido se puderem ser obtidos valores normais de pressão arterial com o tratamento anti-hipertensivo. Em sete estudos clínicos multicêntricos de até dois anos de duração não foram observadas alterações clinicamente relevantes de pressão arterial com a associação acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg.
- A ocorrência ou deterioração das seguintes condições foi relatada tanto na gestação como no uso de AHCO, porém a evidência de uma associação com o uso de AHCO 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 exacerbar sintomas de angioedema.
- Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso do AHCO até que os exames da função hepática retornem ao normal. A recorrência de icterícia colestatia que ocorreu pela primeira vez durante a gestação ou uso anterior de esteroides sexuais requer a descontinuação do uso dos AHCOs.
- Embora os AHCOs possam apresentar efeitos sobre a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose, não há evidências da necessidade de alterar o esquema terapêutico em mulheres diabéticas utilizando AHCOs de baixas doses (contendo < 0,05 mg de etinilestradiol). Entretanto, mulheres diabéticas devem ser criteriosamente monitoradas durante o tratamento com AHCOs, especialmente nos primeiros meses de uso. A associação acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg não apresentou efeito sobre a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose em mulheres saudáveis (veja "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacodinâmica").
- Doença de Crohn, colite ulcerativa e agravamento da depressão foram associadas ao uso de AHCOs.
- Ocasionalmente pode ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com histórico de cloasma gravídico. As mulheres com tendência a apresentar cloasma devem evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem tomando AHCOs.
- Pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má-absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Exame/consulta médica

Antes de iniciar ou reinstaurar o uso de IZIZ, deve-se fazer anamnese completa (incluindo histórico familiar) e deve-se descartar a ocorrência de gravidez. A pressão arterial deve ser medida e, se clinicamente indicado, deve ser realizado exame físico orientado pelas contraindicações (veja "4. CONTRAINDICAÇÕES") e advertências (veja "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). As mulheres também devem ser orientadas a ler cuidadosamente a bula com as informações para as pacientes e respeitar suas recomendações. A frequência e a natureza das avaliações periódicas adicionais devem se basear nas diretrizes práticas estabelecidas e ser adaptadas individualmente. As mulheres devem ser alertadas de que anticoncepcionais orais não protegem contra infecções pelo vírus HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Eficácia reduzida

A eficácia dos AHCOs pode ser reduzida quando, por exemplo, a usuária se esquecer de tomar os comprimidos (veja "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"), apresentar distúrbios gastrointestinais enquanto estiver tomando o comprimido ativo (veja "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR") ou administrá-los concomitante com outros medicamentos que diminuem as concentrações plasmáticas do acetato de nomegestrol (veja "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Controle do ciclo

Pode ocorrer sangramento irregular (spotting ou sangramento inesperado) com todos os AHCOs, especialmente durante os primeiros meses de uso. Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular é apenas importante após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos. A porcentagem de mulheres que tomam acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg e apresentaram sangramento intracíclico após esse período de adaptação variou de 15-20%.

Se as irregularidades de sangramento persistirem ou ocorrerem após ciclos previamente regulares, então, causas não hormonais devem ser consideradas e medidas diagnósticas adequadas são indicadas para se descartar a hipótese de malignidade ou gravidez. Essas medidas podem incluir curetagem.

A duração do sangramento de privação em mulheres que utilizam acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg é de 3-4 dias em média.

Também pode acontecer de não haver sangramento de privação em usuárias de acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg sem estas estarem grávidas. Durante os estudos clínicos, a ausência de sangramento de privação variou de 18% a 32% (durante os ciclos 1-12). Nesses casos, a ausência de sangramento de privação não foi associada a uma maior ocorrência de sangramento irregular nos ciclos subsequentes. 4,6% das mulheres apresentaram ausência de sangramento de privação em cada um dos três primeiros ciclos de uso. Dentro desse subgrupo, a porcentagem de mulheres com ausência de sangramento de privação nos últimos ciclos foi alta, variando de 76% a 87%. Dos 28% de mulheres com ausência de sangramento de privação em pelo menos um ciclo (durante os ciclos 2, 3 ou 4), 51% a 62% também apresentaram ausência de sangramento de privação nos ciclos posteriores.

Se ocorrer ausência de sangramento de privação e IZIZ tiver sido administrado de acordo com as instruções descritas no item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR", é improvável que a mulher esteja grávida. Se IZIZ não tiver sido tomado conforme as instruções ou se houver ausência de dois sangramentos de privação consecutivos, deve-se descartar a possibilidade de gravidez antes de a mulher continuar o uso de IZIZ.

População pediátrica

Não se sabe se a quantidade de estradiol no IZIZ é suficiente para manter concentrações adequadas de estradiol em adolescentes, especialmente para acúmulo de massa óssea (veja "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética").

Gravidez e lactação

IZIZ não é indicado durante a gravidez.

Se ocorrer gravidez enquanto estiver tomando IZIZ, deve-se interromper o seu uso. A maioria dos estudos epidemiológicos não revelou aumento do risco de defeitos congênitos em bebês de mulheres que utilizaram AHCOs contendo etinilestradiol antes da gravidez, nem efeito teratogênico quando os AHCOs contendo etinilestradiol foram tomados inadvertidamente durante o início da gravidez.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Dados clínicos sobre um número limitado de casos de gravidez exposta não indicam efeito adverso da associação acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg sobre o feto ou neonato. Nos estudos em animais, observou-se toxicidade reprodutiva com a combinação de acetato de nomegestrol/estradiol.

A lactação pode ser influenciada pelos AHCOs na medida em que podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Portanto, o uso de AHCOs não deve ser recomendado até que a lactante tenha desmamado completamente seu bebê e um método anticoncepcional alternativo deve ser proposto a mulheres que desejem amamentar. Pequenas quantidades de esteroides anticoncepcionais e/ou seus metabólitos podem ser excretados com o leite, mas não há evidências de que isto afete de forma adversa a saúde do lactente.

Fertilidade

IZIZ é indicado para prevenção da gravidez. Para informações sobre o retorno da fertilidade, veja "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacodinâmica".

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Nenhum estudo sobre os efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas foi realizado com IZIZ. No entanto, nenhum efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas foi observado em usuárias de AHCOs.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nota: as bulas dos medicamentos concomitantes devem ser consultadas para identificação de interações potenciais.

Influência de outros medicamentos sobre IZIZ

Interações entre anticoncepcionais orais e medicamentos indutores enzimáticos podem causar sangramento inesperado e falha anticonceptiva.

Metabolismo hepático: podem ocorrer interações com medicamentos ou produtos fitoterápicos indutores de enzimas microsossomais, especificamente enzimas do citocromo P450 (CYP) que podem resultar em aumento da depuração, reduzindo a concentração plasmática dos hormônios sexuais e podem diminuir a eficácia de anticoncepcionais combinados orais incluindo IZIZ. Esses produtos incluem: fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentana, carbamazepina, rifampicina e medicamentos ou preparações à base de plantas contendo erva-de-são-jão, e, em menor extensão, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e alguns inibidores da protease HIV (por exemplo, ritonavir e nelfinavir) e inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (por exemplo, nevirapina e efavirenz).

A indução enzimática pode ocorrer após alguns dias de tratamento. A indução máxima é geralmente observada em algumas semanas. Após descontinuação da terapia, a indução enzimática pode durar por até 28 dias.

Quando coadministradas com anticoncepcionais hormonais, muitas combinações de inibidores de protease do HIV (por exemplo, nelfinavir) e inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa (por exemplo, nevirapina), e/ou combinações com medicamentos utilizados no tratamento do vírus da hepatite C (HCV) (por exemplo, boceprevir, telaprevir), podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas dos progestagênios, incluindo o acetato de nomegestrol ou o estrogênio. O efeito líquido dessas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos.

Mulheres que estejam recebendo quaisquer desses medicamentos indutores de enzimas hepáticas ou produtos fitoterápicos listados anteriormente devem ser informadas de que a eficácia de IZIZ pode estar reduzida. Um método anticonceptivo de barreira também deve ser utilizado durante a administração do medicamento indutor de enzimas hepáticas e nos 28 dias após a descontinuação do medicamento indutor de enzimas hepáticas.

Caso a administração do medicamento concomitante continue após o término dos comprimidos ativos da cartela atual, a próxima cartela deve ser iniciada logo em seguida a estes, sem considerar o intervalo usual de comprimidos placebo.

Para mulheres em terapia prolongada com medicamentos indutores de enzimas hepáticas, um método anticoncepcional alternativo que não seja afetado por medicamentos indutores de enzimas deve ser considerado. A administração concomitante de inibidores fortes (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina) ou moderados (por exemplo, fluconazol, diltiazem, eritromicina) da CYP3A podem aumentar as concentrações séricas dos estrogênios ou dos progestagênios. Estudos de interação medicamentosa não foram realizados com a associação acetato de nomegestrol + estradiol, mas dois estudos com rifampicina e cetoconazol, respectivamente, foram realizados com doses mais elevadas de combinação de acetato de nomegestrol-estradiol (acetato de nomegestrol 3,75 mg + 1,5 mg de estradiol) em mulheres na pós-menopausa. O uso concomitante de rifampicina diminui a $AUC_{0-\infty}$ de acetato de nomegestrol em 95% e aumenta a $AUC_{0-\text{último}}$ de estradiol em 25%. O uso concomitante de cetoconazol (dose única de 200 mg) não modifica o metabolismo do estradiol, mas foram observados aumentos no pico de concentração (85%) e de $AUC_{0-\infty}$ (115%) de acetato de nomegestrol, os quais não tiveram relevância clínica. Conclusões similares são esperadas em mulheres em idade fértil.

Influência de IZIZ sobre outros medicamentos

Os anticoncepcionais orais podem afetar o metabolismo de outros medicamentos. Dessa forma, as concentrações plasmáticas e tissulares podem aumentar (por exemplo, a ciclosporina) ou diminuir (por exemplo, lamotrigina).

Outras interações

Durante estudos clínicos com combinações de medicamentos utilizados no tratamento do vírus de hepatite C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir, aumentos de ALT maior que 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) foi significativamente mais frequente em mulheres utilizando medicamentos contendo etinilestradiol, tais como os ACHs. Mulheres utilizando medicamentos contendo estrogênios

excetuando o etinilestradiol, tal como o estradiol, tiveram uma taxa de aumento de ALT similar àquelas que não receberam estrogênio; porém, devido ao número limitado de mulheres usando esses outros estrogênios, recomenda-se precaução na coadministração com combinações de regime de tratamento com medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir.

Exames laboratoriais

O uso de AHCOs pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos hepáticos, da tireoide, adrenais e renais, concentrações plasmáticas de proteínas (carreadoras), por exemplo, globulinas transportadoras de corticosteroide e de frações de lipídeos/lipoproteínas, parâmetros de metabolismo de carboidratos, e parâmetros de coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro da faixa laboratorial normal.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade é de 24 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.

Aspecto dos comprimidos revestidos de IZIZ: os comprimidos ativos são brancos, circulares e biconvexos. Os comprimidos de placebo são amarelos, circulares e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Deve-se tomar um comprimido diariamente por 28 dias consecutivos. Cada cartela começa com 24 comprimidos brancos ativos seguidos de 4 comprimidos amarelos de placebo. Uma cartela subsequente é iniciada imediatamente após o término da cartela anterior, sem interrupção na ingestão diária de comprimidos e independentemente da presença ou ausência de sangramento de privação. O sangramento de privação em geral começa no dia 2-3 após a ingestão do último comprimido branco e pode ser que não termine antes que a próxima cartela seja iniciada (veja "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Controle do ciclo").

Populações especiais

Insuficiência renal: embora dados de pacientes com insuficiência renal não estejam disponíveis, é improvável que a insuficiência renal afete a eliminação do acetato de nomegestrol e do estradiol.

Insuficiência hepática: não foram realizados estudos clínicos em pacientes com insuficiência hepática. Como o metabolismo de hormônios esteroides pode ser comprometido em pacientes com doença hepática grave, o uso de IZIZ por estas mulheres não é indicado se os valores de função hepática não tiverem voltado ao normal (veja "4. CONTRAINDICAÇÕES").

Como tomar IZIZ

Os comprimidos devem ser tomados todos os dias aproximadamente no mesmo horário independentemente das refeições. Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido, conforme necessário, e na ordem estabelecida na cartela. São fornecidos adesivos marcados com os 7 dias da semana. A mulher deve escolher o adesivo que começa com o dia em que ela começa a tomar os comprimidos e colá-lo na cartela.

Como começar a tomar IZIZ

Sem ter utilizado anticoncepcional hormonal (no mês anterior)

Deve-se começar a tomar os comprimidos no primeiro dia do ciclo natural da mulher (ou seja, o primeiro dia de menstruação). Fazendo assim, nenhuma medida anticonceptiva adicional é necessária. Pode-se começar nos dias 2-5, mas durante a primeira cartela de comprimidos um método de barreira deve ser utilizado até que a mulher tenha completado 7 dias de tomada de comprimidos brancos sem interrupção (veja Figura 1).

Troca de um anticoncepcional hormonal combinado (anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO), anel vaginal ou adesivo transdérmico)

A mulher deve iniciar IZIZ de preferência no dia seguinte ao da administração do último comprimido ativo (o último comprimido que contém as substâncias ativas) do AHCO utilizado anteriormente, ou o mais tardar, no

dia seguinte ao do intervalo habitual sem tratamento ou do comprimido placebo de seu tratamento anterior com AHCO. No caso de anel vaginal ou adesivo transdérmico, a mulher deve iniciar o uso de IZIZ de preferência no dia da retirada do anel ou do adesivo, ou o mais tardar, no dia em que a aplicação seguinte deveria ser realizada.

Troca de um medicamento à base de progestagênio isolado (minipílula, injeção, implante) ou sistema intrauterino (SIU) que libera progestagênio

A troca da minipílula pode ser feita em qualquer dia e IZIZ deve ser iniciado no dia seguinte. Implante ou SIU podem ser retirados em qualquer dia e a troca por IZIZ deve ser feita no dia de sua retirada. No caso de medicamento injetável, deve-se iniciar o uso de IZIZ no dia em que seria administrada a próxima injeção. Em todos esses casos, a mulher deve ser aconselhada de que é necessária a utilização de um método anticoncepcivo adicional de barreira até que tenha completado 7 dias de tratamento ininterrupto com os comprimidos brancos ativos.

Após aborto no primeiro trimestre de gestação

Pode-se iniciar imediatamente. Nesse caso, não há necessidade da utilização de um método anticoncepcivo adicional.

Após o parto ou pós-aborto no segundo trimestre de gestação

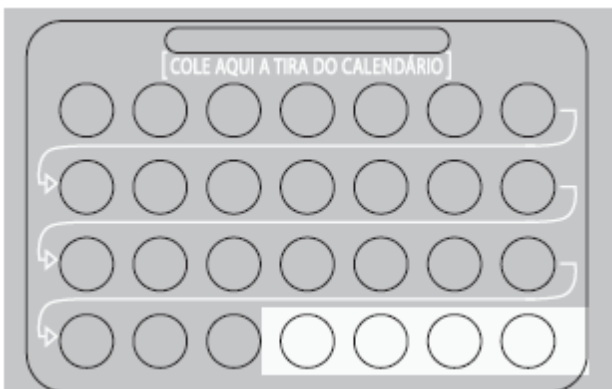
A mulher deve ser orientada a iniciar entre os dias 21 e 28 após o parto ou aborto no segundo trimestre de gestação. Quando iniciar depois desse período, a mulher deve ser orientada a utilizar um método anticoncepcional adicional de barreira durante os primeiros 7 dias de tratamento ininterrupto com os comprimidos brancos ativos. No entanto, se a mulher já tiver mantido alguma relação sexual antes de iniciar o tratamento, deve-se descartar a possibilidade de gravidez antes de ela iniciar o uso do AHCO, ou então, deve-se esperar que ocorra a primeira menstruação para iniciar o tratamento anticoncepcional. Para lactantes, veja "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez e lactação". Ao reiniciar o uso de IZIZ, o risco aumentado de TEV durante o período pós-parto deve ser considerado (veja "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Conduta se a mulher se esquecer de tomar o comprimido

As orientações a seguir devem ser seguidas apenas se a mulher tiver se esquecido de tomar os comprimidos brancos ativos:

- Se a mulher estiver **menos de 24 horas atrasada** para tomar qualquer comprimido ativo, a proteção anticoncepciva não estará reduzida. A mulher deve tomar o comprimido assim que se lembrar e os próximos devem ser tomados no horário habitual.
- Caso a mulher esteja **atrasada 24 horas ou mais** para tomar qualquer comprimido ativo, a proteção anticoncepciva pode ficar reduzida. A conduta em caso de esquecimento pode ser orientada pelas seguintes duas normas básicas:
 - 7 dias de administração ininterrupta dos “comprimidos brancos ativos” são necessários para se obter supressão adequada do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano.
 - Quanto mais “comprimidos brancos ativos” forem esquecidos e quanto mais próximo da tomada dos 4 comprimidos amarelos de placebo isso ocorrer, maior o risco de uma gravidez.

Figura 1



Dias 1-7

A mulher deve tomar o comprimido branco esquecido assim que se lembrar, mesmo se isso significar a administração de dois comprimidos ao mesmo tempo. Ela deve, então, continuar a tomar os comprimidos seguintes no horário habitual. Além disso, um método de barreira como, por exemplo, um preservativo deve ser utilizado até que ela tenha completado 7 dias de tratamento ininterrupto com os comprimidos brancos ativos. Se a mulher tiver mantido relação sexual nos 7 dias anteriores, a possibilidade de gravidez deve ser considerada.

Dias 8-17

A mulher deve tomar o último comprimido branco esquecido assim que se lembrar, mesmo se isso significar a administração de dois comprimidos ao mesmo tempo. Ela deve, então, continuar tomando os comprimidos seguintes no horário habitual. Considerando que a mulher tenha tomado os comprimidos corretamente durante os 7 dias anteriores ao do comprimido esquecido, não há necessidade de ela utilizar precauções contraceptivas adicionais. No entanto, caso ela tenha se esquecido de tomar mais de um comprimido, ela deverá ser orientada a utilizar precauções adicionais até que tenha tomado os comprimidos brancos por 7 dias ininterruptos.

Dias 18-24

O risco de confiabilidade reduzida é iminente por causa da proximidade à fase de uso dos comprimidos amarelos de placebo. Entretanto, ajustando-se o esquema de ingestão dos comprimidos, a proteção anticonceptiva reduzida ainda pode ser evitada. Ao aderir a uma das duas opções seguintes não há, portanto, necessidade de utilizar precauções contraceptivas adicionais, contanto que durante os 7 dias anteriores ao do esquecimento do primeiro comprimido, a mulher tenha tomado todos os comprimidos corretamente. Se este não for o caso, ela deverá adotar a primeira dessas duas opções e utilizar precauções adicionais pelos 7 dias seguintes.

1. A mulher deve tomar o último comprimido esquecido tão logo se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Ela então deve continuar a tomar os comprimidos no horário habitual até que os comprimidos ativos acabem. Os 4 comprimidos de placebo da última fileira da cartela devem ser descartados. A próxima cartela deverá ser iniciada imediatamente. É improvável que a mulher tenha sangramento de privação até o final da seção de comprimidos ativos da segunda cartela, mas ela poderá apresentar *spotting* ou sangramento inesperado nos dias de ingestão dos comprimidos.

2. A mulher pode também ser aconselhada a interromper a ingestão dos comprimidos ativos da cartela atual. Ela deverá então tomar os comprimidos de placebo da última fileira da cartela por no máximo 3 dias, de modo que o número total de comprimidos de placebo e comprimidos brancos ativos juntos não seja maior do que 4, e subsequentemente, continuar com a próxima cartela.

Caso a mulher se esqueça de tomar os comprimidos e posteriormente não apresente sangramento de privação na fase de uso dos comprimidos de placebo, a possibilidade de gravidez deverá ser considerada.

Atenção: se a mulher não tiver certeza do número ou da cor dos comprimidos esquecidos e de qual orientação seguir, um método de barreira deve ser utilizado até que ela tenha completado 7 dias de tratamento ininterrupto com os comprimidos brancos ativos.

Esquecimento de tomada dos comprimidos amarelos de placebo

A proteção anticonceptiva não fica reduzida. Os comprimidos amarelos da última (4ª) fileira da cartela podem ser desconsiderados. No entanto, os comprimidos esquecidos devem ser descartados para evitar o prolongamento não intencional da fase de comprimidos de placebo.

Conduta em caso de distúrbios gastrintestinais

Em caso de distúrbios gastrintestinais graves (por exemplo, vômitos e diarreia), a absorção das substâncias ativas pode não ter sido completa e devem ser adotadas medidas anticonceptivas adicionais.

Se ocorrer vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão do comprimido branco, o comprimido deve ser considerado como esquecido e um novo comprimido deve ser tomado o mais rapidamente possível. O novo comprimido deve ser tomado em até 24 horas do horário habitual de tomada dos comprimidos, se possível. O próximo comprimido deve então ser tomado no horário habitual. Caso se passem 24 horas ou mais desde a última tomada de comprimido, é aplicável a orientação relativa aos comprimidos esquecidos (veja “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Conduta se a mulher se esquecer de tomar o comprimido”). Se a mulher não quiser alterar o seu esquema atual de administração, ela precisa tomar comprimidos brancos adicionais de outra cartela.

Conduta para alterar ou atrasar a menstruação

Para atrasar a menstruação, a mulher deve continuar o tratamento com os comprimidos brancos da sua próxima cartela de IZIZ sem tomar os comprimidos amarelos de placebo da cartela atual. A mulher pode continuar com essa segunda cartela durante o tempo que quiser, até o final dos comprimidos brancos ativos. O uso regular de IZIZ é, então, retomado após os comprimidos amarelos de placebo da segunda cartela tiverem sido tomados. Durante a extensão, a mulher pode apresentar sangramento inesperado ou *spotting*.

Para mudar a menstruação para outro dia da semana, diferente daquele a que está acostumada, a mulher pode ser orientada a encurtar a próxima fase de comprimidos amarelos de placebo por no máximo quatro dias. Quanto mais curto o intervalo, maior o risco de não apresentar sangramento de privação e apresentar sangramento inesperado e *spotting* durante o uso da cartela seguinte (do mesmo modo como se ela atrasasse a menstruação).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Sete estudos clínicos multicêntricos de até dois anos de duração foram utilizados para avaliar a segurança de acetato de nomegestrol 2,5 mg + estradiol 1,5 mg. No total, 3.490 mulheres de 18 a 50 anos de idade foram admitidas e completaram 35.028 ciclos.

Resumo das reações adversas

As reações adversas possivelmente relacionadas que foram relatadas por usuárias da associação acetato de nomegestrol + estradiol são listadas a seguir:

Muito comum ($\geq 1/10$)

- acne, incluindo acne cística, acne oleosa
- sangramento de privação anormal incluindo menstruação irregular, menstruação atrasada, polimenorrea

Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

- diminuição da libido, perda da libido
- depressão/humor deprimido incluindo depressão maior, depressão pós-parto, sintoma depressivo, diminuição do interesse, choro
- humor alterado incluindo oscilações de humor, distúrbio emocional, raiva, apatia, indiferença, sofrimento emocional, instabilidade emocional, transtorno afetivo
- cefaleia incluindo cefaleia tensional, cefaleia sinusal
- enxaqueca, enxaqueca com aura
- náusea
- metrorragia incluindo menometrorragia, hemorragia vaginal
- menorragia
- dor/desconforto/sensibilidade nas mamas
- dor pélvica, desconforto pélvico
- aumento de peso, aumento do índice de massa corporal

Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

- aumento de apetite, desejo por alimentos
- retenção hídrica
- fogacho
- distensão abdominal, flatulência
- hiperidrose, sudorese noturna
- alopecia, alopecia androgenética
- prurido, prurido alérgico
- pele seca
- seborreia
- sensação de peso
- hipomenorrea, oligomenorrea
- inchaço/aumento da mama, edema da mama, ingurgitamento da mama
- galactorreia (secreção mamária)
- espasmo uterino
- síndrome pré-menstrual

- massa na mama
- dispareunia
- ressecamento vulvovaginal, lubrificação inadequada
- irritabilidade
- edema (incluindo edema periférico, generalizado e localizado)
- aumento de enzimas hepáticas (incluindo aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama-glutamyltransferase, teste de função hepática anormal, aumento da bilirrubina sanguínea, aumento da lactato desidrogenase sanguínea, enzimas hepáticas anormais, aumento das transaminases)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

- diminuição do apetite
- aumento da libido
- distúrbio de atenção
- intolerância à lente de contato/olho ressecado
- boca seca
- cloasma
- hipertricose
- odor vaginal
- desconforto/dor vulvovaginal
- fome

Na lista anteriormente apresentada, o termo MedDRA mais apropriado (versão 13.0) é listado para descrever uma certa reação adversa. A acne foi um evento solicitado em vez de ter sido relatado espontaneamente, sendo determinado em todas as visitas de estudo.

Adicionalmente às reações adversas mencionadas anteriormente, têm sido relatadas tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial e reações de hipersensibilidade em usuárias da associação acetato de nomegestrol + estradiol (frequência desconhecida).

Descrição de reações adversas selecionadas

Foram relatadas diversas reações adversas em mulheres que utilizam anticoncepcionais orais combinados contendo etinilestradiol, os quais são discutidos em mais detalhes no item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES".

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses múltiplas até cinco vezes a dose diária da associação acetato de nomegestrol + estradiol e doses únicas até 40 vezes a dose diária de acetato de nomegestrol isolado foram utilizadas em mulheres sem problema de segurança.

Com base na experiência geral com anticoncepcionais orais combinados, os sintomas que podem ocorrer são: náusea, vômitos e, em meninas jovens, discreto sangramento vaginal. Não existem antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.0033.0209

Farmacêutica Responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica.
Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/02/2021.




0800-0135044
libbs@libbs.com.br

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 expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/02/2021	Gerado no momento do protocolo	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	2,5 MG + 1,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS CALEND X 24 + 4 PLACEBO 2,5 MG + 1,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS CALEND X 72 + 12 PLACEBO
02/10/2020	3383057206	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	14/12/2015	1106944159	Registro de medicamento similar	DOU 23/12/2019	Não se aplica	VP/VPS	2,5 MG + 1,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS CALEND X 24 + 4 PLACEBO