EVRA®

norelgestromina e etinilestradiol

203/33,9 mcg por dia

Adesivo transdérmico

GEDEON RICHTER

EVRA®
norelgestromina e etinilestradiol 203/33,9 mcg por dia

APRESENTAÇÃO
Adesivos de 6,00 mg de norelgestromina e 0,60 mg de etinilestradiol, em embalagem com 3 adesivos embalados individualmente em sachês de papel aluminizado e polietileno.

USO TÓPICO

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 adesivo de poliisobutileno/ polibuteno, povidona, tecido de poliéster não trançado e lactato de laurila.
Revestimento protetor: filme de poliéster siliconizado.

Cada adesivo de **Evra®** tem uma área de superfície de 20 cm2 e foi desenvolvido para prover a liberação contínua de norelgestromina e de etinilestradiol na corrente sanguínea, durante sete dias de uso.

Cada adesivo de **Evra®** libera em média 203 mcg de norelgestromina e 33,9 mcg de etinilestradiol em um período de 24 horas. A exposição da paciente à norelgestromina e ao etinilestradiol é mais bem caracterizada através do perfil farmacocinético.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Evra® é indicado como contraceptivo feminino.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Três estudos com contraceptivos envolvendo 4.578 mulheres para 31.026 ciclos foram conduzidos pelo mundo. Nestes estudos, 3.319 mulheres receberam **Evra®** e 1.248 mulheres receberam um dentre dois contraceptivos orais, um contendo levonorgestrel / etinilestradiol (EE) ou um contendo desogestrel / EE. Os resultados desses estudos mostraram que a eficácia de **Evra®** foi similar àquela dos contraceptivos orais.
Análises investigacionais foram executadas para determinar quando nos estudos de Fase III (n=3.319) as características da população como idade, raça e peso estavam associadas a gravidez. As análises indicaram não haver associação de idade e raça com gravidez. Com relação ao peso, 5 das 15 gravidezes relatadas com **Evra®** estavam entre mulheres com um peso corporal na condição de base ≥ 90 kg, o que constituiu < 3% da população dos estudos. Abaixo de 90 kg não houve associação entre peso corporal e gravidez. Apesar de apenas 10-20% da variabilidade nos dados farmacocinéticos poder ser explicada pelo peso, a maior proporção de gravidez em mulheres com 90 kg ou mais foi estatisticamente significante e sugere que **Evra®** pode ser menos efetivo nestas mulheres.
Um estudo multicêntrico para seleção de dose para **Evra®** mostrou que **Evra®** inibiu a ovulação na mesma extensão do contraceptivo oral comparador. O perfil de sangramento de **Evra®** neste estudo foi similar ao do contraceptivo oral em todos os ciclos. Além disso, a adesão ao tratamento com **Evra®** foi significativamente maior do que a observada em tratamento com contraceptivos orais.
Dentre as mais de 3.000 mulheres que usaram **Evra®** por até 13 ciclos, a diferença média entre o peso corporal da condição de base e o peso ao final do tratamento foi de um aumento de 0,3 kg. Em um estudo de 9 ciclos, controlado por placebo, não houve diferença entre **Evra®** e o placebo com relação à diferença média no peso corporal entre a condição de base e o final do tratamento.
Os estudos farmacocinéticos com **Evra®** demonstraram cinética de eliminação consistente para norelgestromina e EE, com meia-vida de aproximadamente 28 horas e 17 horas, respectivamente. Um estudo clínico avaliou o retorno da atividade do eixo hipotalâmica-ptuitária-ovariana e evidenciou que os valores

médios de FSH, LH e estradiol, apesar de suprimidos durante a terapia, retornaram a valores próximos aos da condição de base em 6 semanas pós-terapia. Portanto, é previsto que após a descontinuação do tratamento com **Evra®**, o retorno da fertilidade seja rápido, aproximando-se daquele observado com contraceptivos orais.

Referências Bibliográficas

Audet MC, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC, Creasy G for the ORTHO EVRATM/EVRATM/004 Study Group. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 2347-54.
Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW for the ORTHO EVRATM/ EVRATM 002 Study Group. Efficacy and safety of a transdermal contraception system. Obstet Gynecol 2001; 98:799-805.
Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. A summary of contraceptive efficacy and cycle control with the ORTHO EVRATM/ EVRATM transdermal system. Fertil Steril 2002; 77(suppl 2): S13-S18.
Urdl W, Apter D, Alperstein A, Koll P, Schonian S, Bringer J, Fisher AC, Priek M. Contraceptive efficacy, compliance and beyond: Factors related to satisfaction with once-weekly transdermal compared with oral contraception. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 2005; 121: 202-10.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Evra® atua através da supressão da gonadotrofina pela ação estrogênica e progestagênica 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 carreadora de hormônios esteroides 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®**. A norelgestromina administrada por via transdérmica em combinação com o etinilestradiol não contrapõe os aumentos induzidos pelo estrógeno na SHBG, resultando em níveis mais baixos de testosterona livre no plasma comparados à condição de base.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção
Após a aplicação de **Evra®**, 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 (Css) 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 Css 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 Css 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 no 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 Css 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 significante 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 Css 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(globulina ligadora de hormônios sexuais), 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**® é de aplicação transdérmica, o metabolismo de primeira passagem (via trato gastrintestinal 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 Css 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**® a um contraceptivo oral contendo norgestimato 250 mcg e etinilestradiol 35 mcg, os valores de Cmáx foram duas vezes maiores para a norelgestromina e o etinilestradiol em indivíduos que receberam o contraceptivo oral quando comparados a **Evra**®, enquanto a exposição total (AUC e Css) foi comparável em indivíduos tratados com **Evra**®. A variabilidade interindividual (%CV) para os parâmetros farmacocinéticos após a liberação hormonal de **Evra**® 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**®, a um contraceptivo oral contendo 250 mcg de norgestimato e 35 mcg de etinilestradiol. A exposição geral à norelgestromina e ao etinilestradiol (AUC e Css) 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 Cmáx foram maiores em indivíduos que receberam o contraceptivo oral. No estado de equilíbrio, a AUC0-168 e a Css para etinilestradiol foi aproximadamente 55% e 60% maior, respectivamente, para o Ortho Evra® e o Cmáx 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 à variabilidade determinada para o contraceptivo oral.
Na tabela a seguir, a mudança percentual nas concentrações (%CV) dos marcadores de atividade estrogênica sistêmica [globulina carreadora de corticosteroide (CBG), globulinas carreadoras de hormônios esteroides sexuais (SHBG) e capacidade carreadora - globulina carreadora de corticosteroide (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 **Evra**® e do contraceptivo oral; as mudanças percentuais nas concentrações de SHBG foram maiores para usuárias de **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 **Evra**® para 1 Ciclo em Mulheres Voluntárias Saudáveis.

Parâmetro	Contraceptivo Oral (% alteração do Dia 1 para Dia	**Evra**® (% alteração do Dia 1 para Dia

	22)	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 **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 se mede a CBG e a CBG-BC e maior para **Evra**® quando se avalia 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 estavam associados a ligeiras reduções nos valores de Css e AUC. Entretanto, apenas uma pequena fração (10-20%) da variabilidade global na farmacocinética da NGMN (norelgestromina) e do EE (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.

Dados Pré-Clínicos
Dados pré-clinicos revelaram não haver risco significativo para humanos, com base nos estudos de segurança, farmacologia, toxicidade por dose repetida, genotoxicidade, potencial de carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva. Estudos conduzidos para examinar efeitos dérmicos de **Evra**® indicam que este sistema não tem potencial para provocar sensibilização e quando aplicado à pele de coelho, resulta apenas em uma irritação leve.

Pacientes com disfunção renal e insuficiência hepática
Pacientes com disfunção renal: **Evra**® 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**® deve ser usado sob supervisão nesta população.
Pacientes com insuficiência hepática**: Evra**® é contraindicado nesta população de pacientes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Evra® não deve ser usado em mulheres que apresentam as seguintes condições:
- tromboflebite, distúrbios tromboembólicos;
- histórico de tromboflebite de veia profunda ou distúrbios tromboembólicos;
- condições trombofílicas conhecidas;
- doença vascular cerebral ou arterial coronariana (atual ou passada);
- doença de válvula cardíaca com complicações;
- níveis persistentes de pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg ou diastólica ≥ 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;
- insuficiência hepática e doença hepatocelular aguda ou crônica com função hepática anormal;
- adenoma ou carcinoma hepático;
- diagnóstico ou suspeita de gravidez;
- hiperensibilidade a qualquer componente do produto;
- pacientes que recebem combinações de medicamentos com paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, e/ dasabuvir , medicamentos contendo glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir devido ao potencial de elevação de ALT;
- pacientes pós-menopausadas/pacientes idosas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tabagismo e idade
O tabagismo aumenta o risco de eventos cardiovasculares graves do contraceptivo hormonal. Este risco aumenta com a idade, particularmente em mulheres com mais de 35 anos, e com o número de cigarros consumidos. Por esta razão, contraceptivos hormonais, incluindo **Evra**®, não devem ser usados por mulheres com mais de 35 anos e fumantes.

Peso corpóreo igual ou superior a 90 kg
Evra® pode ser menos eficaz em usuárias com peso ≥ 90 kg que naquelas com peso menor. Em mulheres com peso inferior a 90 kg, o peso corpóreo não afetou a eficácia.

Geral
No caso de sangramento vaginal não diagnosticado, persistente ou recorrente, medidas apropriadas devem ser adotadas para excluir malignidade.
Quando **Evra**® foi usado corretamente nos estudos clínicos, a chance de engravidar foi menor que 1% no primeiro ano de uso. A chance de engravidar aumenta com os erros de dosagem.

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;
- Fator de risco para doença arterial, como tabagismo, hiperlipidemia, hipertensão (valores persistentes da pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg) ou obesidade;
- 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 tromboembólicas e trombóticas 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 retorna ao basal após o uso de contraceptivo hormonal combinado ser interrompido.
O risco de tromboembolismo venoso (TEV) é maior no primeiro ano de uso. Também existem evidências de que o risco de TEV quando um contraceptivo hormonal combinado é reiniciado após ≥ 4 semanas da descontinuação é pelo menos tão alto quanto o risco de quando a tratamento é iniciado.
Foram conduzidos nos Estados Unidos estudos epidemiológicos de caso-controle utilizando dados de serviços de saúde, avaliando o risco de TEV entre mulheres de 15 a 44 anos 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 mulheres que utilizaram contraceptivos orais com 30-35 mcg de etinilestradiol (EE) e norgestimato (NGM) ou levonorgestrel (LNG).
O norgestimato é o pró-fármaco da norelgestromina, o progestagênio em Ortho **Evra**®. Estes estudos (veja tabela 1) utilizaram um desenho com uma pequena diferença e relataram razão de chance variando de 0,9 (indicando que não há aumento no risco) a 2,5 (indicando que o risco é aproximadamente dobrado). Um estudo (i3 Ingenix) incluiu revisão de lista de pacientes que confirmaram ocorrência de TEV. Este estudo demonstrou que houve aumento estatisticamente significante no risco de ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) para as pacientes que fazem uso de **Evra**®. Dois estudos empregando diferentes bases de dados foram conduzidos pelo programa "Boston Collaboarative Drug Surveillance Program" (BCDSP), usando como comparador contraceptivos orais contendo levonorgestrel (LNG).

Tabela 1: Estimativa (razão de chance) de risco de tromboembolismo venoso em usuárias de Ortho Evra® comparado com usuárias de contraceptivos orais.		
Estudo epidemiológico	Comparador	Razão de Chance (IC 95%)
i3 Ingenix NGM	NGM/35 mcg EEA	Dados do grupo 1: 2,5 (1,1-5,5)B
		Dados do grupo 2: 1,4 (0,5 - 3,7)C
		Cumulativo: 2,2 (1,2 - 4,0)D
BCDSP NGM, E	NGM/35 mcg EE	Dados do grupo 1: 0,9 (0,5-1,6) F Dados do grupo 2: 1,1 (0,6-2,1) G Dados do grupo 3: 2,4 (1,2-5,0) H Cumulativo: 1,2 (0,9-1,8) I
BCDSP LNG (Base de dados 1)	LNGJ/30 mcg EE	2,0 (0,9-4,1)K
BCDSP LNG (Base de dados 2)	LNG/30 mcg EE	1,3 (0,8 – 2,0)L
A NGM = norgestimato; EE = etinilestradiol B Aumento de TEV estatisticamente significante; dados de 33 meses. C Estimativa separada de dados de 24 meses em novos casos não incluídos na estimativa prévia. D Razão de chance cumulativa. E BCDSP = Boston Collaborative Drug Surveillance Program. F Dados iniciais de 36 meses. G Estimativa separada de dados de 17 meses em casos novos que não incluíram estimativa prévia. H Estimativa separada de dados de 14 meses em novos casos que não incluíram estimativa prévia. I Razão de chance cumulativa.J LNG = levonorgestrel. K Dados de 48 meses. L Dados de 69 meses. IC = intervalo de confiança.		

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, alguma destas manifestações, ou haja suspeita, **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 de um 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 a um risco aumentado de tromboembolismo, os contraceptivos hormonais devem ser iniciados conforme descrito no item "POSOLOGIA E MODO DE USAR".

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, histórico 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 progestagênio, embora isto não tenha sido estabelecido de forma conclusiva.

O risco de efeitos colaterais cardiovasculares graves aumenta com a idade e com tabagismo intenso e é bem acentuado em fumantes acima de 35 anos de idade. As usuárias de contraceptivos hormonais devem ser fortemente advertidas para não fumar. Um aumento no risco de infarto do miocárdio foi atribuído ao uso de contraceptivo hormonal. Observa-se este risco principalmente em fumantes ou em mulheres com outros fatores de risco preexistentes para doença arterial coronariana, tais como hipertensão, hipercolesterolemia, obesidade mórbida e diabetes. Estima-se que o risco relativo de ataque cardíaco para as usuárias de contraceptivo hormonal seja de 2 a 6, comparado ao de não-usuárias. O risco é muito baixo para mulheres com idade inferior a 30 anos.

O fumo associado ao uso de contraceptivos orais demonstrou contribuir substancialmente para a incidência de infartos do miocárdio em mulheres de meia idade ou mais velhas e o fumo foi, na maioria das vezes, o responsável pelo excesso de casos. As taxas de mortalidade associadas às doenças circulatórias aumentam substancialmente em fumantes, especialmente em mulheres com 35 anos ou mais e que usam contraceptivos

orais.
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 estudos clínicos de contracepção de **Evra**® (n=1530, n = 819 e n = 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 significante e persistente da pressão arterial (≥ 160/100 mmHg sístole ou ≥ 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.

Doenças hepatobiliares
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 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.
Foram relatadas doenças na vesícula biliar, incluindo colecistite e colelitíase, durante o uso de contraceptivos.

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 descontinuam 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 intraepitelial cervical em algumas populações de usuárias. Entretanto, ainda existe controvérsia quanto à 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 progestagênios 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.

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

Irregularidades no sangramento
Sangramento de escape, "spotting" e/ou amenorreia 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 amenorreia ou oligomenorreia após a interrupção da contracepção hormonal, especialmente quando tal condição era preexistente.

Cloasma
Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma com o uso de contracepção hormonal, especialmente em usuárias com histórico de cloasma na gravidez. Usuárias com tendência para cloasma devem evitar a exposição ao sol ou aos raios ultravioletas durante o uso de Evra®. 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 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 físicos e acompanhamento
É uma boa prática médica para mulheres que usam **Evra®**, assim como para todas as mulheres, passar por avaliação médica anualmente e por exames físicos. O exame físico, entretanto, pode ser adiado até após o início do uso de contraceptivos hormonais, se solicitado pela mulher e considerado apropriado pelo médico. Os exames físicos devem incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdômen e órgãos pélvicos, incluindo a citologia cervical e testes laboratoriais relevantes.

Estimativas de mortalidade pelo uso de contraceptivos hormonais combinados
Um estudo compilou dados de várias fontes que estimaram a taxa de mortalidade associada aos diferentes métodos de contracepção, em diferentes idades (Tabela 2). Essas estimativas incluíram o risco combinado de morte associado ao uso de métodos contraceptivos e o risco atribuível à gravidez, em caso de falha do método. Cada método contraceptivo apresentou vantagens e riscos específicos. O estudo concluiu que, com a exceção das usuárias de contraceptivos orais combinados com 35 anos ou mais que fumavam e das usuárias com mais de 40 anos não fumantes, a mortalidade associada a todos os métodos de controle de natalidade é baixa e inferior àquela associada ao parto.
A observação de um possível aumento no risco de mortalidade com a idade, para mulheres que faziam uso de contraceptivos orais combinados, foi baseada em uma compilação de dados obtidos nos anos 70, mas não reportados até 1983. A recomendação clínica atual envolve o uso de formulações com baixa dose de estrogênios e consideração cautelosa de fatores de risco. Em 1989, o "Fertility and Maternal Health Drugs Advisory Commitee" foi convidado a reavaliar o uso de contraceptivos hormonais combinados em mulheres com 40 anos ou mais. O Comitê concluiu que, embora os riscos de doenças cardiovasculares possam ser maiores com o uso de contraceptivos hormonais combinados em pacientes não fumantes, saudáveis, com mais de 40 anos (mesmo com as formulações de baixa dose), há também maiores riscos potenciais à saúde associados à gravidez em mulheres mais velhas, com os procedimentos médicos e cirúrgicos alternativos que possam ser necessários se essas mulheres não tiverem acesso aos meios eficazes e aceitáveis de contracepção. O Comitê recomendou que os benefícios dos contraceptivos hormonais combinados de baixa dose utilizados por mulheres saudáveis, não fumantes, com 40 anos ou mais, podem superar os possíveis riscos.
Embora os dados tenham sido obtidos principalmente com o uso de contraceptivos orais, espera-se que também sejam aplicáveis ao **Evra®**. Mulheres de todas as idades que usam contraceptivos hormonais combinados devem

utilizar formulações com a menor dose possível, que seja eficaz e atenda às necessidades da paciente.

Tabela 2: Número anual de óbitos relacionados ao método ou ao nascimento associado ao controle da fertilidade, por 100.000 mulheres não estéreis, por método de controle de fertilidade, de acordo com a idade

Método de Controle e Resultado	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44
Sem métodos de controle de fertilidade*	0	7,4	9,1	14,8	25,7	28,2
Contraceptivos orais não fumantes†	0,3	0,5	0,9	1,9	13,8	31,6
Contraceptivos orais em fumantes†	2,2	3,4	6,6	13,5	51,1	117,2
DIU†	0,8	0,8	1,0	1,0	1,4	1,4
Camisinha*	1,1	1,6	0,7	0,2	0,3	0,4
Diafragma/espermicida*	1,9	1,2	1,2	1,3	2,2	2,8
Abstinência periódica*	2,5	1,6	1,6	1,7	2,9	3,6
Adaptado de Ory HW. "Mortality associated with fertility and fertility control": 1983. "Family Planning Perspectives" 1983: 15:50-56; * Os óbitos estão relacionados ao nascimento; † Os óbitos estão relacionados ao método.						

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Nenhum efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas é conhecido.

Populações Especiais
Pacientes com disfunção renal: **Evra®** 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®** deve ser usado sob supervisão nesta população.

Pacientes com insuficiência hepática: **Evra®** é contraindicado nesta população de pacientes.

Pacientes pediátricos: A segurança e a eficácia de **Evra®** 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®** antes da menarca não é indicado.

Gravidez e lactação
Evra® é contraindicado 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.
Evra® não é recomendado durante a lactação. Uma pequena quantidade dos contraceptivos esteroides e/ou seus metabólitos pode ser excretada no leite. Pequenas quantidades de contraceptivos hormonais esteroides combinados foram identificados 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. A lactante deve ser advertida para não usar **Evra®** ou outros contraceptivos hormonais combinados e sim outras formas de contracepção até o término da amamentação.

Outras condições
Medicamentos com estrogênios podem induzir ou exarcebar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido. Se sentir sintomas de angiedema, como rosto, língua e/ou garganta inchados e/ou dificuldade em engolir ou urticária potencialmente com dificuldade em respirar, procure atendimento médico imediatamente.

Informe ao paciente que este medicamento não protege contra infecções sexualmente transmissíveis, recomendando o uso de preservativo sempre que for necessário.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Alterações na eficácia do contraceptivo quando coadministrado com outras drogas

Se uma mulher em tratamento com contraceptivo hormonal utiliza uma droga ou produto fitoterápico que induz enzimas, incluindo a CYP3A4, a qual metaboliza contraceptivos hormonais, ela deve ser aconselhada a utilizar contracepção adicional ou um método diferente de contracepção. Drogas ou produtos fitoterápicos que induzem algumas enzimas podem diminuir a concentração plasmática dos contraceptivos hormonais e a eficácia desses contraceptivos ou aumentar o avanço do sangramento. Seguem abaixo algumas drogas ou produtos fitoterápicos que podem causar a diminuição da eficácia de contraceptivos hormonais:
- alguns antiepilépticos (por exemplo, carbamazepina, acetato de eslicarbazepina, felbamato, oxcarbazepina, fenitoína, rufinamida e topiramato)
- barbitúricos;
- bosentana;
- aprepitanto e fosaprepitanto;
- griseofulvina;
- algumas combinações de inibidores de protease do HIV (por exemplo, nelfinavir, ritonavir, ritonavir-inibidor de protease potencializado);
- medicamentos administrados em combinação com medicamentos para HIV/AIDS;
- modafinila;
- alguns inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (por exemplo, nevirapina);
- rifampicina e rifabutina;
- erva de São João.

Interações Farmacodinâmicas
Durante ensaios clínicos com doentes tratadas para infeções do vírus da hepatite C (VHC) com medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, ocorreram elevações das transaminases (ALT) superiores a 5 vezes o limite superior do normal (LSN) significativamente mais frequentemente em mulheres utilizando medicamentos contendo etinilestradiol, tais como contraceptivos hormonais combinados (CHCs). Adicionalmente, também em doentes tratados com glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, foram observadas ALT elevadas em mulheres utilizando medicamentos contendo etinilestradiol, tais como os CHCs. Assim, as usuárias de EVRA devem ser orientadas para uso de um método contraceptivo alternativo (por exemplo, contracepção apenas com progestagênios ou métodos não hormonais) antes de começarem a terapêutica com estes regimes farmacológicos combinados. EVRA pode ser retomado 2 semanas após completar o tratamento com estes regimes.

Conduta
A indução de enzimas pode ser observada após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente vista em cerca de 10 dias mas pode depois ser sustentada por pelo menos 4 semanas após a interrupção do tratamento com o medicamento.

Curto Prazo
Uma mulher em tratamento de curto prazo com medicamentos que induzem as enzimas de metabolização hepática de medicamentos ou substâncias ativas individuais que induzem essas enzimas devem usar temporariamente um método de barreira em adição ao **Evra**®, ou seja, durante o tempo de administração concomitante de medicamentos e por 28 após a descontinuação.

Longo Prazo
Para mulheres em tratamento de longo prazo com substâncias ativas indutoras enzimáticas, outro método de contracepção confiável, não hormonal é recomendado.

Aumento nos níveis plasmáticos de hormônios com drogas coadministradas:
Alguns fármacos e suco de pomelo podem aumentar os níveis plasmáticos de etinilestradiol se coadministrados. Exemplos:
- paracetamol;
- ácido ascórbico;
- inibidores da enzima CYP3A4 (incluindo itraconazol, cetoconazol, voriconazol, fluconazol e suco de pomelo);
- etoricoxibe;
- alguns inibidores de protease (por exemplo, atazanavir, indinavir);
- inibidores da HMG-CoA redutase (incluindo atorvastatina e rosuvastatina);
- alguns inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (por exemplo, etravirina).

Alterações nos níveis plasmáticos de medicamentos coadministradas

Dados provenientes da combinação de contraceptivos hormonais orais indicam que eles também podem afetar a farmacocinética de outros medicamentos se usados concomitantemente.
Exemplos de medicamentos cujos níveis plasmáticos podem ser aumentados (devido à inibição da CYP) incluem:
- ciclosporina;
- omeprazol;
- prednisolona;
- selegilina;
- teofilina;
- tizanidina;
- voriconazol.

Exemplos de medicamentos cujos níveis plasmáticos podem ser diminuídos (devido à indução da glicuronidação) incluem:
- paracetamol;
- ácido clofíbrico;
- lamotrigina (veja a seguir);
- morfina;
- ácido salicílico;
- temazepam.

A lamotrigina: contraceptivos hormonais combinados têm demonstrado diminuir significantemente a concentração plasmática da lamotrigina quando coadministrados, provavelmente por induzir a glicuronidação da lamotrigina. Isto pode reduzir o controle do ataque epiléptico; assim, o ajuste da dose de lamotrigina pode ser necessário.
Os médicos são aconselhados a consultar a embalagem de medicamentos que geralmente são utilizados concomitantemente com contraceptivos hormonais para obtenção de informações adicionais sobre interações ou alterações enzimáticas e avaliar uma possível necessidade de ajuste de dose.

Coadministração contraindicada
EVRA® não deve ser co-administrado com combinações de medicamentos que contêm paritaprevir/ritonavir,ombitasvir, e/ou dasabuvir devido ao potencial de elevação de ALT.

Exames de laboratório
Certos testes de função endócrina, 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 carreadora da tireoide (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 carreadoras de hormônios esteroides sexuais (SHBG) estão aumentadas e resultam em níveis elevados de esteroides sexuais endógenos totais circulantes. No entanto, os níveis da fração livre ou biologicamente ativa dos esteroides 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**®, enquanto 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 significante 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Você deve armazenar **Evra**® em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Manter nesta embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz e umidade. Não refrigerar ou congelar.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta validade de 24 meses a contar da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Características físicas e organolépticas
Evra® é um contraceptivo hormonal em forma de adesivo de material plástico, fino, na cor bege.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de usar
Evra® é um medicamento de uso tópico.
Evra® deve ser aplicado na pele íntegra, limpa, seca, em área sem pelos das nádegas, abdome, na face superior externa do braço ou parte superior do dorso, em local onde não haverá fricção por roupas justas. **Evra**® não deve ser colocado nas mamas ou na pele vermelha, irritada ou com cortes. Cada adesivo consecutivo de **Evra**® 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**®, 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.
Os adesivos de **Evra**® não devem ser cortados, danificados ou alterados, de qualquer forma. Se o adesivo de **Evra**® for cortado, danificado ou tiver seu tamanho alterado, a eficácia do contraceptivo pode ser comprometida.

Posologia
Cada adesivo de **Evra**® libera em média 203 mcg de norelgestromina e 33,9 mcg de etinilestradiol num período de 24 horas.
Cada adesivo de **Evra**® tem uma área de superfície de 20 cm^2, e foi desenvolvido para prover a liberação contínua de norelgestromina e de etinilestradiol na corrente sanguínea, durante sete dias de uso.
Para obter eficácia contraceptiva máxima, **Evra**® deve ser usado exatamente como recomendado. Apenas um adesivo deve ser usado de cada vez.
A contracepção com **Evra**® 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**® 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 os 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 a 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**® 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.
Este medicamento não deve ser cortado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de norelgestromina/etinilestradiol com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com norelgestromina/etinilestradiol não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, pelo fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos
A segurança de **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 contracepção (**Evra**® ou outro contraceptivo oral como comparador), tomaram pelo menos uma dose da medicação do estudo e proveram 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.
As reações adversas relatadas nestes estudos por $\geq$1% das pacientes tratadas com **Evra**® estão na tabela a seguir.

Tabela 3- Reações adversas relatadas por ≥1% das usuárias de **Evra®** em três estudos clínicos Fase III.[1,2]

Sistemas/Órgãos Reações adversas	**Evra ®** **(n=3322) %**
Investigações	
Aumento de peso	2,7%
Distúrbios do sistema nervoso	
Dor de cabeça	21,0%
Tontura	3,3%
Enxaqueca	2,7%
Distúrbios gastrintestinais	
Náusea	16,6%
Dor abdominal[3]	8,1%
Vômito	5,1%
Diarreia	4,2%
Distensão abdominal	1,7%
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Acne	2,9%
Prurido	2,5%
Irritação da pele	1,1%
Distúrbios do tecido musculoesquelético e conectivo	
Espasmos musculares	2,1%
Infecções e infestações	
Infecção fúngica[4]	3,9%
Distúrbios gerais e no local da aplicação	
Distúrbio no local da aplicação[5]	17,1%
Fadiga	2,6%
Mal-estar	1,1%
Distúrbios da mama e sistema reprodutivo	
Sintomas mamários[6]	22,4%
Dismenorreia	7,8%
Sangramento vaginal e Distúrbios menstruais[7]	6,4%
Espasmo uterino	1,9%
Corrimento vaginal	1,9%
Distúrbios psiquiátricos	
Distúrbios de humor, afetivo e ansiedade. [8]	6,3%

1. Estudos incluem NRGEEP-CONT-002, NRGEEP-CONT-003 e NRGEEP-CONT-004 (principal grupo de análise da segurança utilizado para integrar o sumário).
2. Oito pacientes) não tiveram os dados das medicações do início do estudo na base de dados. Estas 8 pacientes, as 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 dor abdominal consiste nos termos dores abdominais no alto e baixo ventre.
4. O termo infecção vaginal, vaginite fúngica contempla infecção fúngica (apenas vaginal), candidíase vaginal e infecção micótica vulvo-vaginal.
5. O termo distúrbios no local da aplicação consiste em: dermatite no local, descoloração, eritema, hipersensibilidade, irritação, edema, dor, pápulas, prurido, erupção cutânea, reações urticária e vesículas no local da aplicação.
6. 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.
7. O termo sangramento vaginal e distúrbios menstruais consiste em: amenorreia, distúrbio menstrual, menstruação irregular, metrorragia, polimenorreia e hemorragia vaginal.
8. Os termos distúrbios de humor, afetivo e ansiedade consistem em labilidade emocional, agressão, ansiedade, choro, depressão, alteração e variação de humor;

Os estudos foram conduzidos com ORTHO EVRA®, um adesivo transdérmico bioequivalente ao Evra®.

Eventos adversos adicionais que ocorreram com < 1% das pacientes tratadas com **Evra®** nos estudos clínicos mencionados anteriormente estão listados na tabela a seguir.
Tabela 4- Reações adversas relatadas por < 1% das usuárias de **Evra®** em três estudos clínicos Fase III.[1,2]

Sistemas /Órgãos Reação adversa
Investigações Aumento da pressão sanguínea, distúrbios de lipídeos[3]
Distúrbios respiratório, torácico e mediastino Embolismo pulmonar
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo Cloasma, dermatite de contato e eritema
Distúrbios gerais e no local da aplicação Retenção de fluidos[4]
Distúrbios hepatobiliares Colecistite
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas Galactorreia, corrimento genital, síndrome pré-menstrual, ressecamento vulvovaginal
Distúrbios psiquiátricos 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. Oito pacientes não tiveram os dados das medicações do início do estudo na base de dados. Estas 8 pacientes, as 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; Os estudos foram conduzidos com **ORTHO EVRA®**, um adesivo transdérmico bioequivalente ao **Evra®**.

Dados de pós-comercialização
Eventos adversos adicionais ao medicamento identificados durante a experiência de pós-comercialização com **Evra®**, a partir de relatos espontâneos estão na Tabela 5 a seguir. A Tabela apresenta frequências de acordo com a seguinte convenção:
Reação muito comum ≥ 1/10;
Reação comum ≥ 1/100 e < 1/10;
Reação incomum ≥ 1/1000 e < 1/100;
Reação rara ≥ 1/10000 e < 1/1000;
Reação muito rara < 1/10000, incluindo relatos isolado
Desconhecida Não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

Tabela 5. Reações adversas identificadas durante a experiência de pós-comercialização com **Evra®** por categoria de frequência, estimada a partir de taxas de relatos espontâneos	
Investigações	
Muito rara	Anormalidade no colesterol sanguíneo, anormalidade na glicose sanguínea, diminuição da glicose sanguínea, aumento de lipoproteína de baixa densidade (LDL).
Distúrbios cardíacos	
Muito rara	Infarto agudo do miocárdio.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito rara	Acidente vascular cerebral[1], hemorragia cerebral, disgeusia, hemorragia intracraniana, derrame hemorrágico, cefaleia com aura, hemorragia subaracnoide.
Distúrbios oculares	
Muito rara	Intolerância a lentes de contato.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Muito rara	Trombose pulmonar[2].
Distúrbios gastrintestinais	
Muito rara	Colite.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Muito rara	Alopecia, angioedema, dermatite alérgica, eczema, eritema multiforme, eritema nodoso, erupção cutânea esfoliativa, reação de fotossensibilidade, prurido generalizado, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea prurítica, dermatite seborreica, reação na pele, urticária.
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Muito rara	Hiperglicemia, aumento de apetite, resistência à insulina.
Infecções e infestações	
Muito rara	Erupção cutânea pustular.
Danos, envenenamento e complicações de procedimentos	
Muito rara	Complicação com lentes de contatos.
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)	
Muito rara	Câncer de mama, câncer de mama estágio IV, carcinoma cervical, fibroadenoma das mamas, adenoma hepático, neoplasia hepática, leiomioma uterino.
Distúrbios vasculares	
Muito rara	Trombose arterial[3], hipertensão, crise hipertensiva, trombose[4], trombose venosa[5].
Distúrbios gerais e condições no local da aplicação	
Rara	Reações no local de aplicação[6].
Muito rara	Edema da face, irritabilidade, edema localizado, edema periférico, edema depressível.
Distúrbios do sistema imune	
Muito rara	Reação anafilática; Hipersensibilidade.
Desconhecida	Exacerbação dos sintomas de angiedema hereditário e adquirido [7]
Distúrbios hepatobiliares	
Muito rara	Colelitíase, colestase, lesão hepática, icterícia colestática.
Distúrbios do sistema reprodutivo e nas mamas	
Rara	Amenorreia
Muito rara	Nódulos mamários, displasia cervical, hipomenorreia, menometrorragia, oligomenorreia, supressão da lactação.
Distúrbios Psiquiátricos	
Muito rara	Raiva, distúrbios emocionais e frustração.

1. O termo acidente vascular cerebral consiste em acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, trombose intracraniana do seio venoso, infarto cerebral, trombose 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, infarto do tronco cerebral, oclusão da artéria carótida, embolia da artéria cerebral, 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, embolia, Síndrome de Budd-Chiari, embolia renal e embolia periférica;
5. O termo trombose venosa consiste em oclusão venosa da retina, trombose venosa profunda, trombose venosa, trombose venosa pélvica, tromboflebite, trombose venosa dos membros, trombose da jugular, trombose das veias auxiliares, tromboflebite superficial, trombose da veia porta, trombose da veia mesentérica, trombose da veia cava, trombose da veia renal, trombose da veia esplênica e trombose da veia hepática.
6. O termo reações no local de aplicação consiste em queimadura, ressecamento, cicatriz, ferimentos, reação de fotossensibilidade, esfoliação, inchaço, crosta no local de aplicação, parestesia, calor, sangramento, inflamação, pústulas (retirado de “Infecções e Infestações”), endurecimento, atrofia, escoriação, desconforto, anestesia, infecção, úlcera, eczema, nódulo, pus, abscesso, massa, erosão e odor no local de aplicação.
7. Dados pós-comercialização.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - VIGIMED, disponível e http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
Sinais e Sintomas
Superdosagem pode causar náusea e diarreia. Pode ocorrer sangramento vaginal.

Tratamento
No caso de suspeita de superdose, todos os adesivos devem ser removidos e deve ser administrado tratamento sintomático.

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

II- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.9129.0002

Produzido por:
LTS Lohmann Therapie Systeme -AG
Andernach, Alemanha

Importado e rRegistrado por:
Gedeon Richter do Brasil Importadora, Exportadora e Distribuidora S.A.
Avenida Guido Caloi, 1.935 – Bloco A- 1° andar – Jardim São Luís - São Paulo - SP
CNPJ 12.134.906/0002-69

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC
Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800-941-3235

CDS 1910

BPSEVRAV5

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/04/2024.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/04/2024	0472006/24-7	11129 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de embalagem secundária do medicamento	15/04/2024	VPS: item 5. Advertências e precauções Item 7. Cuidados de armzenamento do medicamento II. Dizeres legais	VPS5	0,60 MG + 6,00 MG CT ADES TRANSD X 3 SACHÊS X 1
15/12/2022	5055504/22-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/05/2021	1756543/21-0 E 1756516/21-2	11107 – RDC 73/2016 – NOVO – Ampliação do prazo de validade do medicamento E 1096 – RDC 73/16 – NOVO – Mudança de excipientes para as demais formas farmacêuticas	24/10/2022	VPS: item 4. Contraindicações, item 5.Advertências e precauções Item 6. Interações medicamentosas, 7. Cuidados de armazenamento do medicamento, item 9. Reações adversas. e Dizeres legais	VPS4	0,60 MG + 6,00 MG CT ADES TRANSD X 3 SACHÊS X 1
07/10/2022	479358/02-20	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/04//2022	2464097/22-5	70144 – AFE-Alteração-Modificação na Extensão do CNPJ da Matriz, exclusivamente em virtude do ato declaratório executivo n° 34/2007 da Receita Federal do Brasil	15/09/2022	VPS: Dizeres Legais	VPS3	0,60 MG + 6,00 MG CT ADES TRANSD X 3 SACHÊS X 1
17/08/2022	4565340/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/08/2022	4481876/22-9	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	01/08/2022	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VPS2	0,60 MG + 6,00 MG CT ADES TRANSD X 3 SACHÊS X 1

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 expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
12/08/2022	4548444220	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/02/2022	0405170/22-0	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	18/04/2022	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VPS1	0,60 MG + 6,00 MG CT ADES TRANSD X 3 SACHÊS X 1
11/12/2020	4392959/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: Identificação do Medicamento; Apresentações; Composição; 6; 9 VPS: Identificação do Medicamento; Apresentações; Composição; 5; 8; 9; 10	VP/VPS	0,60 MG + 6,00 MG CT ADES TRANSD X 3 SACHÊS X 1
28/11/2019	3285923/19-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4, 8 e Dizeres Legais VPS: 6, 9 e Dizeres Legais	VP/VPS	0,60 MG + 6,00 MG CT ADES TRANSD X 3 SACHÊS X 1
16/10/2017	2116631/17-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 3 e 4 VPS: 4 e 5	VP/VPS	0,60 MG + 6,00 MG CT ADES TRANSD X 3 SACHÊS X 1
15/3/2017	0411145/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: Composição e Dizeres Legais VPS: Composição e Dizeres Legais	VP/VPS	0,60 MG + 6,00 MG CT ADES TRANSD X 3 SACHÊS X 1
28/10/2016	2434438/16-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 3 e 4 VPS: 4 e 6	VP/VPS	0,60 MG + 6,00 MG CT ADES TRANSD X 3 SACHÊS X 1
4/2/2016	1245160/16-6	10451 - MEDICAMENTO	-	-	-	-	VP: 4 VPS: 6	VP/VPS	0,60 MG + 6,00 MG CT ADES TRANSD X 3 SACHÊS X 1

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 expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12							
26/5/2015	0464688/15-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4 VPS: 5, 9 e 10	VP/VPS	0,60 MG + 6,00 MG CT ADES TRANSD X 3 SACHÊS X 1
11/7/2013	0560151/13-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/7/2013	0560151/13-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/7/2013	Inclusão Inicial	VP/VPS	0,60 MG + 6,00 MG CT ADES TRANSD X 3 SACHÊS X 1