

**Micropil® R21 (gestodeno + etinilestradiol). 0,075mg + 0,020mg comprimido revestido. APRESENTAÇÃO:** Embalagem contendo 1 ou 3 blísteres calendário com 21 comprimidos revestidos. **INDICAÇÕES:** Micropil® R21 é indicado para contracepção oral. **CONTRAINDICAÇÕES:** Os contraceptivos orais combinados (COCs) não devem ser utilizados na presença de qualquer uma das seguintes condições: presença ou história de processos trombóticos/tromboembólicos (arteriais ou venosos) como, por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio; ou de acidente vascular cerebral; **presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (por exemplo, ataque isquêmico transitório, angina pectoris);** um alto risco de trombose arterial ou venosa, história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais; diabetes mellitus com alterações vasculares; doença hepática grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal; uso de medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações destes medicamentos; presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos); diagnóstico ou suspeita de neoplasias dependentes de esteroides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas); - sangramento vaginal não-diagnosticado; suspeita ou diagnóstico de gravidez; hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos componentes do produto. Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso de COCs, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Em casos de agravamento, exacerbação ou aparecimento pela primeira vez de qualquer uma dessas condições ou fatores de risco, a usuária deve entrar em contato com seu médico. Nesses casos, a continuação do uso do produto deve ficar a critério médico. Distúrbios circulatórios - O risco de ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) é mais elevado durante o primeiro ano de uso do contraceptivo hormonal. Este risco aumentado está presente após iniciar pela primeira vez o uso de COC ou ao reiniciar o uso (após um intervalo de 4 semanas ou mais sem uso de pílula) do mesmo COC ou de outro COC. O tromboembolismo venoso (TEV) se manifesta como trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar, e pode ocorrer durante o uso de qualquer COC. Sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir: inchaço unilateral em membro inferior ou ao longo da veia da perna; dor ou sensibilidade na perna que pode ser sentida apenas quando se está em pé ou andando, calor aumentado na perna afetada; descoloração ou hiperemia da pele da perna. Sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir: início súbito e inexplicável de dispnéia ou taquipnéia; tosse de início abrupto que pode levar a hemoptise; dor torácica intensa e aguda que pode aumentar com a respiração profunda; ansiedade; tontura severa ou vertigem; taquicardia ou arritmia cardíaca. Um evento tromboembólico arterial pode incluir acidente vascular cerebral, oclusão vascular ou infarto do miocárdio (IM). Sintomas de um acidente vascular cerebral podem incluir: diminuição da sensibilidade ou da força motora afetando, de forma súbita a face, braço ou perna, especialmente em um lado do corpo, confusão súbita, dificuldade para falar ou compreender; dificuldade repentina para enxergar com um ou ambos os olhos; súbita dificuldade para caminhar, tontura, perda de equilíbrio ou de coordenação; cefaleia repentina, intensa ou prolongada, sem causa conhecida; perda de consciência ou desmaio, com ou sem convulsão. Outros sinais de oclusão vascular podem incluir: dor súbita; inchaço e cianose de uma extremidade; abdome agudo. Sintomas de infarto do miocárdio (IM) podem incluir: dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou estufamento no peito, braço ou abaixo do esterno; desconforto que se irradia para as costas, mandíbula, garganta, braços, estômago; saciedade, indigestão ou sensação de asfixia; sudorese, náuseas, vômitos ou tontura; fraqueza extrema, ansiedade ou dispnéia, taquicardia ou arritmia cardíaca. O risco de eventos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, aumenta com: idade; obesidade (índice de massa corpórea superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>); história familiar positiva (isto é, tromboembolismo venoso ou arterial detectado em um(a) irmão(ã) ou em um dos progenitores em idade relativamente jovem); tabagismo; dislipoproteinemia; hipertensão; enxaqueca; valvopatia; fibrilação atrial. Deve-se considerar o aumento do risco de tromboembolismo no puerpério. Outras condições clínicas que também têm sido associadas aos eventos adversos circulatórios são: diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, patologia intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme. O aumento da frequência ou da intensidade de enxaquecas durante o uso de COCs pode ser motivo para a suspensão imediata do mesmo, dada a possibilidade deste quadro representar o início de um evento vascular cerebral. Os fatores bioquímicos que podem indicar predisposição hereditária ou adquirida para trombose arterial ou venosa incluem: resistência à proteína C ativada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiências de antitrombina III, de proteína C e de proteína S, anticorpos antifosfolípidios (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico). Tumores - O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção persistente por HPV (papilomavírus humano). Alguns estudos epidemiológicos indicaram que o uso de COCs por período prolongado pode contribuir para este risco aumentado, mas continua existindo controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos efeitos concorrentes, por exemplo, da realização de citologia cervical e do comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira. Outras condições: Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar da mesma, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COCs. No caso de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa, é prudente que o médico descontinue o uso do produto e trate a hipertensão. Foi descrita a ocorrência ou agravamento das seguintes condições, tanto durante a gestação quanto durante o uso de COC, no entanto, a evidência de uma associação com o uso de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada com a otosclerose. Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema. Os distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso de COC. A recorrência de icterícia colestatia que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação, ou durante o uso anterior de esteroides sexuais, requer a descontinuação do uso de COCs. O uso de COCs tem sido associado à doença de Crohn e a colite ulcerativa. Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, sobretudo em usuárias com história de cloasma gravídico. As usuárias devem ser informadas de que os contraceptivos orais não protegem contra infecções causadas pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis. Redução da eficácia - A eficácia dos COCs pode ser reduzida nos casos de esquecimento de tomada dos comprimidos revestidos, distúrbios gastrintestinais ou tratamento concomitante com outros medicamentos. Redução do controle do ciclo - Como ocorre com todos os COCs, pode surgir sangramento irregular (gotejamento ou sangramento de escape), especialmente durante os primeiros meses de uso. Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular somente será significativa após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos. Se o sangramento irregular persistir ou ocorrer após ciclos

anteriormente regulares, devem ser consideradas causas não hormonais e, nestes casos, são indicados procedimentos diagnósticos apropriados para exclusão de neoplasia ou gestação. É possível que em algumas usuárias não ocorra o sangramento por privação durante o intervalo de pausa. Se a usuária ingeriu os comprimidos revestidos segundo as instruções. Gravidez - Micropil® R21 é contraindicado durante a gravidez. Caso a usuária engravide durante o uso de Micropil® R21, deve-se descontinuar o seu uso. Não foram verificados efeitos teratogênicos decorrentes da ingestão acidental de COCs no início da gestação. “Categoria X (Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente) – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.” Lactação - Os COCs podem afetar a lactação, uma vez que podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Pequenas quantidades dos esteroides contraceptivos e/ou de seus metabólitos podem ser excretadas com leite. Alterações em exames laboratoriais - O uso de esteroides presentes nos contraceptivos pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepáticas, tireoideana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado normal. Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas - Não foram conduzidos estudos e não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. **REAÇÕES ADVERSAS:** As reações adversas mais frequentemente relatadas com o uso de Micropil® R21 são náuseas, dor abdominal, aumento de peso, cefaleia, humor deprimido, alterações de humor, dor nas mamas, hipersensibilidade dolorosa nas mamas. Elas ocorrem em  $\geq 1\%$  das usuárias. As reações adversas graves são tromboembolismo arterial e venoso. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Efeitos de outros medicamentos sobre Micropil® R21. As interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos indutores das enzimas microssomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais e pode produzir sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia do contraceptivo oral. Geralmente, a indução enzimática máxima é observada dentro de poucas semanas. Após a interrupção da administração do medicamento a indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas. **Substâncias que aumentam a depuração dos COCs (eficácia dos COCs diminuída por indução enzimática), por exemplo: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e também, possivelmente, com oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João.** Substâncias com efeito variável na depuração dos COCs, por exemplo: quando coadministrados com COCs, muitos inibidores das HIV/HCV proteases e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios e progestógenos. Essas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos. Substâncias que reduzem a depuração dos COCs (inibidores enzimáticos): inibidores potentes e moderados da CYP3A4, tais como antifúngicos azólicos (por exemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, antibióticos macrolídeos (por exemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem e suco de toronja (“grapefruit”) podem aumentar as concentrações plasmáticas de estrogênio ou de progestógeno, ou ambos. Efeitos dos COCs sobre outros medicamentos: Contraceptivos orais podem afetar o metabolismo de alguns outros fármacos. Consequentemente, as concentrações plasmática e tecidual podem aumentar (por exemplo, ciclosporina) ou diminuir (por exemplo, lamotrigina). O etinilestradiol, in vitro, é um inibidor reversível da CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2, assim como inibidor baseado no mecanismo da CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2. Interações farmacodinâmicas. A coadministração de medicamentos contendo etinilestradiol com medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir, e combinações desses, tem demonstrado estar associada ao aumento dos níveis de ALT em mais de 20 vezes do limite superior normal em usuárias saudáveis e usuárias infectadas por HCV. **POSOLOGIA:** Modo de usar: Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos na ordem indicada na cartela, por 21 dias consecutivos, mantendo-se aproximadamente o mesmo horário e, se necessário, com pequena quantidade de líquido. Cada nova cartela é iniciada após um intervalo de pausa de 7 dias sem a ingestão de comprimidos revestidos, durante o qual deve ocorrer sangramento por privação hormonal (em 2 – 3 dias após a ingestão do último comprimido revestido). Este sangramento pode não haver cessado antes do início de uma nova cartela. Início do uso de Micropil® R21 - No caso da usuária não ter utilizado contraceptivo hormonal no mês anterior, a ingestão deve ser iniciada no 1º dia do ciclo (1º dia de sangramento menstrual). Mudando de outro contraceptivo oral combinado, anel vaginal ou adesivo transdérmico (contraceptivo) para Micropil® R21 - A usuária deve começar o uso de Micropil® R21 preferencialmente no dia posterior à ingestão do último comprimido ativo (último comprimido contendo hormônio) do contraceptivo utilizado anteriormente ou, no máximo, no dia seguinte ao último dia de pausa ou de tomada de comprimidos inativos (sem hormônio). Mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante) ou Sistema Intrauterino (SIU) com liberação de progestógeno para Micropil® R21 -A usuária poderá iniciar o uso de Micropil® R21 em qualquer dia no caso da minipílula ou no dia da retirada do implante ou do SIU ou no dia previsto para a próxima injeção. Recomenda-se usar adicionalmente um método de barreira nos 7 primeiros dias da ingestão de Micropil® R21. Após abortamento de primeiro trimestre - Pode-se iniciar o uso de Micropil® R21 imediatamente, sem necessidade de adotar medidas contraceptivas adicionais. Após parto ou abortamento no segundo trimestre - Após parto ou abortamento no segundo trimestre, é recomendável iniciar o COC no período entre o 21º e o 28º dia após o procedimento. Comprimidos revestidos esquecidos - Se houver transcorrido menos de 12 horas do horário habitual de ingestão, a proteção contraceptiva não será reduzida. A usuária deve tomar imediatamente o comprimido revestido esquecido e continuar o restante da cartela no horário habitual. Se houver transcorrido mais de 12 horas, a proteção contraceptiva pode estar reduzida neste ciclo. Neste caso, deve-se ter em mente duas regras básicas: 1) a ingestão dos comprimidos revestidos nunca deve ser interrompida por mais de 7 dias; 2) são necessários 7 dias de ingestão contínua dos comprimidos revestidos para conseguir supressão adequada do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Se não ocorrer sangramento por privação no primeiro intervalo normal sem ingestão de comprimido revestido (pausa), deve-se considerar a possibilidade de gravidez. Procedimento em caso de distúrbios gastrointestinais. No caso de distúrbios gastrointestinais graves, a absorção pode não ser completa e medidas contraceptivas adicionais devem ser tomadas. Reg. MS nº: 1.3569.0608. Detentora: EMS Sigma Pharma Ltda. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. “SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO”.**