

**MODELO DE BULA (0308)****Evra®****adesivo transdérmico****norelgestromina e etinilestradiol****FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Adesivo transdérmico em embalagem com 3 adesivos embalados individualmente em sachês de papel aluminizado e polietileno.

**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada adesivo contém:

norelgestromina .....6,00 mg

etinilestradiol ..... 0,60 mg

Camada posterior: composta por polietileno de baixa densidade e poliéster.

Camada matriz: composta por poliisobutileno, polibuteno adesivo, crospovidona, tecido de poliéster não trançado e lauril lactato.

Terceira camada: composta de polietileno terifalato com revestimento de silicone

Cada adesivo transdérmico de Evra tem uma área de superfície de 20 cm<sup>2</sup>, e foi desenvolvido para prover a liberação contínua de norelgestromina e de etinilestradiol na corrente sanguínea, durante sete dias de uso.

**CONFIDENCIAL**

## **INFORMAÇÕES À PACIENTE**

**Evra**<sup>®</sup> é um contraceptivo hormonal em forma de adesivo de material plástico, fino, na cor bege, que é aplicado sobre a pele. A parte em contato direto com a pele contém os hormônios norelgestromina e etinilestradiol que são absorvidos continuamente através da pele até a corrente sanguínea. **Evra**<sup>®</sup> é indicado para evitar a gravidez. Não protege contra a infecção pelo vírus HIV (vírus da AIDS) ou outras doenças sexualmente transmissíveis. Leia atentamente as instruções a seguir antes de iniciar o tratamento.

### **Ação esperada do medicamento**

Quando **Evra**<sup>®</sup> é usado corretamente como contraceptivo, a chance de engravidar é de aproximadamente 1% (1 gravidez por 100 mulheres por ano de uso). A possibilidade de ocorrência de gravidez aumenta com o uso incorreto.

Em mulheres com peso acima de 90 kg, **Evra**<sup>®</sup> pode ser menos eficaz em evitar a gravidez. Assim, se seu peso estiver acima de 90 kg discuta com seu médico qual método anticoncepcional é mais adequado para você.

### **Cuidados de armazenamento**

Conserve **Evra**<sup>®</sup> em temperatura entre 15°C e 25°C, em sua própria embalagem individual. Proteger da umidade. Não refrigerar nem congelar.

### **Prazo de validade**

Verifique na embalagem externa se o produto obedece o prazo de validade. Não tome medicamento com prazo de validade vencido. Pode ser perigoso para a sua saúde.

### **Gravidez e lactação**

Informe o seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Você não deve usar **Evra**<sup>®</sup> se estiver grávida ou suspeitar que está grávida. Informar ao médico se está amamentando. Pequenas quantidades de contraceptivos hormonais esteróides têm sido observadas no leite materno e têm sido relatados alguns efeitos colaterais em bebês, incluindo icterícia e aumento de tamanho das mamas. Adicionalmente, os contraceptivos hormonais combinados podem reduzir a quantidade e a qualidade do leite materno. Se possível, não use

**CONFIDENCIAL**

contraceptivos hormonais combinados, mas sim outro método de contracepção enquanto você estiver amamentando.

Após interromper o uso de **Evra**<sup>®</sup> pode haver alguma demora em engravidar, especialmente se você tinha ciclos menstruais irregulares antes do uso de contraceptivos hormonais. Pode ser melhor adiar a concepção até o momento em que você menstrue regularmente novamente.

Parece não haver qualquer aumento na incidência de defeitos congênitos em gestações que ocorrem após a interrupção de contraceptivos hormonais.

### Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. O adesivo **Evra**<sup>®</sup> deve estar bem aderido a sua pele para que sua ação seja efetiva. Aplique o adesivo **Evra**<sup>®</sup> imediatamente após a remoção do envelope. Este método anticoncepcional utiliza um ciclo de 28 dias (4 semanas). Você deve aplicar um novo adesivo a cada semana por 3 semanas (total de 21 dias), deixando a quarta semana sem adesivo. A menstruação deve ocorrer nesta semana livre de adesivo.

Cada novo adesivo deve ser aplicado no mesmo dia da semana e este dia será chamado de “*Dia de Troca*”. Por exemplo, se você aplicar o primeiro adesivo em uma segunda-feira, todos os adesivos devem ser aplicados na segunda-feira. Apenas um adesivo é usado de cada vez.

No dia de término da 4<sup>a</sup> semana, outro ciclo de quatro semanas deve ser iniciado com aplicação de um novo adesivo.

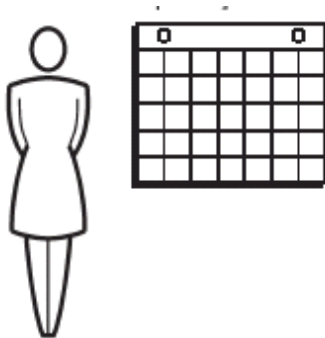


Figura 1: Se esta é a primeira vez que você usa **Evra**<sup>®</sup>, espere até a próxima menstruação. O dia em que você aplicar o primeiro adesivo será chamado de “*Dia 1*”. As próximas trocas do adesivo deverão ocorrer sempre neste dia da semana (marque este dia em um calendário para não esquecer).

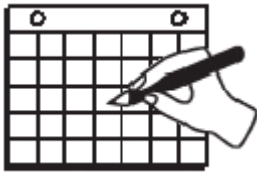


Figura 2: Inicializando o uso de **Evra®**:

- “Dia 1”: aplicar o primeiro adesivo durante as primeiras 24 horas do seu período menstrual.
- O dia da semana em que você aplicar o adesivo será o “Dia 1”, sendo o “Dia de Troca” sempre neste mesmo dia da semana.

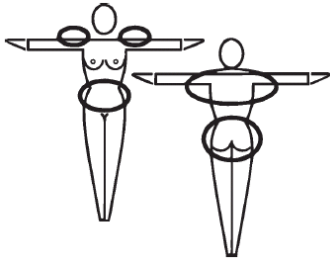


Figura 3: Escolha um local do seu corpo para colocar o adesivo.

Coloque o adesivo nas nádegas, abdome, parte superior externa do braço ou parte superior do dorso, em local onde não haja fricção por roupas justas. Nunca aplique o adesivo nas mamas. Para evitar irritação, aplique cada novo adesivo em um local diferente da sua pele.

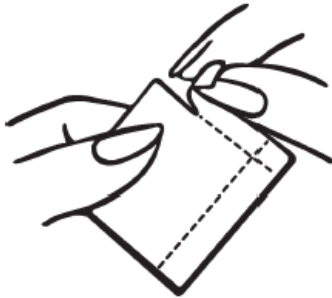


Figura 4: Abra o envelope, rasgando a parte superior e a lateral do envelope.



Figura 5: Você verá que o adesivo é coberto por uma camada de plástico claro. É importante remover o adesivo e o plástico juntos do envelope.

Usando a ponta dos dedos e dobrando a parte do envelope que está grudada, levante uma ponta do adesivo e retire o adesivo e o plástico da embalagem.

Algumas vezes, o adesivo pode grudar no interior do envelope – tenha cuidado para não remover acidentalmente a camada clara quando você remover o adesivo.

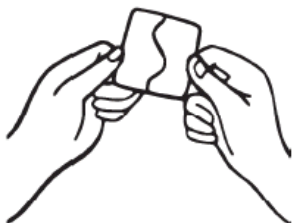


Figura 5a: Segure o adesivo com o plástico protetor voltado para você. Dobre esta face protetora até que ela comece a se desgrudar do adesivo na linha cortada em ‘S’.



Figura 6: Retire metade do plástico claro e tenha cuidado para não tocar na superfície aderente do adesivo.



Figura 7: Aplique a parte aderente do adesivo na sua pele limpa e seca e depois remova a outra metade do plástico transparente. Pressione firmemente o adesivo com a palma da sua mão por aproximadamente dez segundos, certificando-se que as bordas do adesivo estejam bem aderidas. Verifique diariamente a adequada aderência das bordas.



Figura 8: Use o adesivo durante 7 dias (uma semana). No “Dia de Troca”, “Dia 8”, remova o adesivo e aplique outro adesivo imediatamente em um local diferente da sua pele. O adesivo usado ainda contém princípios ativos e deve ser dobrado ao meio, aderido a si mesmo, antes de ser jogado no lixo.

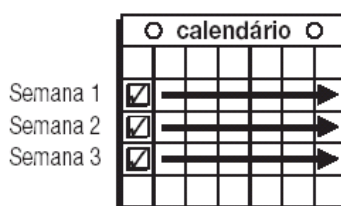


Figura 9: Aplicar um novo adesivo para a semana 2 (no “Dia 8”) e para a semana 3 (no “Dia 15”), no “Dia de Troca”. Para evitar irritação da pele, não aplicar o novo adesivo no mesmo local de sua pele.

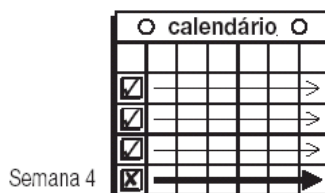


Figura 10: Não usar o adesivo na semana 4 (do “Dia 22” até o “Dia 28”). A menstruação deve ocorrer durante esta semana.

Inicie um novo ciclo de 4 semanas aplicando um novo adesivo no “Dia de Troca” normal, ou seja, no dia seguinte ao “Dia 28”, não importando quando sua menstruação comece ou termine.

**Se o adesivo estiver parcial ou totalmente solto:**

- **Por menos de um dia**, tente reaplicá-lo ou aplique um novo adesivo imediatamente. Não é necessário usar outro método anticoncepcional adicional. O “*Dia de Troca*” permanece o mesmo.
- **Por mais de um dia ou se você não tiver certeza de quanto tempo**, VOCÊ PODE NÃO ESTAR PROTEGIDA CONTRA A GRAVIDEZ – Inicie um novo ciclo de 4 semanas imediatamente, aplicando um novo adesivo. Agora você terá um novo “*Dia 1*” e um novo “*Dia de Troca*”. Você deve usar outro método anticoncepcional adicional, como preservativo ou espermicida com diafragma durante a primeira semana deste novo ciclo.
- Não tente reaplicar um adesivo se ele perdeu a aderência, aderiu a ele mesmo ou a outra superfície, tiver outro material aderido ou tiver se soltado ou caído antes. Não use fitas adesivas para manter o adesivo no lugar. Se não for possível reaplicar o adesivo, aplique um novo adesivo imediatamente.

**Se você esquecer de mudar o seu adesivo:****- no início de qualquer ciclo**

Semana 1 (“*Dia 1*”): se você esquecer de aplicar o adesivo depois dos 7 dias da pausa, VOCÊ PODE NÃO ESTAR PROTEGIDA CONTRA A GRAVIDEZ – você deve usar outro método anticoncepcional adicional por uma semana como preservativo ou diafragma com espermicida. Aplique o primeiro adesivo de seu novo ciclo assim que se lembrar. *Agora você tem um novo “Dia de Troca” e um novo “Dia 1”.*

**- no meio do ciclo**

Semana 2 ou Semana 3: se você esquecer de trocar o adesivo por **um ou dois dias** aplique um novo adesivo assim que se lembrar. Aplique o próximo adesivo do “*Dia de Troca*” normal. Não é necessário usar outro método anticoncepcional adicional.

Semana 2 ou Semana 3: se você esquecer de trocar o adesivo por mais de dois dias, VOCÊ PODE NÃO ESTAR PROTEGIDA CONTRA A GRAVIDEZ – inicie um novo ciclo de 4 semanas assim que se lembrar, aplicando um novo adesivo. *Agora você tem um “Dia de Troca” diferente e um novo “Dia 1”. Você deve usar outro método anticoncepcional como preservativo ou diafragma com espermicida durante a primeira semana do novo ciclo.*

**- ao final do ciclo**

Semana 4: se você esquecer de remover o adesivo, faça-o assim que se lembrar. Inicie o próximo ciclo no “Dia de Troca” normal, o dia seguinte ao 28º Dia. Não é necessário usar outro método anticoncepcional adicional.

- **ao início do próximo ciclo**

“Dia 1” (semana 1): se você esquecer de aplicar o adesivo depois dos 7 dias da pausa, **VOCÊ PODE NÃO ESTAR PROTEGIDA CONTRA A GRAVIDEZ** – aplique o primeiro adesivo do novo ciclo assim que se lembrar. *Agora você tem um novo “Dia de Troca” e um novo “Dia 1”. Você deve usar outro método anticoncepcional como preservativo ou diafragma com espermicida durante a primeira semana do novo ciclo.*

-  **você nunca deve ficar sem o adesivo por mais de 7 dias.**

### **Instruções para descarte dos adesivos**

Após a remoção, o adesivo utilizado deve ser dobrado ao meio, aderido a si mesmo, de forma que a face de liberação hormonal não fique exposta, antes de ser descartado com segurança. Os adesivos utilizados não devem ser descartados no vaso sanitário

### **Interrupção do tratamento**

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

### **Efeitos colaterais**

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Os efeitos colaterais que podem ser observados com o uso de **Evra**<sup>®</sup> são:

#### *Irritação da pele*

Irritação da pele, vermelhidão ou *rash* podem ocorrer no local de aplicação. Se isto ocorrer, o adesivo deve ser removido e um novo adesivo deve ser aplicado em outro local até o próximo “Dia de Troca”.

#### *Sangramento vaginal*

Sangramento vaginal ou “spotting” podem ocorrer durante o uso de **Evra**<sup>®</sup>. Sangramento irregular pode variar desde uma discreta perda sanguínea entre os períodos menstruais até sangramento de escape que é um fluxo muito parecido com a menstruação regular. Sangramento irregular pode ocorrer durante os primeiros meses de uso de **Evra**<sup>®</sup>, mas também após um certo tempo de uso. Tal sangramento

pode ser temporário e, em geral, não indica qualquer problema grave. É importante continuar usando os adesivos normalmente. Se ocorrer sangramento em mais de alguns poucos ciclos ou com duração além de poucos dias, converse com seu médico.

*Problemas com o uso de lentes de contato*

Se você usa lentes de contato e apresentar alteração da visão ou não conseguir usá-las, informe seu médico.

*Retenção de líquidos ou elevação da pressão arterial*

Os contraceptivos hormonais, incluindo o adesivo, podem causar edema (retenção de líquidos) com inchaço dos dedos ou tornozelos e aumento da pressão arterial. Se você apresentar retenção de líquidos informe seu médico.

*Melasma*

Podem ocorrer manchas escuras na pele, particularmente no rosto, e estas podem persistir após a interrupção do contraceptivo hormonal.

*Outros efeitos colaterais*

Os efeitos colaterais mais comuns de **Evra**<sup>®</sup> incluem náusea e vômito, sintomas relacionados às mamas, cefaléia, cólicas menstruais e dor abdominal. Além disso, podem ocorrer mudança no apetite, nervosismo, depressão, tontura, queda de cabelo, *rash* e infecções vaginais.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

**Ingestão concomitante com outras substâncias**

Certos fármacos podem interagir com os contraceptivos hormonais, incluindo **Evra**<sup>®</sup>, e reduzir a sua eficácia na prevenção da gravidez ou causar aumento do sangramento de escape. Tais fármacos incluem a rifampicina, medicamentos usados para tratar a epilepsia como barbitúricos (por exemplo, fenobarbital), anticonvulsivantes como topiramato, carbamazepina, fenitoína, fenilbutazona, lamotrigina, certos medicamentos usados para tratamento da AIDS e, possivelmente, certos antibióticos. A tetraciclina não interage com **Evra**<sup>®</sup>. Gravidez e sangramento de escape têm sido relatados em usuárias de contraceptivos hormonais combinados que usaram, também, alguma formulação com Erva de São João. Se você estiver



tomando medicamentos que interferem com a eficácia de **Evra**<sup>®</sup>, use um contraceptivo de barreira durante este período.

### **Contra-indicações**

Algumas mulheres não devem usar **Evra**<sup>®</sup>. Por exemplo, você não deve usar **Evra**<sup>®</sup> se estiver grávida ou achar que está grávida ou se apresentar as seguintes condições:

- história de ataque cardíaco ou derrame cerebral
- coágulos nas pernas (tromboflebite), pulmões (embolia pulmonar) ou olhos
- história de coágulos em veias profundas
- dor no peito (*angina pectoris*)
- diagnóstico ou suspeita de câncer de mama ou do útero, cérvix ou vagina
- sangramento vaginal não esclarecido
- hepatite ou icterícia durante a gravidez ou durante uso prévio de contraceptivos hormonais
- tumor hepático (benigno ou canceroso)
- gravidez suspeita ou confirmada
- hipertensão arterial com níveis persistentes de pressão arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg ou pressão diastólica  $\geq 100$  mmHg
- diabetes com complicações nos rins, olhos, nervos ou vasos sanguíneos
- cefaléia com sintomas neurológicos
- uso concomitante de anticoncepcionais orais
- doença das válvulas cardíacas com complicações
- necessidade de período prolongado de repouso no leito após cirurgia de grande porte
- reação alérgica a qualquer componente da fórmula de **Evra**<sup>®</sup>.

### **Advertências**

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

Informe seu médico se você for fumante, pois o risco de efeitos colaterais cardiovasculares sérios está aumentado em mulheres fumantes em uso de contraceptivos hormonais, se estiver se recuperando de um parto ou de um aborto

**CONFIDENCIAL**

ocorrido no terceiro trimestre da gestação, se estiver amamentando ou se seu peso for superior a 90 kg.

Informe seu médico se você apresenta ou já tiver apresentado as seguintes condições:

- nódulos nas mamas, doença fibrocística da mama, raio-X ou mamografia anormais
- história de câncer de mama na família
- diabetes
- colesterol ou triglicérides elevados
- pressão arterial alta
- enxaqueca, outras cefaléias ou epilepsia
- depressão
- doença da vesícula biliar, do fígado, do coração ou do rim
- menstruações irregulares ou escassas.

### **Precauções**

#### **Peso acima de 90 kg**

Os estudos realizados com o adesivo sugerem que sua eficácia pode estar reduzida em mulheres com peso acima de 90 kg em comparação com mulheres com peso menor. Se o seu peso estiver acima de 90 kg, converse com seu médico sobre qual o método anticoncepcional mais adequado para você.

#### **Falhas de menstruação e uso de Evra® antes ou durante o início da gravidez**

É possível que você não menstrue regularmente durante a semana sem o uso de **Evra®**. Se você usou o adesivo corretamente e não menstruou durante um ciclo, continue usando normalmente os adesivos no próximo ciclo mas informe seu médico. Se você não usou **Evra®** corretamente e não menstruou durante um ciclo ou não menstruou em dois ciclos seguidos você pode estar grávida e deve consultar o médico. Interrompa o uso de **Evra®** se você estiver grávida.

#### **Uso durante a amamentação**

Se você estiver amamentando consulte seu médico antes de iniciar o uso de **Evra®**. Os contraceptivos hormonais são transferidos para a criança através do leite. Alguns

poucos efeitos colaterais foram observados em crianças, incluindo coloração amarelada da pele (icterícia) e aumento das mamas. Além disso, contraceptivos hormonais combinados podem reduzir a quantidade e a qualidade do leite materno. Se possível, não use contraceptivos hormonais combinados como **Evra**<sup>®</sup> durante o período de amamentação. Um contraceptivo de barreira é recomendado durante este período uma vez que a amamentação protege apenas parcialmente de uma gravidez e esta proteção diminui significativamente ao longo do tempo de amamentação. Quando você não estiver mais amamentando, o uso de **Evra**<sup>®</sup> pode ser considerado.

### **Exames de laboratório**

Se você se submeter a exames de laboratório, informe seu médico pois alguns exames de sangue podem ser afetados pelos contraceptivos hormonais.

### **Superdose**

A ocorrência de superdose de **Evra**<sup>®</sup> é improvável uma vez que o adesivo libera uma quantidade uniforme de hormônios. Não use mais de um adesivo de cada vez.

**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

### **Propriedades Farmacológicas**

**Evra**<sup>®</sup> atua através da supressão da gonadotrofina pela ação estrogênica e progestogênica do etinilestradiol e da norelgestromina respectivamente. O mecanismo de ação primário é a inibição da ovulação, mas alterações no muco cervical, na motilidade das tubas uterinas e no endométrio também podem contribuir para a eficácia do produto.

Estudos de ligação dos receptores e da globulina ligadora de hormônios esteróides sexuais (SHBG), assim como estudos em animais e em seres humanos, mostraram que tanto o norgestimato como a norelgestromina, o principal metabólito sérico do norgestimato após administração oral, exibem grande atividade progestacional com androgenicidade intrínseca mínima, o que ilustra a ação seletiva de **Evra**<sup>®</sup>. A norelgestromina administrada por via transdérmica em combinação com o etinilestradiol não contrapõe os aumentos induzidos pelo estrógeno no SHBG, resultando em níveis mais baixos de testosterona livre no plasma comparados à condição de base.

**CONFIDENCIAL**

Os benefícios do uso de contraceptivos hormonais combinados não relacionados à contracepção e descritos a seguir são suportados por estudos epidemiológicos com formulações de contraceptivos hormonais amplamente utilizados contendo estrogênios em doses superiores a 35 mcg de etinilestradiol ou 50 mcg de mestranol.

Efeitos na menstruação:

- aumento da regularidade do ciclo menstrual
- redução da perda sangüínea e da incidência de anemia ferropriva
- redução da incidência de dismenorréia

Efeitos relacionados à inibição da ovulação:

- redução da incidência de cistos ovarianos funcionais
- redução da incidência de gravidez ectópica

Outros efeitos:

- redução da incidência de fibro-adenomas e doença fibrocística da mama
- redução da incidência de doença inflamatória pélvica aguda
- redução da incidência de câncer do endométrio
- redução da incidência de câncer ovariano

## **Propriedades Farmacocinéticas**

### **Absorção**

Após a aplicação de **Evra**<sup>®</sup>, tanto a norelgestromina como o etinilestradiol aparecem rapidamente no plasma, alcançam um platô em aproximadamente 48 horas e são mantidos no estado de equilíbrio ao longo do período de uso. As concentrações no estado de equilíbrio ( $C_{ss}$ ) da norelgestromina e do etinilestradiol durante uma semana de uso do adesivo são aproximadamente 0,8 ng/mL e 50 pg/mL, respectivamente e são, geralmente, consistentes em todos os estudos e locais de aplicação.

A absorção da norelgestromina e do etinilestradiol após a aplicação do adesivo no abdome, nádegas, parte superior externa do braço e parte superior do dorso (excluindo a mama) foi avaliada em estudo cruzado. Os resultados deste estudo indicaram que a  $C_{ss}$  e a AUC para as nádegas, parte superior do braço e do dorso foram equivalentes para cada analito. Requisitos rigorosos de bioequivalência para AUC não foram atingidos neste estudo para o abdome. No entanto, em estudo farmacocinético de grupo paralelo e múltiplas aplicações, a  $C_{ss}$  e a AUC para as nádegas e o abdome não foram estatisticamente diferentes. Em estudo de

determinação da dose, o adesivo causou efetiva supressão da ovulação quando aplicado ao abdome. Portanto, os quatro locais são equivalentes do ponto de vista terapêutico.

A absorção da norelgestromina e do etinilestradiol após a aplicação do adesivo foi estudada sob as condições encontradas em um clube (sauna, ducha sob pressão e outro exercício aeróbico) e em banho de imersão. Os resultados indicaram que para a norelgestromina não houve efeitos significantes do tratamento sobre a  $C_{ss}$  e a AUC quando comparados ao uso normal. Para o etinilestradiol, aumentos pequenos foram observados devido à pressão da ducha e outro exercício aeróbico. Não houve efeito significativo da água fria sobre estes parâmetros.

Os resultados de um estudo com uso prolongado de um único adesivo contraceptivo por 7 dias e 10 dias indicaram que as  $C_{ss}$  alvo da norelgestromina e do etinilestradiol foram mantidas durante um período de 3 dias de uso estendido (10 dias). Estes achados sugerem que a eficácia clínica deve ser mantida mesmo se a troca programada for ultrapassada em dois dias.

### **Distribuição**

A norelgestromina e o norgestrel (um metabólito sérico da norelgestromina) apresentam alta ligação (>97%) às proteínas plasmáticas. A norelgestromina liga-se à albumina e não à SHBG, ao passo que o norgestrel liga-se primariamente à SHBG, o que limita sua atividade biológica. O etinilestradiol liga-se extensivamente à albumina sérica.

### **Biotransformação**

Uma vez que **Evra**<sup>®</sup> é de aplicação transdérmica, o metabolismo de primeira passagem (via trato gastrointestinal e/ou fígado) da norelgestromina e do etinilestradiol, que seria esperado após a administração oral, é evitado. O metabolismo hepático da norelgestromina ocorre e os metabólitos incluem norgestrel, que está amplamente ligado à SHBG, e vários metabólitos hidroxilados e conjugados. O etinilestradiol também é metabolizado para vários produtos hidroxilados e seus conjugados glicuronídeo e sulfato.

## Eliminação

Após a remoção do adesivo, as cinéticas de eliminação da norelgestromina e do etinilestradiol foram consistentes para todos os estudos com valores de meia-vida de aproximadamente 28 horas e 17 horas respectivamente. Os metabólitos da norelgestromina e do etinilestradiol são eliminados pelas vias renal e fecal.

## Linearidade/Não-linearidade

Em estudos de dose múltipla, a  $C_{ss}$  e a AUC para a norelgestromina e o etinilestradiol aumentaram ligeiramente ao longo do tempo quando comparado à Semana 1 do Ciclo 1. Em um estudo de três ciclos, estes parâmetros farmacocinéticos atingiram as condições do estado de equilíbrio durante todas as 3 semanas do Ciclo 3. Estas observações são indicativas de cinética linear da norelgestromina e do etinilestradiol com o uso do adesivo.

## Contraceptivo Transdérmico versus Contraceptivo Oral

Os perfis farmacocinéticos do contraceptivo transdérmico e oral são diferentes entre si e deve-se ter cautela ao se fazer uma comparação direta destes parâmetros.

Em um estudo comparando **Evra**<sup>®</sup> a um contraceptivo oral contendo norgestimato 250 mcg e etinilestradiol 35 mcg, os valores de  $C_{max}$  foram duas vezes maiores para a norelgestromina e o etinilestradiol em indivíduos que receberam o contraceptivo oral quando comparados a **Evra**<sup>®</sup>, enquanto a exposição total (AUC e  $C_{ss}$ ) foi comparável em indivíduos tratados com **Evra**<sup>®</sup>. A variabilidade interindividual (%CV) para os parâmetros farmacocinéticos após a liberação hormonal de **Evra**<sup>®</sup> foi maior em relação à variabilidade determinada para o contraceptivo oral.

Um outro estudo comparou o adesivo transdérmico produzido e comercializado nos EUA (**Ortho Evra** - norelgestromina e etinilestradiol, 6 mg + 750 mcg, fabricado por Alza Corporation - não disponível no Brasil), cujo perfil farmacocinético é comparável a **Evra**<sup>®</sup>, a um contraceptivo oral contendo 250 mcg de norgestimato e 35 mcg de etinilestradiol. A exposição geral à norelgestromina e ao etinilestradiol (AUC e  $C_{ss}$ ) foi maior nos indivíduos tratados com **Ortho Evra** para o Ciclo 1 e para o Ciclo 2 que aquela obtida para o contraceptivo oral, enquanto que os valores de  $C_{max}$  foram maiores em indivíduos que receberam o contraceptivo oral. No estado de equilíbrio, a  $AUC_{0-168}$  e a  $C_{ss}$  para etinilestradiol foi aproximadamente 55% e 60% maior,

respectivamente, para o **Ortho Evra**, e o  $C_{max}$  foi aproximadamente 35% maior para o contraceptivo oral. A variabilidade interindividual (%CV) para os parâmetros farmacocinéticos após a administração de **Ortho Evra** foi maior em relação a variabilidade determinada para o contraceptivo oral.

Na tabela a seguir, a mudança percentual nas concentrações (%CV) dos marcadores de atividade estrogênica sistêmica [globulina ligadora de corticosteroide (CBG), globulinas ligadoras de hormônios esteróides sexuais (SHBG) e capacidade ligadora - globulina ligadora de corticosteróide (CBG-BC)] entre o dia 1 e o dia 22 do Ciclo 1 são apresentadas. De forma geral, a mudança percentual das concentrações de CBG e CBG-BC foram similares nas usuárias de **Ortho Evra** e do contraceptivo oral; as mudanças percentuais nas concentrações de SHBG foram maiores para usuárias de **Ortho Evra** quando comparadas a mulheres utilizando contraceptivo oral. Dentro de cada grupo, os valores absolutos de CBG, SHBG e CBG-BC foram similares para o dia 22 do Ciclo 1 e dia 22 do Ciclo 2.

Alteração Percentual Média (%CV) para as Concentrações de CBG, SHBG E CBG-BC Seguida da Administração Única Diária de um Contraceptivo Oral (contendo 250 mcg de norgestimato e 35 mcg de etinilestradiol) para um Ciclo e Aplicação de **Ortho Evra** para 1 Ciclo em Mulheres Voluntárias Saudáveis.

Parâmetro	Contraceptivo Oral (% alteração do Dia 1 para Dia 22)	Ortho Evra (% alteração do Dia 1 para Dia 22)
CBG	157 (33,4)	153 (40,2)
SHBG	200 (43,2)	334 (39,3)
CBG-BC	139 (34,8)	128 (36,3)

Apesar das diferenças nos perfis farmacocinéticos de **Ortho Evra** e de um contraceptivo oral (contendo 250 mcg de norgestimato e 35 mcg de etinilestradiol), a atividade estrogênica, avaliada pela síntese de globulinas hepáticas, foi similar quando mede-se a CBG e a CBG-BC e maior para **Ortho Evra** quando avalia-se SHBG.

A relevância clínica da diferença no perfil farmacocinético e resposta farmacodinâmica entre a administração transdérmica e a oral é desconhecida.

**Efeitos da idade, peso corpóreo ou superfície corporal**

Os efeitos da idade, peso corpóreo, superfície corporal e raça sobre a farmacocinética da norelgestromina e do etinilestradiol foram avaliados em 230 mulheres saudáveis participantes de 9 estudos farmacocinéticos de aplicações únicas do adesivo por 7 dias. Para a norelgestromina e o etinilestradiol, o aumento da idade, peso corpóreo e superfície corporal estava associado com ligeiras reduções nos valores de  $C_{ss}$  e AUC. Entretanto, apenas uma pequena fração (10-20%) da variabilidade global na farmacocinética da norelgestromina e do etinilestradiol após a aplicação do adesivo pode estar associada com qualquer um ou com todos os parâmetros demográficos acima. Não houve efeitos significantes da raça com relação a caucasianos, hispânicos e negros.

**INDICAÇÕES**

**Evra**<sup>®</sup> é indicado como contraceptivo feminino.

**CONTRA-INDICAÇÕES**

**Evra**<sup>®</sup> não deve ser usado em mulheres que apresentam as seguintes condições:

- tromboflebite, distúrbios tromboembólicos
- história passada de tromboflebite de veia profunda ou distúrbios tromboembólicos
- doença vascular cerebral ou arterial coronariana
- doença de válvula cardíaca com complicações
- Níveis persistentes de pressão arterial sistólica  $\geq 160$ mmHg ou diastólica  $\geq 100$  mmHg
- diabetes com envolvimento vascular
- enxaqueca com aura focal
- diagnóstico ou suspeita de carcinoma de mama
- carcinoma do endométrio ou diagnóstico ou suspeita de outra neoplasia estrogênio-dependente
- sangramento genital anormal não diagnosticado
- icterícia colestática gestacional ou icterícia com uso anterior de contraceptivo hormonal
- doença hepatocelular aguda ou crônica com função hepática anormal
- adenoma ou carcinoma hepático

<b>CONFIDENCIAL</b>
---------------------



- diagnóstico ou suspeita de gravidez
- hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

## **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Tabagismo e idade**

O tabagismo aumenta o risco de efeitos colaterais cardiovasculares graves do contraceptivo hormonal. Este risco aumenta com a idade e em grandes fumantes (15 ou mais cigarros por dia) e é mais evidente em mulheres com mais de 35 anos. Mulheres que utilizam contraceptivos hormonais, incluindo **Evra**<sup>®</sup> devem ser explicitamente advertidas a não fumar.

### **Peso corpóreo igual ou superior a 90 kg**

**Evra**<sup>®</sup> pode ser menos eficaz em usuárias com peso  $\geq 90$  kg que naquelas com peso menor. Em pacientes com peso inferior a 90 kg não houve associação entre peso corpóreo e gravidez.

### **Geral**

No caso de sangramento vaginal não diagnosticado, persistente ou recorrente, medidas apropriadas devem ser adotadas para excluir malignidade.

Quando **Evra**<sup>®</sup> foi usado corretamente nos estudos clínicos, a chance de engravidar foi menor que 1% no primeiro ano de uso.

### **Condições Preexistentes**

Quando da avaliação do risco/benefício do uso do contraceptivo hormonal, o médico deve estar familiarizado com as seguintes condições que podem aumentar o risco de complicações associadas:

- Condições que aumentam o risco de desenvolvimento de complicações tromboembólicas venosas, como a imobilização prolongada ou imobilização ortopédica, ou grandes cirurgias, ou cirurgias de MMII, obesidade, histórico familiar de doença tromboembólica, doença inflamatória do intestino tais como doença de Crohn's ou colite ulcerativa.
- Fator de risco para doença arterial, como tabagismo, hiperlipidemia, hipertensão (valores persistentes da pressão arterial sistólica  $\geq 140$ mmHg ou diastólica  $\geq 90$

mmHg), obesidade ou condições que aumentem o risco de complicações tromboembólicas do tais como Lupus Eritematoso Sistêmico.

- Enxaqueca grave sem aura
- *Diabetes mellitus*
- Depressão grave ou histórico desta condição
- Presença ou histórico de colelitíase
- Icterícia idiopática crônica
- Histórico familiar de icterícia colestática (ex. Rotor, Síndrome de Dubin-Johnson)

### **Doença tromboembólica e outras doenças vasculares**

Um risco aumentado de doenças tromboembólica e trombótica que podem levar à incapacidade permanente ou óbito foi associado ao uso de contraceptivos hormonais e está bem estabelecido. Estudos de caso controle mostraram que o risco relativo de usuárias comparado ao de não usuárias é 3 para o primeiro episódio de trombose venosa superficial, 4 a 11 para trombose de veia profunda ou embolia pulmonar e 1,5 a 6 para usuárias com condições predisponentes para doença tromboembólica venosa. Os estudos mostraram que o risco relativo é um pouco menor, cerca de 3 para novos casos e 4,5 para novos casos exigindo hospitalização. O risco de doença tromboembólica associado aos contraceptivos hormonais não está relacionado à duração do uso e desaparece após a interrupção do contraceptivo hormonal.

*Os resultados de estudos clínicos que avaliaram o risco tromboembolismo venoso (TEV) em usuárias de Ortho Evra® (adesivo transdérmico norelgestromina e etinilestradiol, 6 mg + 750 mcg, fabricado por Alza Corporation - não disponível no Brasil, com perfil farmacocinético similar ao Evra®) comparado com usuárias de contraceptivos orais contendo 30-35 mcg de etinilestradiol combinado com levonorgestrel ou norgestimato relataram razão de chance de 0,9 (sem aumento de risco) a 2,4 (risco aproximadamente dobrado).*

O risco de TEV em pacientes do adesivo Ortho Evra® comparado a usuárias de contraceptivo oral contendo norgestimato e 35 mcg de etinilestradiol foi avaliado em dois estudos epidemiológicos tipo caso-controle conduzidos nos Estados Unidos em mulheres de 15 a 44 anos de idade. Um desses estudos demonstrou um aumento no risco de tromboembolismo venoso para usuárias de Ortho Evra® comparado a usuárias do contraceptivo oral. A probabilidade para as usuárias nesse estudo

apresentou razão de chance de 2,4 (95% Intervalo de Confiança (IC)1,1-5,5). O outro estudo não encontrou um aumento no risco de tromboembolismo venoso em usuárias do Ortho Evra® (razão de chance 0,9 (95% IC 0,5-1,6)). A extensão em 17 meses do segundo estudo confirmou os achados iniciais de não haver aumento de risco de TEV nas usuárias do Ortho Evra® quando comparado com usuárias de contraceptivos orais contendo norgestimato [razão de chance 1,1 (IC 95% (0,6-2,1))]. Em outro estudo epidemiológico que utilizou o mesmo banco de dados e desenho do segundo estudo, o risco de TVE entre as usuárias de Ortho Evra® comparado com as usuárias de contraceptivos orais contendo levonorgestrel e 30 mcg de etinilestradiol foi conduzido em mulheres de 15 a 44 anos. A razão de chance para as usuárias de Ortho Evra® comparado com as usuárias de contraceptivos orais contendo levonorgestrel foi 2,0 (IC 95 %- 0,9-4,1).

Como qualquer contraceptivo de combinação hormonal, o médico deve estar atento às primeiras manifestações de desordem tromboembólica (tromboflebite, tromboembolismo venoso incluindo embolia pulmonar, desordem cerebrovascular, e trombose de retina). Caso ocorra, ou seja, suspeita alguma destas manifestações, **Evra®** deve ser descontinuado imediatamente.

Um aumento de 2 a 4 vezes no risco relativo de complicações tromboembólicas pós-operatórias foi relatado com o uso de contraceptivos hormonais. O risco relativo de trombose venosa em usuárias com condições predisponentes é duas vezes aquele para usuárias sem tais condições médicas. Se possível, os contraceptivos hormonais devem ser descontinuados pelo menos 4 semanas antes e duas semanas após uma cirurgia eletiva do tipo associado a aumento no risco de tromboembolismo e durante e após imobilização prolongada. Uma vez que o período imediato pós-parto ou pós-abortamento também está associado com risco aumentado de tromboembolismo, os contraceptivos hormonais devem ser iniciados conforme descrito no item Posologia.

O risco relativo de trombose arterial (isto é, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio) é aumentado pela presença de outros fatores predisponentes tais como tabagismo, hipertensão, hipercolesterolemia, obesidade, diabetes, história de pré-eclâmpsia e idade crescente. Os contraceptivos hormonais foram associados com estas complicações vasculares graves. O risco de doença vascular pode ser menos grave com formulações de contraceptivos hormonais contendo doses menores de

estrogênio e progestogênio, embora isto não tenha sido estabelecido de forma conclusiva.

O risco de efeitos colaterais cardiovasculares graves aumenta com a idade e com tabagismo intenso (15 ou mais cigarros por dia) e é bem acentuado em fumantes acima de 35 anos de idade. As usuárias de contraceptivos hormonais devem ser advertidas para não fumar.

Por causa da sintomatologia vaga de muitos eventos tromboembólicos contraceptivos hormonais devem ser descontinuados em casos de suspeita de trombose enquanto as intervenções diagnósticas estão sendo realizadas.

Relatos de trombose de retina associados ao uso de contraceptivos hormonais têm ocorrido. Os contraceptivos hormonais devem ser descontinuados se houver perda inexplicada, parcial ou completa da visão, início de proptose ou diplopia, papiledema ou lesão vascular da retina. Diagnóstico apropriado e medidas terapêuticas devem ser adotadas imediatamente.

### **Hipertensão**

Um aumento na pressão arterial (PA) foi relatado em algumas usuárias utilizando contraceptivos hormonais. Os estudos indicam que este aumento é mais provável em usuárias mais idosas e com uso prolongado. Para muitas usuárias, a pressão arterial elevada retornará ao normal após a interrupção do contraceptivo hormonal. Não há diferença na ocorrência de hipertensão entre usuárias de longo prazo e as não usuárias. Em três ensaios clínicos de contracepção de **Ortho Evra**<sup>®</sup> (*norelgestromina e etinilestradiol, 6 mg + 750 mcg, fabricado por Alza Corporation* - não disponível no Brasil) e **Evra**<sup>®</sup> (n=1530, 819 e 748, respectivamente) alterações médias da linha de base na pressão sanguínea sistólica e diastólica foram menores que 1 mmHg.

A hipertensão deve estar controlada antes da terapia com contraceptivos hormonais ser iniciada e esta deve ser interrompida se ocorrer elevação significativa e persistente da pressão arterial ( $\geq 160/100$  mmHg sístole ou  $\geq 100$  mmHg diástole) e não for controlada. Em geral, mulheres que desenvolvem hipertensão durante terapia contraceptiva hormonal devem trocar para terapia não hormonal. Se outros métodos contraceptivos não forem adequados, a terapia contraceptiva hormonal pode ser continuada em combinação com terapia anti-hipertensiva. Monitoramento regular da PA durante a terapia contraceptiva hormonal é recomendado.

**Neoplasia hepática**

Adenomas hepáticos benignos estão associados ao uso de contraceptivos hormonais combinados. Cálculos indiretos estimaram o risco atribuível na faixa de 3,3 casos/100.000 para usuárias, um risco que aumenta após 4 anos ou mais de uso, especialmente com contraceptivos hormonais contendo 50 mcg ou mais de estrogênio. A ruptura de adenomas hepáticos benignos pode causar óbito por hemorragia intra-abdominal.

Estudos mostraram que as usuárias de contraceptivos hormonais combinados têm um risco aumentado de desenvolver carcinoma hepatocelular.

**Carcinoma de órgãos reprodutivos e mamas**

A maioria dos estudos sugere que o uso de contraceptivos hormonais não está associado ao aumento global no risco de desenvolver câncer de mama. Alguns estudos relataram um risco relativo aumentado de desenvolver câncer de mama, particularmente em idade mais jovem. Este risco relativo aumentado estava relacionado com a duração do uso antes da primeira gestação a termo.

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos relata que usuárias atuais de contraceptivos hormonais combinados ou que fizeram uso nos últimos 10 anos apresentam risco ligeiramente aumentado de apresentar câncer de mama diagnosticado, embora os casos adicionais de câncer tendam a estar localizados nas mamas. A partir destes dados não é possível inferir se os padrões de risco observados são devidos a um diagnóstico precoce de câncer de mama em usuárias, aos efeitos biológicos de contraceptivos hormonais ou a uma combinação de ambos os fatores. Esta meta-análise também sugere que a idade na qual as usuárias descontinuem o uso de contraceptivos hormonais combinados é um fator de risco importante para câncer de mama, quanto maior a idade na interrupção, mais câncer de mama é diagnosticado. A duração do uso foi considerada menos importante.

O possível aumento no risco de câncer de mama deve ser discutido com a usuária e avaliado contra os benefícios dos contraceptivos hormonais combinados, levando em conta a evidência que eles fornecem proteção substancial contra o risco de desenvolver câncer de ovário ou endométrio.

Alguns estudos sugerem que o uso de contraceptivo hormonal esteve associado a um risco aumentado de neoplasia intra-epitelial cervical em algumas populações de usuárias. Entretanto, ainda existe controvérsia quanto a extensão na qual tais achados podem ser devidos a diferenças no comportamento sexual e outros fatores.

### **Efeitos metabólicos**

Os contraceptivos hormonais podem causar redução na tolerância à glicose. Este efeito está diretamente relacionado à dose de estrogênio. Os progestogênios aumentam a secreção de insulina e criam resistência à insulina. Este efeito varia com diferentes agentes progestacionais. No entanto, na mulher não diabética, parece que os contraceptivos hormonais não têm efeito sobre a glicemia em jejum. Por causa destes efeitos demonstrados, usuárias pré-diabéticas e diabéticas em particular devem ser monitoradas cuidadosamente durante o uso de contraceptivos hormonais. Uma pequena proporção das mulheres terá hipertrigliceridemia persistente durante o uso de contraceptivos hormonais. Alterações nos níveis de triglicerídeos séricos e de lipoproteína foram relatadas em usuárias de contraceptivos hormonais.

### **Cefaléia**

Como para todos os contraceptivos hormonais, os seguintes eventos exigem interrupção de **Evra**<sup>®</sup> e avaliação da causa: início ou exacerbação de enxaquecas com ou sem aura focal ou desenvolvimento de cefaléias com padrão novo, recorrente, persistente ou grave.

### **Irregularidades no sangramento**

Sangramento de escape, *spotting* e/ou amenorréia podem ser encontrados em usuárias de contraceptivos hormonais, especialmente durante os primeiros três meses de uso. Causas não hormonais devem ser consideradas e, se necessário, adotadas medidas diagnósticas adequadas para excluir a presença de doença orgânica ou gravidez.

Algumas usuárias podem apresentar amenorréia ou oligomenorréia após a interrupção da contracepção hormonal, especialmente quando tal condição era pré-existente.

**Cloasma**

Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma com o uso de contracepção hormonal, especialmente em usuárias com história de cloasma da gravidez. Usuárias com tendência para cloasma devem evitar a exposição ao sol ou raios ultravioleta durante o uso de **Evra**<sup>®</sup>. Frequentemente, o cloasma não é completamente reversível.

**Contraceptivo transdérmico versus contraceptivo oral**

Os prescritores devem estar alerta sobre diferenças nos perfis farmacocinéticos entre os contraceptivos hormonais combinados transdérmico e oral e devem ter cautela ao fazer comparações diretas entre estes parâmetros. Em geral, adesivos transdérmicos são desenvolvidos para manter uma liberação constante de etinilestradiol e norelgestromina durante um período de sete dias enquanto que os contraceptivos orais são administrados diariamente e produzem picos e vales de concentração plasmática diários. A variabilidade interindividual (%CV) dos parâmetros farmacocinéticos após a administração do adesivo é maior em relação à variabilidade determinada para o contraceptivo oral. A relevância clínica das diferenças nos perfis farmacocinéticos entre a administração transdérmica e a oral é desconhecida.

**Exames de laboratório**

Certos testes de função endócrina e hepática e exames de sangue podem ser afetados pelos contraceptivos hormonais:

- Aumento da protrombina e dos fatores VII, VIII, IX e X; redução da antitrombina III; redução da proteína S; aumento da agregabilidade plaquetária induzida pela norepinefrina (noradrenalina).
- Aumento da globulina ligadora da tireóide (TBG) levando ao aumento do hormônio tiroideano total circulante, quando medido por iodina ligada à proteína (PBI), T4 por coluna ou radioimunoensaio. A captação por resina do T3 livre é diminuída, refletindo a TBG elevada, a concentração de T4 livre não é alterada.
- Outras proteínas de ligação podem estar elevadas no plasma.
- Globulinas ligadoras de hormônios esteróides sexuais (SHBG) estão aumentadas e resultam em níveis elevados de esteróides sexuais endógenos totais circulantes. No entanto, os níveis da fração livre ou biologicamente ativa dos esteróides sexuais diminuem ou permanecem inalterados.

- Lipoproteína de alta densidade (HDL-C), colesterol total (Total-C), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e triglicerídeos podem aumentar ligeiramente com **Evra**<sup>®</sup>, enquanto que a razão LDL-C/HDL-C pode permanecer inalterada.
- A tolerância à glicose pode estar diminuída.
- Os níveis de folato sérico podem ser diminuídos pelo tratamento com contraceptivos hormonais. Isto pode ser clinicamente significativo se a mulher engravidar logo após a interrupção do contraceptivo hormonal. Assim, recomenda-se a suplementação de ácido fólico para todas as mulheres antes da concepção.

### **Populações Especiais**

**Pacientes com disfunção renal:** **Evra**<sup>®</sup> não foi estudado em mulheres com disfunção renal. Nenhum ajuste de dose é necessário, mas como a literatura sugere que a fração livre de etinilestradiol é mais alta, **Evra**<sup>®</sup> deve ser usado sob supervisão nesta população.

**Pacientes com insuficiência hepática:** **Evra**<sup>®</sup> é contra-indicado nesta população de pacientes.

**Pacientes idosas:** **Evra**<sup>®</sup> não é indicado para pacientes menopausadas.

**Pacientes pediátricos:** A segurança e a eficácia de **Evra**<sup>®</sup> foram estabelecidas em mulheres acima de 18 anos de idade. É esperado que a segurança e a eficácia sejam as mesmas em adolescentes após a puberdade, sendo recomendada a mesma dose para estas pacientes. O uso de **Evra**<sup>®</sup> antes da menarca não é indicado.

### **Gravidez e lactação**

**Evra**<sup>®</sup> é contra-indicado durante a gravidez. Estudos epidemiológicos indicam não haver aumento do risco de defeitos congênitos em crianças nascidas de mães que usaram contraceptivos hormonais antes da gestação.

A maioria dos estudos recentes também não indica um efeito teratogênico, particularmente no que se refere às anomalias cardíacas e redução dos membros



quando os contraceptivos hormonais são usados inadvertidamente durante o início da gravidez.

Uma pequena quantidade dos contraceptivos esteróides e/ou seus metabólitos pode ser excretada no leite. Pequenas quantidades de contraceptivos hormonais esteróides combinados foram identificadas no leite humano e poucos efeitos adversos foram relatados na criança, incluindo icterícia e aumento da mama. Além disso, os contraceptivos hormonais combinados administrados no período pós-parto podem interferir com a lactação, diminuindo a quantidade e a qualidade do leite. Se possível, a lactante deve ser advertida para não usar **Evra**<sup>®</sup> ou outros contraceptivos hormonais combinados e sim outras formas de contracepção até o término da amamentação.

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O metabolismo dos contraceptivos hormonais pode ser influenciado por vários medicamentos. Maior potencial de importância clínica têm as drogas que causam indução das enzimas responsáveis pela degradação de estrogênios e progestagênios e drogas que interrompem a recirculação entero-hepática de estrogênio (p. ex., certos antibióticos).

O mecanismo proposto de interação de antibióticos é diferente daquele dos fármacos indutores enzimáticos hepáticos. A literatura sugere possíveis interações com o uso concomitante de contraceptivos hormonais e ampicilina ou tetraciclina. Em estudo de interação farmacocinética, a administração oral de tetraciclina HCl, 500 mg 4 vezes/dia por 3 dias antes e 7 dias durante o uso do adesivo, não afetou de forma significativa a farmacocinética da norelgestromina ou do etinilestradiol.

O principal alvo para os indutores enzimáticos é a estrogênio-2-hidroxilase do microsoma hepático (citocromo P450 3A4). Eficácia contraceptiva reduzida foi documentada com o uso concomitante de contraceptivos hormonais e rifampicina. Relatos da literatura informam que os contraceptivos hormonais interagem com alguns agentes retrovirais, modafinil, topiramato, barbitúricos, griseofulvina, fenilbutazona, fenitoína sódica e carbamazepina. Interações com medicamentos que aumentam a depuração dos hormônios sexuais podem resultar em sangramento de escape e gravidez. A eficácia de **Evra**<sup>®</sup> em usuárias recebendo um agente indutor de enzima hepática por tempo prolongado não foi estabelecida e deve ser considerada

na escolha do método contraceptivo para usuárias fazendo uso de tais medicamentos.

Alguns inibidores da protease e alguns anti-retrovirais aumentam (p. ex., indinavir) ou diminuem (p. ex., ritonavir) os níveis circulantes de contraceptivos hormonais combinados.

Foi sugerida uma possível interação entre os contraceptivos hormonais e o fitoterápico Erva de São João com base em alguns relatos de usuárias de contraceptivos que tiveram sangramento de escape logo após iniciar a Erva de São João. Houve relatos de gravidez em usuárias de contraceptivos hormonais combinados que também utilizaram alguma forma da Erva de São João.

Os progestagênios e os estrogênios inibem uma variedade de enzimas P450 (p. ex., CYP3A4, CYP 2C19) em microsomas hepáticos humanos. No entanto, no esquema posológico recomendado, as concentrações *in vivo* da norelgestromina e seus metabólitos, mesmo nos níveis de pico sérico, são relativamente baixas comparadas à constante inibitória ( $K_i$ )<sup>100</sup> indicando um baixo potencial para interação clínica. Entretanto, o prescritor deve estar atento às recomendações quanto ao uso de terapias concomitantes, especialmente para fármacos com janela terapêutica estreita metabolizados por estas enzimas (p. ex., ciclosporina).

Contraceptivos hormonais combinados tem demonstrado diminuir significativamente a concentração plasmática quando co-administrado com lamotrigina e induz a redução da glucoronidação. Isto pode reduzir a o controle do ataque epilético; então ajuste da dose de lamotrigina pode ser necessário.

## **REAÇÕES ADVERSAS**

### Dados de estudos clínicos

A segurança de Ortho Evra® foi avaliada em 3330 mulheres sexualmente ativas que participaram de três estudos clínicos fase III que foram desenhados para avaliar a eficácia contraceptiva. As pacientes receberam 6 ou 13 ciclos de contraceptivos (Ortho Evra® ou outro contraceptivo oral como comparador), a tomada de pelo menos uma dose da medicação no estudo proveu dados de segurança.

Os eventos adversos mais comuns relatados durante os estudos clínicos foram: sintomas mamários, dor de cabeça, distúrbios no local da aplicação e náusea. Os eventos adversos mais comuns que ocasionaram interrupção do uso foram: reações no local da aplicação, sintomas mamários (incluindo desconforto mamário,

ingurgitamento mamário e dor nas mamas), náusea, dor de cabeça e labilidade emocional.

Reações adversas relatadas nestes estudos por  $\geq 1\%$  das pacientes tratadas com Ortho Evra® estão na tabela a seguir:

**Tabela 1-** Reações adversas relatadas por  $\geq 1\%$  das usuárias de Ortho Evra® em três estudos clínicos fase III.

<b>Sistemas/Órgãos</b> Reações adversas	<b>Ortho Evra<sup>®</sup></b> <b>(n=3322)</b> %	<b>Produto A<sup>3</sup></b> <b>(n=641)</b> %	<b>Produto B<sup>4</sup></b> <b>(n=602)</b> %
<b>Investigações</b>			
Aumento de peso	2.7%	1.4%	3.0%
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	21.0%	23.7%	22.1%
Dor de cabeça	3.3%	1.6%	4.5%
Tontura	2.7%	3.4%	2.5%
Enxaqueca			
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	16.6%	5.9%	17.9%
Naúsea	8.1%	9.7%	7.1%
Dor abdominal <sup>5</sup>	5.1%	2.7%	4.3%
Vômito	4.2%	4.5%	3.7%
Diarréia	1.7%	0.6%	2.7%
Distensão abdominal			
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>			
Acne	2.9%	3.6%	3.7%
Prurido	2.5%	0.8%	0.2%
Irritação da pele	1.1%	0.2%	0
<b>Distúrbios do tecido musculoesquelético e conectivo</b>			
Espasmos musculares	2.1%	1.1%	2.5%
<b>Infecções e infestações</b>			
Infecção Fungica <sup>6</sup>	3.9%	3.9%	5.3%
<b>Distúrbios gerais e no local da aplicação</b>			
Distúrbio no local da aplicação <sup>7</sup>	17.1%	Não aplicável1	Não aplicável
Fadiga	2.6%	.6%	3.2%
Mal-estar	1.1%	0.8%	0.3%
<b>Distúrbios da mama e sistema reprodutivo</b>			
Sistomas mamários <sup>8</sup>	22.4%	9.0%	6.1%
Dismenorréia	7.8%	3.9%	7.3%
Sangramento vaginal			
distúrbios menstruais	6.4%	5.0%	3.7%
Espasmo uterino	1.9%	0.5%	2.2%
Corrimento vaginal	1.9%	1.9%	0.7%
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>			
Distúrbios de humor, afetivo e ansiedade. <sup>10</sup>	6.3%	5.1%	6.0%

1. Estudos incluem NRGEEP-CONT-002, NRGEEP-CONT-003e NRGEEP-CONT-004 (principal grupo de análise da segurança utilizado para integrar o sumário).
2. Treze pacientes (8 Ortho Evra®, 2 Produto A e 3 Produto B) não tiveram os dados das medicações do início do estudo na base de dados. Estas 13 pacientes (8 das quais tiveram pelo menos um evento adverso) foram excluídas, pois não foi possível determinar se estes eventos adversos foram do tratamento emergente ou não.
3. Produto A = medicamento contendo 150 mcg de desaogestrel e 20 mcg de etinilestradiol.
4. Produto B = medicamento contendo 50 mcg de levonorgestrel e 30 mcg de etinilestradiol (dias 1-6), 75mcg levonorgestrel e 25 mcg de etinilestradiol (dias 1-11) e 125 mcg levonorgestrel e 30 mcg de etinilestradiol (dias 12-21).
5. O termo dor abdominal consiste nos termos dores abdominais no alto e baixo ventre..
6. O termo infecção vaginal Vaginite fúngica contempla infecção fúngica (apenas vaginal),candidíase vaginal e infecção micótica vulvo-vaginal.
7. O termo distúrbios no local da aplicação consiste em: dermatite no local, descoloração, eritema, hipersensibilidade, irritação, edema, dor, pápulas , prurido, *rash*, reações urticária e vesículas no local da aplicação
8. O termo sintomas mamários consiste em: desconforto mamário, distúrbios mamários, ingurgitamento mamário, aumento mamário, dor nas mamas, inchaço das mamas e doença fibrocística da mama.
9. O termo sangramento vaginal e distúrbios menstrual consiste em: amenorréia, distúrbio menstrual, menstruação irregular, metrorragia, polimenorréia e hemorragia vaginal.
10. Os termos distúrbios de humor, afetivo e ansiedade consistem em labilidade emiocional, agressão, ansiedade, choro, depressão, alteração e variação de humor.

Eventos adversos adicionais que ocorreram com < 1% das pacientes tratadas com Ortho Evra® nos estudos clínicos mencionados acima estão listados na tabela a seguir.

**Tabela 2-** Reações adversas relatadas por < 1% das usuárias de Ortho Evra® em três estudos clínicos fase III.

<b>Sistemas /Órgãos</b> Reação adversa
<b>Investigações</b> Aumento da pressão sanguínea, distúrbios de lipídeos <sup>3</sup>
<b>Distúrbios respiratório, torácico e mediastino</b> Embolismo pulmonar
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b> Cloasma, dermatite de contato e eritema
<b>Distúrbios gerais e no local da aplicação</b> Retenção de fluidos <sup>4</sup>
<b>Distúrbios hepatobiliares</b> Colecistite
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas</b> Galactorréia, corrimento Genital, síndrome pré- menstrual ressecamento vulvovaginal
<b>Distúrbios psiquiátricos</b> Insônia, aumento e diminuição da libido

1. Estudos incluídos NRGEEP-CONT-002, NRGEEP-CONT-003, e NRGEEP-CONT-004 (principal grupo de análise da segurança utilizado para integrar o sumário).
2. Treze pacientes (8 Ortho Evra®, 2 Produto A e 3 Produto B) não tiveram os dados das medicações do início do estudo na base de dados. Estas 13 pacientes (8 das quais tiveram pelo menos um evento adverso) foram excluídas, pois não foi possível determinar se estes eventos adversos foram do tratamento emergente ou não.
3. O termo distúrbio de lipídeos consiste em: aumento do colesterol e triglicérides sanguíneos.
4. O termo retenção de fluidos consiste em edema generalizado e inchaço. O termo retenção de fluidos inclui Distúrbios dos Sistemas e Órgãos e condições no local da aplicação isto porque dois dos três termos (edema generalizado e inchaço) ocorrem em Sistemas e Órgãos o termo retenção de fluidos ocorre em metabolismo e distúrbios da nutrição.

### Dados de pós-comercialização

Eventos adversos adicionais ao medicamento identificados durante a experiência de pós comercialização com Ortho Evra®/Evra® estão contemplados na tabela 3. Na tabela, a frequência estão mostradas de acordo com a convenção abaixo:

Muito comum	≥1/10
Comum	≥1/100 e <1/10
Incomum	≥1/1,000 e <1/100

**CONFIDENCIAL**

Raro	$\geq 1/10,000$ e $< 1/1,000$
Muito raro	$< 1/10,000$ , incluindo casos isolados

**Tabela 3. Reações Adversas ao medicamento identificadas durante a experiência de pós-comercialização com ORTHO EVRA®/EVRA® por frequência das categorias estimadas a partir de taxas de relatos espontâneos**

<b>Investigações</b>	
<i>Muito raro</i>	Anormalidade no colesterol sangüíneo, anormalidade na glicose sangüínea, diminuição da glicose sangüínea, aumento de lipoproteína de baixa densidade (LDL)
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
<i>Muito raro</i>	Infarto agudo do miocárdio
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
<i>Muito raro</i>	Acidente cerebrovascular <sup>1</sup> , hemorragia cerebral, hemorragia intracranial, derrame hemorrágico, cefaléia com aura, hemorragia subaracnóide.
<b>Distúrbios do olho</b>	
<i>Muito raro</i>	Intolerância a lentes de contato
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>	
<i>Muito raro</i>	Trombose pulmonar <sup>2</sup>
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
<i>Muito raro</i>	<i>Colite</i>
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>	
<i>Muito raro</i>	Alopecia, angioedema, dermatite alérgica, eczema, eritema multiforme, eritema nodoso, <i>rash</i> esfoliativo, reação de fotossensibilidade, prurido generalizado, <i>rash</i> , <i>rash</i> eritematoso, <i>rash</i> prurítico, dermatite seborréica, reação de pele, urticária
<b>Distúrbios do metabolismo e Nutrição</b>	
<i>Muito raro</i>	hiperglicemia, resistência à insulina
<b>Infecções e Infestações</b>	
<i>Muito raro</i>	<i>Rash</i> pustular
<b>Danos, envenenamento e complicações de procedimentos</b>	
<i>Muito raro</i>	Complicação com lentes de contato



---

**Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (Incluindo cistos e pólipos)**

*Muito raro*

Câncer de Mama, Câncer de Mama estágio IV, Carcinoma Cervical, Fibroadenoma das mamas, Adenoma hepático, neoplasia hepática, leiomioma uterino

**Distúrbios vasculares**

*Muito raro*

Trombose arterial<sup>3</sup>, hipertensão, crise hipertensiva, trombose<sup>4</sup>, trombose venosa<sup>5</sup>

**Distúrbios gerais e condições do local da aplicação**

*Raro*

Reações no local de administração<sup>6</sup>

*Muito raro*

Edema de face, irritabilidade, edema localizado, edema periférico

**Distúrbios do sistema imunológico**

*Muito raro*

hipersensibilidade

**Distúrbios hepatobiliares**

*Muito raro*

Colelitíase, colestase, lesão hepática, Icterícia Colestática

**Distúrbios da mama e sistema reprodutivo**

*Raro*

Amenorréia

*Muito raro*

Nódulos mamários, displasia cervical, hipomenorréia, menometrorragia, oligomenorréia, supressão da lactação

**Distúrbios psiquiátricos**

*Muito raro*

Raiva, distúrbios emocionais e frustração

---

- 
1. O termo acidente vascular consiste em acidente cerebrovascular, ataque isquêmico transitório, trombose intracranial do seio venoso, infarto cerebral, trombose cerebral venosa, infarto cerebral isquêmico, trombose do seio sagital superior, derrame isquêmico, trombose do seio transverso, derrame trombótico, derrame tromboembólico, trombose arterial basilar, derrame do tronco cerebral, oclusão da artéria carótida, embolismo cerebral arterial, oclusão da artéria cerebral, trombose da artéria cerebral, infarto lacunar e derrame embólico
  2. O termo trombose pulmonar consiste em trombose pulmonar e trombose da artéria pulmonar.
  3. O termo trombose arterial consiste em trombose arterial, trombose arterial de membros, trombose da artéria coronária, trombose da artéria ilíaca, trombo intracardíaco e oclusão da artéria da retina.
  4. O termo trombose consiste em trombose, trombose vascular da retina, embolismo, Síndrome de Budd-Chiari, embolismo renal e embolismo periférico.
  5. O termo trombose venosa consiste em oclusão venosa da retina, trombose profunda das veias, trombose venosa, trombose venosa pélvica, tromboflebite, trombose venosa dos membros, trombose da jugular, trombose das veias auxiliares, tromboflebite superficial, trombose da veia portal, trombose venosa mesentérica, trombose da veia cava, trombose venosa renal, trombose venosa esplênica e trombose venosa hepática.
  6. O termo reações no local de aplicação consiste em queimadura, ressecamento, cicatriz, ferimentos no local de aplicação, reação de fotossensibilidade, esfoliação, inchaço, crosta no local de aplicação, parestesia, calor, sangramento, inflamação pústulas (retirado de Infecções e Infestações de Sistemas e Órgão), endurecimento, atrofia, escoriação, desconforto, anestesia, úlcera,eczema, nódulo, pus, abscesso, massa, erosão e odor no local de aplicação.

## **POSOLOGIA**

### **Método de administração**

**Evra**<sup>®</sup> deve ser aplicado na pele íntegra, limpa, seca, em área sem pêlos das nádegas, abdome, na face superior externa do braço ou parte superior do dorso, em local onde não haverá fricção por roupas justas. **Evra**<sup>®</sup> não deve ser colocado nas

**CONFIDENCIAL**

mamas ou na pele vermelha, irritada ou com cortes. Cada adesivo consecutivo de **Evra**<sup>®</sup> deve ser aplicado em um local diferente da pele a fim de evitar potencial irritação, embora possa permanecer na mesma região anatômica.

O adesivo deve ser pressionado firmemente até que as bordas estejam bem aderidas.

Para evitar qualquer interferência com as propriedades adesivas de **Evra**<sup>®</sup>, não se deve aplicar maquiagem, cremes, loções, pós ou outros produtos tópicos na área onde o adesivo foi ou será brevemente colocado.

Recomenda-se que a usuária verifique diariamente se o adesivo está aderido de forma adequada.

### **Posologia**

Para obter eficácia contraceptiva máxima, **Evra**<sup>®</sup> deve ser usado exatamente como recomendado. Apenas um adesivo deve ser usado de cada vez.

A contracepção com **Evra**<sup>®</sup> inicia-se no primeiro dia da menstruação. O dia de aplicação do primeiro adesivo (*“Dia 1”/“Dia de Início”*) determina os dias subsequentes da troca do adesivo. O *“Dia de Troca”* será o mesmo dia da semana, toda semana (Dias 8, 15, 22 do ciclo e *“Dia 1”* do próximo ciclo).

Um único adesivo é aplicado e mantido no local por uma semana (7 dias).

Cada adesivo removido deve ser imediatamente substituído por um adesivo novo no mesmo dia da semana (*“Dia de Troca”*), no 8º Dia e no 15º Dia do ciclo, a qualquer hora do dia.

Na quarta semana que se inicia no *“Dia 22”* do ciclo, a paciente não usará o adesivo.

Um novo ciclo contraceptivo inicia-se no dia seguinte ao término da semana sem adesivo; o próximo adesivo de **Evra**<sup>®</sup> deve ser aplicado mesmo que não tenha ocorrido sangramento ou se ainda houver sangramento.

Sob nenhuma circunstância deve haver intervalo maior que 7 dias sem o adesivo entre os ciclos de tratamento. Se este intervalo for maior que 7 dias, pode não haver proteção contra a gravidez e um contraceptivo não hormonal deve ser usado concomitantemente por 7 dias. Como para os contraceptivos orais combinados, o risco de ovulação aumenta com cada dia além do período recomendado sem contraceptivo. Se houver relação sexual durante um intervalo sem adesivo que foi prolongado, a possibilidade de fertilização deve ser considerada.

Se o Ciclo 1 for iniciado após o “Dia 1” do ciclo menstrual, um contraceptivo não hormonal deve ser usado concomitantemente apenas durante o primeiros 7 dias do primeiro ciclo de tratamento.

**Se as bordas do adesivo de Evra® estiverem levantadas ou completamente descoladas e permanecerem assim, haverá liberação insuficiente do medicamento.**

**Se houver descolamento de Evra® mesmo que parcial:**

- **por menos de 1 dia (até 24 horas):** o adesivo deve ser reaplicado no mesmo local ou substituído por um novo adesivo imediatamente. Não há necessidade de usar um contraceptivo adicional. O próximo adesivo deve ser aplicado no “Dia de Troca” normal.
- **por mais de um dia (24 horas ou mais) ou se a usuária não souber quando o adesivo descolou ou teve as bordas levantadas:** a usuária pode não estar protegida contra a gravidez. O ciclo atual de contracepção deve ser interrompido e um novo ciclo deve ser iniciado imediatamente aplicando um novo adesivo de **Evra®**. Agora haverá um novo “Dia 1” e um novo “Dia de Troca”. Um contraceptivo não hormonal deve ser usado concomitantemente apenas durante os primeiros 7 dias do novo ciclo.

O adesivo não deve ser reaplicado se tiver perdido a aderência, estiver aderido a si mesmo ou a outra superfície, tiver outro material colado nele ou se tiver se soltado ou caído anteriormente. Se o adesivo não puder ser reaplicado, um novo adesivo deve ser aplicado imediatamente. Material adesivo complementar ou fitas adesivas não devem ser usados para manter o adesivo no lugar.

**Se os “Dias de Troca” do adesivo subsequente forem atrasados:**

- **Ao início de qualquer ciclo (Semana 1/Dia 1):** a usuária pode não estar protegida contra a gravidez. O primeiro adesivo do novo ciclo deve ser aplicado assim que a usuária se lembrar, havendo agora, um novo “Dia de Troca” e um novo “Dia 1”. Um contraceptivo não hormonal deve ser usado concomitantemente durante os primeiros 7 dias do novo ciclo. Se tiver ocorrido relação sexual durante o intervalo prolongado sem adesivo, a possibilidade de fertilização deve ser considerada.
- **Na metade do ciclo (Semana 2/ Dia 8 ou Semana 3/ Dia 15):**

- **por um ou dois dias (até 48 horas):** um novo adesivo deve ser aplicado imediatamente. O próximo adesivo deve ser aplicado no “*Dia de Troca*” normal. Não há necessidade de usar um método contraceptivo adicional.
- **por mais de dois dias (48 horas ou mais):** a usuária pode não estar protegida contra a gravidez. O ciclo contraceptivo deve ser interrompido e um novo ciclo de 4 semanas deve ser iniciado imediatamente, com a aplicação de um novo adesivo. Agora haverá um novo “*Dia 1*” e um novo “*Dia de Troca*”. Um contraceptivo não hormonal deve ser usado concomitantemente durante os primeiros 7 dias do novo ciclo.
- **Ao final do ciclo (Semana 4/Dia 22):**
  - se o adesivo não for removido no início da Semana 4 (“*Dia 22*”), a remoção deve ser realizada assim que possível. O próximo ciclo deve ser iniciado no “*Dia de Troca*” normal, que é o dia seguinte ao “*Dia 28*”. Não há necessidade de usar método contraceptivo adicional.

**Sob nenhuma circunstância deve haver intervalo maior que sete dias sem o adesivo entre os ciclos de uso de Evra®.** Se houver mais de 7 dias sem o adesivo, A USUÁRIA PODE NÃO ESTAR PROTEGIDA CONTRA A GRAVIDEZ e outro método contraceptivo adicional, como preservativo ou espermicida com diafragma, deve ser usado durante sete dias. Da mesma forma que para os contraceptivos orais combinados, o risco de ovulação aumenta com cada dia sem adesivo além do período recomendado. Se houver relação sexual durante tal período que exceda 7 dias sem o adesivo, a possibilidade de fertilização deve ser considerada.

### **Instruções para descarte dos adesivos**

Após a remoção, o adesivo utilizado deve ser dobrado ao meio, aderido a si mesmo, de forma que a face de liberação hormonal não fique exposta, antes de ser descartado com segurança. Os adesivos utilizados não devem ser descartados no vaso sanitário

### **Mudança do “Dia de Troca”**

Se a usuária quiser alterar o “*Dia de Troca*”, o ciclo atual deve ser completado, removendo o terceiro adesivo no dia correto. Durante a semana sem adesivo, um novo “*Dia de Troca*” deve ser selecionado aplicando o primeiro adesivo do próximo

ciclo no dia desejado. Em nenhum caso deve haver mais de 7 dias consecutivos sem uso do adesivo.

### **Mudança de contraceptivo oral para Evra®**

O tratamento com **Evra®** deve ser iniciado no primeiro dia de sangramento por privação. Se não ocorrer sangramento dentro de 5 dias após a tomada do último comprimido ativo (contendo hormônio), a possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com **Evra®**. Se a terapia for iniciada após o primeiro dia de sangramento por privação, um contraceptivo não hormonal deve ser usado concomitantemente por 7 dias.

Se o intervalo após o último comprimido ativo for maior que 7 dias, a paciente pode ter ovulado e deve ser orientada a procurar o médico antes de iniciar o tratamento com **Evra®**. Se ocorreram relações sexuais durante este período sem uso do adesivo, a possibilidade de fertilização deve ser considerada.

### **Uso após o parto**

Para as usuárias que decidem não amamentar, a terapia contraceptiva com **Evra®** não deve ser iniciada antes de 4 semanas após o parto.

### **Uso após abortamento**

Após abortamento ocorrido antes da 20ª semana de gestação, **Evra®** pode ser iniciado imediatamente, não sendo necessário adotar outro método contraceptivo adicional. A ovulação pode ocorrer dentro de 10 dias após o abortamento sem o uso de um contraceptivo hormonal.

Após abortamento ocorrido a partir da 20ª semana de gestação, **Evra®** deve ser iniciado no 21º Dia após o abortamento ou no primeiro dia da primeira menstruação espontânea, o que ocorrer primeiro. A incidência de ovulação no 21º dia pós-abortamento (na 20ª semana de gestação) é desconhecida.

### **Sangramento de escape ou “spotting”**

O tratamento deve ser mantido se houver sangramento de escape ou “*spotting*” que ocorrer durante o uso de **Evra®**. Este tipo de sangramento geralmente desaparece após os primeiros ciclos mas, se persistir, outra causa além do uso de **Evra®** deve

ser considerada. A incidência de sangramento de escape ou “*spotting*” é clínica e estatisticamente comparável àquela observada com o uso de contraceptivos hormonais orais combinados contendo de 20 a 40 mcg de etinilestradiol.

Se não houver sangramento de privação (sangramento que deve ocorrer durante a semana sem adesivo), o tratamento deve ser continuado no próximo “*Dia de Troca*” programado. Se **Evra**<sup>®</sup> foi usado corretamente, a ausência de sangramento de privação não é, necessariamente, uma indicação de gravidez. No entanto, esta possibilidade deve ser excluída se houver ausência de sangramento de privação em 2 ciclos consecutivos.

### **Orientações gerais**

Ao contrário dos contraceptivos orais, a liberação da dose por via transdérmica não será afetada se ocorrer vômito ou diarreia.

Se o uso do adesivo resultar em irritação desconfortável, um novo adesivo pode ser aplicado em outro lugar até o próximo “*Dia de Troca*”. Apenas um adesivo deve ser usado de cada vez.

### **SUPERDOSE**

Não foram relatados efeitos graves após a ingestão acidental de grandes doses de contraceptivos orais. A superdose pode causar náusea e vômito. Pode ocorrer sangramento vaginal. No caso de suspeita de superdose, os adesivos transdérmicos devem ser removidos e administrado tratamento sintomático.

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS - 1.1236.3359

Resp. Téc. Farm.: Marcos R. Pereira CRF-SP N° 12.304

Lote, Data de Fabricação e Validade: Vide Cartucho

Fabricado por:

**CONFIDENCIAL**

**LTS Lohmann Therapie Systeme-AG**

Lohmannstrasse 2, Andernach

Alemanha

Embalado por:

**Janssen Farmacêutica N.V.**

Turnhoutseweg 30 - Beerse, Bélgica

Importado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos - SP

**CNPJ 51.780.468/0002-68**

[®Marca Registrada](#)

SAC 0800.7011851- [www.janssen-cilag.com.br](http://www.janssen-cilag.com.br)

Não há direitos de patente concedidos nos Estados Unidos. No United States patent rights are granted.

**CONFIDENCIAL**