



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MERCILON® CONTI

desogestrel + etinilestradiol/etinilestradiol

APRESENTAÇÕES

MERCILON® CONTI

Comprimidos revestidos de

- desogestrel 150 mcg + etinilestradiol 20 mcg/etinilestradiol 10 mcg em embalagem contendo 1 blister com 21 comprimidos revestidos brancos, 2 comprimidos revestidos verdes e 5 comprimidos revestidos amarelos.

- desogestrel 150 mcg + etinilestradiol 20 mcg/etinilestradiol 10 mcg em embalagem contendo 3 blisters com 21 comprimidos revestidos brancos, 2 comprimidos revestidos verdes e 5 comprimidos revestidos amarelos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

MERCILON® CONTI 150 mcg + 20 mcg/10 mcg:

Cada comprimido revestido branco contém:

desogestrel 150 mcg

etinilestradiol..... 20 mcg

Excipientes: amido, povidona, ácido esteárico, dióxido de silício, racealfatocoferol, lactose monoidratada e Opadry OY-S 28833 branco (camada de filme).

Cada comprimido revestido amarelo contém:

etinilestradiol 10 mcg

Excipientes: amido, povidona, ácido esteárico, dióxido de silício, racealfatocoferol, lactose monoidratada e Opadry OY-S 22814 amarelo (camada de filme).

Cada comprimido revestido verde contém:

Excipientes: amido, estearato de magnésio, lactose monoidratada e Opadry OY-S 21044 verde (camada de filme).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Anticoncepção.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em 1.226 mulheres recebendo MERCILON® CONTI em um total de 14.050 ciclos, 11 casos de gravidez ocorreram durante o tratamento.¹ O índice de Pearl total foi de 1,02 por 100 mulheres-ano, considerando uma taxa de falha do método de 0,74 e uma taxa de falha pela paciente de 0,28.

Referência bibliográfica:

¹ Scientific Development Group Release Report 4433, 1996. Warga E, Forde J, Geetha R, Galvan K, Haynes L. An open label multicenter non-comparative safety and efficacy study of the desogestrel containing oral contraceptive, CTR 25. Clinical Report on Protocol 086001.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Classificação ATC G03A B05.

O efeito anticonceptivo dos anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCos) é baseado na interação de vários fatores, sendo que os mais importantes são observados sobre a inibição da ovulação e as alterações do muco cervical. Assim como a proteção contra a gravidez, os AHCos apresentam várias propriedades positivas as quais, juntamente com as propriedades negativas (veja os itens “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”), podem ser úteis para se decidir sobre o método de controle de natalidade. O ciclo é mais regular, a menstruação é frequentemente menos dolorosa e o sangramento, menos intenso. Isso pode resultar na redução da ocorrência de deficiência de ferro. Além disso, com os AHCos de doses mais elevadas (50 mcg de etinilestradiol), há evidência de redução de risco de tumores fibrocísticos das mamas, cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica, gestação ectópica e câncer de endométrio e de ovário. Ainda não foi confirmado se isso se aplica aos AHCos de baixa dose.

Propriedades farmacocinéticas

desogestrel

Absorção: o desogestrel administrado por via oral é rápida e completamente absorvido e convertido em etonogestrel. Concentrações plasmáticas máximas são atingidas em cerca de 1,5 hora. A biodisponibilidade é de 62% a 81%.

Distribuição: o etonogestrel se liga à albumina plasmática e à globulina transportadora de hormônio sexual (SHBG). Apenas 2% a 4% das concentrações plasmáticas totais da droga estão presentes como esteroide livre e 40% a 70% são ligados especificamente à SHBG. O aumento de SHBG induzido pelo etinilestradiol influencia a distribuição nas proteínas séricas, causando um aumento da fração ligada à SHBG e uma diminuição da fração ligada à albumina. O volume de distribuição aparente do desogestrel é de 1,5 L/kg.

Metabolismo: o etonogestrel é completamente metabolizado pelas vias conhecidas do metabolismo de esteroides. A taxa de depuração metabólica do plasma é de cerca de 2 mL/min/kg. Não foi encontrada interação com o etinilestradiol administrado concomitantemente.

Eliminação: as concentrações séricas do etonogestrel diminuem em duas fases. A fase final de eliminação é caracterizada por uma meia-vida de aproximadamente 30 horas. O desogestrel e seus metabólitos são excretados na proporção urinária/biliar de cerca de 6:4.

Condições no estado de equilíbrio: a farmacocinética do etonogestrel é influenciada pelas concentrações de SHBG, que são aumentadas em três vezes pelo etinilestradiol. Após a ingestão diária, as concentrações séricas da droga aumentam em cerca de duas a três vezes, atingindo as condições de estado de equilíbrio durante a segunda metade do ciclo de tratamento.

etinilestradiol

Absorção: o etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. Concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 1 a 2 horas. A biodisponibilidade absoluta resultante da conjugação pré-sistêmica e metabolismo de primeira passagem é de aproximadamente 60%.

Distribuição: o etinilestradiol é alta, mas não especificamente, ligado à albumina sérica (aproximadamente 98,5%) e induz um aumento nas concentrações plasmáticas de SHBG. Foi determinado um volume de distribuição aparente de cerca de 5 L/kg.

Metabolismo: o etinilestradiol é submetido à conjugação pré-sistêmica tanto na mucosa do intestino delgado quanto no fígado. O etinilestradiol é principalmente metabolizado pela hidroxilação aromática, mas é formada uma ampla variedade de metabólitos hidroxilados e metilados, e estes estão presentes como metabólitos livres e conjugados com glucoronídeos e sulfato. O índice de depuração metabólica é de cerca de 5 mL/min/kg.

Eliminação: as concentrações séricas de etinilestradiol diminuem em duas fases de eliminação, sendo que a fase final é caracterizada por uma meia-vida de aproximadamente 24 horas. A droga inalterada não é excretada; os metabólitos do etinilestradiol são excretados na proporção urinária/biliar de 4:6. A meia-vida de excreção de metabólitos é de cerca de 1 dia.

Condições no estado de equilíbrio: as concentrações no estado de equilíbrio são atingidas após 3 a 4 dias quando as concentrações séricas da droga são maiores que 30% a 40% em comparação com a dose única. Entre os dias 21 a 28, uma nova concentração no estado de equilíbrio é alcançada, correspondendo a aproximadamente 50% da concentração no estado de equilíbrio original. Não há evidência de acúmulo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os AHCs não devem ser utilizados na presença de quaisquer das condições relacionadas a seguir. Se alguma dessas condições aparecer pela primeira vez durante o uso do AHC, o produto deverá ser descontinuado imediatamente.

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

- Presença ou antecedentes de trombose venosa (trombose venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presença ou antecedentes de trombose arterial (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral) ou condições prodrômicas (por exemplo: crise isquêmica transitória, angina pectoris).
- Predisposição conhecida para trombozes venosas ou arteriais, tais como resistência à proteína C ativada (PCA), deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, hiperomocisteinemia e anticorpos antifosfolípidos.
- Antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais (veja o item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- Diabetes melito com envolvimento vascular.
- A presença de fator(es) de risco grave(s) ou múltiplo(s) para trombose venosa ou arterial também pode constituir uma contraindicação (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- Cirurgia de grande porte com imobilização prolongada (veja o item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- Pancreatite ou antecedentes de pancreatite, se associada com hipertrigliceridemia grave.
- Presença ou antecedentes de distúrbios hepáticos graves, enquanto os resultados dos testes de função hepática não retornarem ao normal.
- Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos).
- Presença ou suspeita de tumores dependentes de esteroides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas).
- Sangramento vaginal sem diagnóstico.
- Hipersensibilidade a quaisquer das substâncias ativas de MERCILON® CONTI ou a quaisquer dos excipientes.

MERCILON® CONTI é contraindicado para uso com o regime combinado dos medicamentos para o vírus da hepatite C ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com ou sem dasabuvir (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Gravidez

Este medicamento é contraindicado para uso durante a gravidez ou em caso de suspeita de gravidez.

MERCILON® CONTI não é indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com MERCILON® CONTI, a administração dos comprimidos deverá ser interrompida. Entretanto, a maioria dos estudos epidemiológicos mostrou que não há aumento do risco de malformações nas crianças nascidas de mães que usaram AHCs antes da gestação, nem efeitos teratogênicos quando o AHC foi administrado inadvertidamente durante o início da gestação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se alguma das condições/fatores de risco relacionados a seguir estiver presente, os benefícios do uso dos anticoncepcionais hormonais combinados (AHC) devem ser avaliados contra os possíveis riscos para a mulher individualmente e discutidos com a paciente antes dela decidir iniciar o uso do medicamento. Em caso de piora, exacerbação ou primeira ocorrência de alguma dessas condições ou fatores de risco, a mulher deve contatar o seu médico. O médico, então, deve decidir se o uso do AHC deve ser descontinuado.

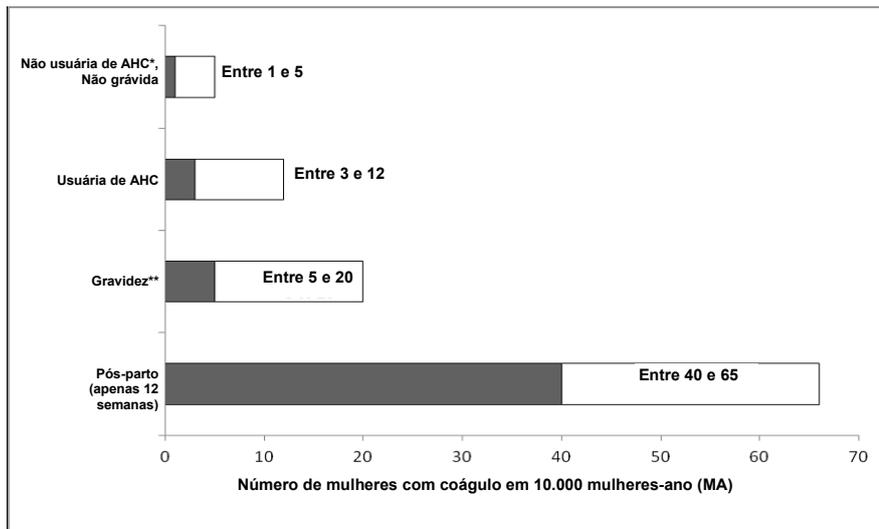
Neste item da bula, o termo anticoncepcional hormonal combinado (AHC) é empregado quando existem dados sobre anticoncepcionais orais e não orais. O termo anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO) é empregado quando existem dados apenas sobre anticoncepcionais orais.

Distúrbios circulatórios

- Estudos epidemiológicos mostraram associação entre o uso de AHCs e aumento do risco de doenças tromboembólicas e trombóticas venosas e arteriais, tais como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Esses eventos ocorrem raramente.
- O uso de AHC é associado com um aumento do risco de tromboembolia venosa (TEV) manifestada por trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar. O risco é maior durante o primeiro ano em que a mulher inicia o uso de um AHC. O

risco é também aumentado após o início ou reinício de uso do mesmo AHC ou de um diferente, após uma interrupção de quatro semanas ou mais.

- Alguns estudos epidemiológicos sugeriram que as mulheres que utilizaram AHCs de baixa dose com progestagênios de terceira geração, incluindo o desogestrel, apresentaram aumento de risco de tromboembolia venosa quando comparadas com aquelas que utilizaram AHCs de baixa dose com o progestagênio levonorgestrel. Esses estudos indicam aumento no risco de aproximadamente duas vezes, o que poderia corresponder a 1 ou 2 casos adicionais de tromboembolia venosa por 10.000 mulheres-ano de uso. Entretanto, os dados de outros estudos não mostraram esse aumento de 2 vezes no risco.
- De modo geral, a incidência de tromboembolia venosa em usuárias de AHC de baixas doses de estrogênios (< 0,05 mg de etinilestradiol) varia de 3-12 casos por 10.000 mulheres-ano em comparação com 1-5 casos por 10.000 mulheres-ano em não usuárias. A incidência de tromboembolia venosa que ocorre durante o uso de AHC é menor do que a incidência associada com a gestação (isto é, 5-20 casos por 10.000 mulheres-ano). A tromboembolia venosa é fatal em 1-2% dos casos.
- A figura a seguir mostra o risco de desenvolvimento de tromboembolia venosa para mulheres não grávidas e que não usam AHCs, para mulheres que usam AHCs, para mulheres grávidas e para mulheres em período pós-parto. Colocando em perspectiva o risco de desenvolvimento de tromboembolia venosa: se 10.000 mulheres que não estão grávidas e não usam AHCs são acompanhadas por um ano, entre uma e cinco dessas mulheres irão desenvolver tromboembolia venosa.
- Probabilidade de desenvolvimento de tromboembolia venosa.



*AHC = anticoncepcional hormonal combinado

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

- Há relatos extremamente raros da ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos em usuárias de AHCs, como por exemplo, veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas.
- Os sintomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos ou arteriais ou de acidente vascular cerebral podem incluir: dor e/ou edema unilateral na perna; dor torácica intensa súbita, seja ela irradiada ou não para o braço esquerdo; dispnéia súbita; súbito início de tosse; cefaleia incomum, intensa e prolongada; perda de visão súbita parcial ou completa; diplopia; dificuldade de fala ou afasia; vertigem; colapso com ou sem convulsão focal; fraqueza ou insensibilidade muito acentuada afetando subitamente um dos lados ou uma parte do corpo; distúrbios motores; abdome “agudo”.
- O risco de tromboembolia venosa aumenta com:
 - aumento da idade;
 - antecedentes familiares positivos (isto é, tromboembolia venosa em irmãos ou pais em idade relativamente precoce). Se houver suspeita de predisposição hereditária, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre o uso de qualquer anticoncepcional hormonal;
 - obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m²);
 - imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer cirurgia nas pernas ou grande trauma. Nessas situações, é recomendável descontinuar o uso do AHC (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos com 4 semanas de antecedência) e não reiniciar o uso antes de duas semanas após completa remobilização (veja também o item “4. CONTRAINDICAÇÕES”);
 - e possivelmente também com tromboflebite superficial e veias varicosas. Não há consenso sobre o possível papel dessas condições na etiologia da tromboembolia venosa.
- O risco de complicações tromboembólicas arteriais aumenta com:
 - aumento da idade;
 - tabagismo (com tabagismo intenso e aumento da idade, o risco também aumenta, especialmente em mulheres acima dos 35 anos de idade);
 - antecedentes familiares positivos (isto é, trombose arterial em irmãos ou pais em idade relativamente precoce). Se houver suspeita de predisposição hereditária, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre o uso de qualquer anticoncepcional hormonal;
 - obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m²);
 - displipoproteinemia; hipertensão; enxaqueca; doença cardíaca valvular; fibrilação atrial.
- O aumento do risco de tromboembolia no puerpério deve ser considerado (veja os itens “4. CONTRAINDICAÇÕES - Gravidez” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Lactação”).

- Outras condições médicas associadas com eventos adversos circulatórios incluem diabetes melito, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, doença intestinal inflamatória crônica (colite ulcerativa ou doença de Crohn) e anemia falciforme.
- Um aumento na intensidade ou frequência de enxaqueca durante o uso de AHCO (que pode ser prodrômico de um evento vascular cerebral) pode ser uma razão para interrupção imediata do AHCO.
- Fatores bioquímicos que podem ser indicativos de predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial incluem a resistência à proteína C ativada (APC), hiperhomocisteinemia, deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolipina, lúpus anticoagulante).
- Ao considerar a relação risco/benefício, o médico deve levar em consideração que o tratamento adequado de uma condição pode reduzir o risco associado com trombose.

Tumores

- O fator de risco mais importante para câncer de colo de útero é a infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV). Estudos epidemiológicos indicaram que o uso prolongado de AHCOs contribui para esse aumento de risco, mas há incertezas sobre em que extensão esse achado é atribuível a outros fatores, assim como exames mais frequentes do colo do útero, diferenças no comportamento sexual incluindo o uso de métodos anticoncepcionais de barreira, ou a uma associação causal.
- A meta-análise de 54 estudos epidemiológicos relatou que há aumento discreto do risco relativo (RR = 1,24) de ocorrer câncer de mama diagnosticado em mulheres usuárias de AHCOs. O aumento do risco desaparece gradativamente durante o curso de 10 anos após a descontinuação do uso do AHCO. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres abaixo de 40 anos de idade, o número de cânceres de mama diagnosticados em usuárias atuais e recentes de AHCO é pequeno em relação ao risco global de câncer de mama. O câncer de mama diagnosticado em mulheres que usaram AHCOs tende a ser clinicamente menos avançado do que o câncer diagnosticado em mulheres que nunca os usaram.
- Em outro estudo epidemiológico com 1,8 milhões de mulheres dinamarquesas acompanhadas por 10,9 anos em média, o RR relatado de câncer de mama em usuárias de AHCO aumentou com o uso de longa duração quando comparado com mulheres que nunca usaram AHCOs (RR geral = 1,19; RR variou de 1,17 a 1 para uso por menos de 5 anos e para 1,46 após o uso por mais de 10 anos). A diferença relatada de risco absoluto (número de casos de câncer de mama comparados entre não-usuárias e usuárias atuais e recentes de AHCOs) foi pequena: 13 para 100.000 mulheres/ano.
- Estudos epidemiológicos não proporcionam evidência de causalidade. O padrão observado de aumento de risco pode ser devido ao diagnóstico mais precoce do câncer de mama em usuárias de AHCOs, aos efeitos biológicos dos AHCOs ou à combinação de ambos.
- Foram relatados, raramente, em usuárias de AHCOs, tumores hepáticos benignos, e ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos. Em casos isolados, esses tumores causaram hemorragia intra-abdominal com ameaça à vida. Quando ocorrer dor abdominal superior intensa, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres usando AHCOs, deve-se considerar a presença de tumor hepático no diagnóstico diferencial.

Hepatite C

- Durante os ensaios clínicos com alguns regimes de combinação de HCV, foram observadas elevações da ALT em mulheres usando medicamentos contendo etinilestradiol (ver item “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”). Por exemplo, o regime combinado dos medicamentos para o vírus da hepatite C ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com ou sem dasabuvir, elevações da ALT para valores acima de 5 vezes o limite superior da normalidade foram significativamente mais frequentes em mulheres em uso de medicamentos que contêm etinilestradiol, como os AHCOs. MERCILON® CONTI deve ser descontinuado ao se iniciar terapia com o regime combinado dos medicamentos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com ou sem dasabuvir (ver itens “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”). MERCILON® CONTI pode ser reiniciado aproximadamente 2 semanas após o término do tratamento deste regime combinado de medicamentos.

Outras condições

- Mulheres portadoras ou com antecedentes familiares de hipertrigliceridemia podem apresentar aumento do risco de pancreatite ao usarem AHCOs.
- Os estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido.
- Embora pequenos aumentos da pressão sanguínea tenham sido relatados em muitas mulheres usando AHCOs, aumentos clinicamente relevantes são raros. Não foi estabelecida a relação entre o uso do AHCO e a hipertensão clínica. Entretanto, se hipertensão sustentada clinicamente significativa se desenvolver durante o uso de um AHCO, é prudente o médico suspender o AHCO e tratar a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do AHCO pode ser reintroduzido quando forem obtidos valores normais de pressão com o tratamento anti-hipertensivo.
- A ocorrência ou deterioração das seguintes condições foi relatada tanto durante a gestação quanto no uso de um AHCO, mas a evidência de uma associação com o uso de AHCO não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado com colestase; formação de cálculos biliares; porfíria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda de audição relacionada à otosclerose
- Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem necessitar da descontinuação do uso do AHCO até que os exames da função hepática retornem ao normal. A recorrência de icterícia colestática que ocorreu pela primeira vez durante a gestação ou o uso prévio de esteroides sexuais obriga a descontinuar o uso dos AHCOs.
- Embora os AHCOs possam apresentar efeitos sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glicose, não há evidências da necessidade de alterar o esquema terapêutico em diabéticas usando AHCOs de baixas doses (contendo < 0,05 mg de etinilestradiol). Entretanto, as diabéticas devem ser cuidadosamente monitoradas durante o tratamento com AHCOs.
- Doença de Crohn e colite ulcerativa foram associadas ao uso de AHCO.
- Ocasionalmente pode ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com antecedentes de cloasma gravídico. As mulheres com tendência a apresentar cloasma devem evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem sob tratamento com AHCOs.
- MERCILON® CONTI contém < 80 mg de lactose por comprimido. Essa quantidade deve ser levada em consideração em pacientes com o raro problema hereditário de intolerância à galactose, a deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose, submetidas à dieta sem lactose.

Ao aconselhar a escolha de métodos anticoncepcionais, todas as informações acima devem ser levadas em consideração.

Exames e consultas médicas

Antes de iniciar ou reinstaurar o uso de MERCILON® CONTI, deve-se fazer anamnese completa (incluindo antecedentes familiares) e deve-se descartar a possibilidade de gestação. A pressão arterial deve ser aferida e, se clinicamente indicado, deve ser feito exame físico voltado para as contraindicações (veja o item “**4. CONTRAINDICAÇÕES**”) e advertências (veja o item “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”) mencionadas nesta bula. As mulheres também devem ser orientadas a ler cuidadosamente a bula com as informações para as usuárias de MERCILON® CONTI e respeitar suas recomendações. A frequência e a natureza das avaliações periódicas adicionais devem se basear em normas práticas estabelecidas e adaptadas individualmente.

As mulheres devem ser advertidas de que os anticoncepcionais orais não protegem contra infecções pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Eficácia reduzida

A eficácia de MERCILON® CONTI pode ser reduzida quando, por exemplo, houver esquecimento da administração de comprimidos (veja o item “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Conduta se a mulher esquecer de tomar o comprimido**”); ocorrerem distúrbios gastrointestinais (veja o item “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Conduta em caso de distúrbios gastrointestinais**”) ou administração concomitante com outros medicamentos que diminuam a concentração plasmática de etonogestrel, o metabólito ativo do desogestrel (veja o item “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”).

Redução do controle do ciclo

Com todos os AHCos, pode ocorrer sangramento irregular (*spotting* ou sangramento inesperado), especialmente durante os primeiros meses de uso. Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular é apenas importante após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.

Se a irregularidade dos sangramentos persistir ou ocorrer após ciclos previamente regulares, então, devem ser consideradas causas não hormonais e medidas diagnósticas adequadas devem ser adotadas para descartar a possibilidade de malignidade ou gestação. Essas medidas podem incluir a curetagem.

Em algumas mulheres, o sangramento de privação pode não ocorrer durante o intervalo de 2 dias com placebo/5 dias com comprimidos de estrogênio. Se o AHCO foi usado de acordo com as instruções recomendadas (veja o item “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”), é improvável que a mulher esteja grávida. Entretanto, se o AHCO não foi usado adequadamente antes da primeira falha de sangramento de privação ou se ocorrerem duas faltas de sangramento de privação seguidas, deve descartar a presença de gestação antes de continuar o uso do AHCO.

Lactação

A lactação pode ser influenciada pelos AHCos uma vez que eles podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Portanto, o uso dos AHCos geralmente não deve ser recomendado até que a lactante tenha completado o desmame. Pequenas quantidades de esteroides anticoncepcionais e/ou seus metabólitos podem ser excretadas no leite, mas não há evidência de que isso afete adversamente a saúde do lactente.

Pacientes idosas

MERCILON® CONTI é um medicamento de uso exclusivo para mulheres em idade reprodutiva. Não se destina a uso em mulheres com idade \geq 60 anos.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Poderá ocorrer sangramento inesperado e/ou falha contraceptiva quando os anticoncepcionais orais forem administrados concomitantemente com outros medicamentos. As seguintes interações foram relatadas na literatura:

Metabolismo hepático: podem ocorrer interações com medicamentos ou produtos à base de ervas medicinais que induzam as enzimas microsossomais, principalmente as enzimas do citocromo P450 (CYP), o que pode resultar em aumento da depuração e redução da concentração plasmática dos hormônios sexuais, podendo causar diminuição da eficácia dos anticoncepcionais orais combinados, incluindo MERCILON® CONTI. Esses produtos incluem fenitoínas, fenobarbital, primidona, bosentona, carbamazepina, rifampicina e, possivelmente, também, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, alguns inibidores da protease do HIV (p. ex., ritonavir) e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (p. ex., efavirenz), e produtos contendo *Hypericum perforatum* (erva de são joão ou *St. John's wort*). A indução enzimática pode ocorrer após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é observada geralmente em algumas semanas. Após a descontinuação da terapia, a indução enzimática pode durar por cerca de 28 dias.

Foram também relatadas falhas contraceptivas com antibióticos, tais como ampicilina e tetraciclina. O mecanismo desse efeito não foi esclarecido. Quando coadministrados com anticoncepcionais hormonais, muitas combinações de inibidores da protease do HIV (por ex., nelfinavir) e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (p. ex., nevirapina), e/ou combinações com medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite C (por ex., boceprevir, telaprevir), podem aumentar ou diminuir a concentração plasmática de progestagênicos, incluindo o etonogestrel, o metabólito ativo do desogestrel, ou estrogênios. O efeito líquido dessas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos.

Mulheres que estejam recebendo quaisquer dos medicamentos ou produtos à base de ervas medicinais indutores das enzimas hepáticas citados acima devem ser informadas de que a eficácia de MERCILON® CONTI pode ser reduzida.

Um método de barreira deve ser usado combinado com MERCILON® CONTI durante a administração de medicamentos indutores das enzimas hepáticas e por 28 dias após a descontinuação. Se a administração concomitante continuar após o término dos comprimidos ativos do blister, o próximo blister deverá ser iniciado imediatamente a seguir, sem o intervalo usual de 2 dias de placebo e 5 dias de estrogênio (comprimidos verdes e amarelos). Para mulheres em terapia prolongada com fármacos indutores de enzimas, deve-se considerar a escolha de um método anticoncepcional alternativo que não seja afetado por esses fármacos. As mulheres em tratamento com antibióticos (exceto rifampicina e griseofulvina, que também agem como drogas indutoras de enzimas microsossomais) devem usar o método de barreira até 7 dias após a descontinuação. Se o método de barreira for utilizado além do término dos comprimidos brancos da cartela de MERCILON® CONTI, a próxima cartela deve ser iniciada sem o intervalo habitual de 2 dias com placebo/5 dias com comprimidos de estrogênio. A administração concomitante de inibidores fortes (por ex., cetoconazol, itraconazol, claritromicina) ou moderados (por ex., fluconazol, diltiazem, eritromicina) do CYP3A4 pode aumentar a concentração sérica de estrogênios e progestagênicos, incluindo o etonogestrel, o metabólito ativo do desogestrel.

Os anticoncepcionais orais podem afetar o metabolismo de outras drogas. Da mesma forma, as concentrações plasmáticas e tissulares podem tanto aumentar (por ex., ciclosporina) quanto diminuir (por ex., lamotrigina).

Observação: as bulas dos medicamentos usados concomitantemente devem ser consultadas para identificar possíveis interações.

Durante os ensaios clínicos com o regime combinado dos medicamentos para o vírus da hepatite C ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com ou sem dasabuvir, elevações da ALT para valores acima de 5 vezes o limite superior da normalidade foram significativamente mais frequentes em mulheres em uso de medicamentos que contêm etinilestradiol, como os AHCos. MERCILON® CONTI deve ser descontinuado ao se iniciar terapia com o regime combinado dos medicamentos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com ou sem dasabuvir (ver itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). MERCILON® CONTI pode ser reiniciado aproximadamente 2 semanas após o término do tratamento deste regime combinado de medicamentos.

O uso concomitante com alguns outros medicamentos antivirais para o HCV, como os que contêm glecaprevir/pibrenstavir, pode aumentar o risco de elevações da ALT (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepatite C”).

Exames laboratoriais

O uso de esteroides anticoncepcionais pode influenciar os resultados de determinados exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos da função hepática, tireoideana, adrenal e renal, concentrações plasmáticas de proteínas (transportadoras), como por exemplo, a globulina transportadora de corticosteroides e de frações de lípidos/lipoproteínas, parâmetros do metabolismo de carboidratos e da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro dos limites da normalidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Os comprimidos revestidos de MERCILON® CONTI são biconvexos, redondos e possuem 5 mm de diâmetro. Os comprimidos revestidos ativos brancos possuem de um lado a marca TR/4 e do outro a marca Organon. Os comprimidos revestidos verdes possuem de um lado a marca KH/2 e do outro a marca Organon. Os comprimidos revestidos amarelos possuem de um lado a marca KS/2 e do outro a marca Organon.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Como tomar MERCILON® CONTI

Os comprimidos devem ser tomados na ordem marcada na cartela, diariamente, no mesmo horário e com um pouco de líquido, se necessário. Um comprimido deve ser tomado diariamente iniciando com os comprimidos brancos (ativos) por 21 dias consecutivos, seguidos pelos comprimidos verdes (placebo) por 2 dias e seguidos pelos comprimidos amarelos por 5 dias. Cada cartela subsequente é iniciada imediatamente após o último comprimido amarelo. Durante a administração dos comprimidos verdes e amarelos, geralmente ocorre o sangramento de privação. Este, geralmente, se inicia 2 a 3 dias após o último comprimido branco e pode não ter terminado antes do início da cartela seguinte.

Como iniciar o uso de MERCILON® CONTI

• Sem ter utilizado anticoncepcional hormonal (no último mês)

A administração do comprimido precisa iniciar no 1º dia do ciclo menstrual natural da mulher (isto é, no primeiro dia da menstruação). Também é permitido iniciar entre o 2º e o 5º dia, mas, nesse caso, recomenda-se utilizar também um método de barreira nos primeiros 7 dias de tratamento.

• Troca de um anticoncepcional hormonal combinado (anticoncepcional hormonal combinado oral [AHCos], anel vaginal ou adesivo transdérmico)

A mulher deve iniciar MERCILON® CONTI preferivelmente no dia seguinte ao da administração do último comprimido ativo (o último comprimido contendo substâncias ativas) do AHCos utilizado anteriormente, mas no mais tardar, no dia seguinte ao do intervalo habitual sem tratamento ou do comprimido placebo do seu tratamento prévio com AHCos. No caso do anel vaginal ou adesivo transdérmico, a mulher deve iniciar o uso de MERCILON® CONTI preferivelmente no dia da retirada do anel ou do adesivo, mas, no mais tardar, no dia da aplicação seguinte.

Se a mulher estiver utilizando o método anterior consistente e corretamente, e se for razoável considerar que ela não está grávida, ela também poderá substituir seu método anticoncepcional hormonal combinado anterior em qualquer dia do ciclo.

O intervalo sem tratamento hormonal do método anterior nunca deve ser estendido além do tempo recomendado.

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

A troca da minipílula por MERCILON® CONTI pode ser feita em qualquer dia. No caso de implante ou SIU, a troca deve ser feita no dia da retirada deles e, no caso de medicamento injetável, no dia em que seria administrada a próxima injeção. Nesses casos, a mulher também deve ser advertida que é necessária a utilização de um método anticoncepcional de barreira durante os primeiros 7 dias de tratamento com MERCILON® CONTI.

• Após aborto no primeiro trimestre de gestação

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

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

Para lactantes, veja o item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Lactação”.

As mulheres devem ser orientadas a iniciar MERCILON® CONTI nos dias 21 a 28 após o parto ou aborto no segundo trimestre de gestação. Quando iniciar depois desse período, a mulher também deve ser orientada a utilizar um método de barreira adicionalmente, durante os primeiros 7 dias de tratamento. No entanto, se a mulher já tiver tido alguma relação sexual antes de

iniciar o tratamento, deve-se descartar a possibilidade de gravidez antes de iniciar o uso do AHCO, ou então, deve-se esperar que ocorra a primeira menstruação para iniciar o tratamento anticoncepcional.

O aumento de risco de tromboembolia venosa durante o período de pós-parto deve ser considerado ao reiniciar MERCILON® CONTI (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Conduta se a mulher esquecer de tomar o comprimido

Se a mulher estiver **menos de 12 horas atrasada** para tomar qualquer comprimido, a proteção anticoncepcional não é reduzida. A mulher deve tomar o comprimido assim que lembrar e os próximos devem ser tomados no horário habitual. Caso a mulher esteja **atrasada mais de 12 horas** para tomar qualquer comprimido branco ativo, a proteção anticoncepcional

pode estar reduzida. A conduta em caso de esquecimento pode ser orientada pelas duas seguintes normas básicas:

- 1) A administração dos “comprimidos brancos ativos” nunca deve ser descontinuada por mais de 7 dias.
- 2) Os 7 dias de administração ininterrupta dos “comprimidos brancos ativos” são requeridos para se atingir a supressão adequada do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano.

As seguintes recomendações podem ser fornecidas na prática diária:

Primeira semana (os primeiros 7 comprimidos brancos): a mulher deve tomar o comprimido esquecido assim que lembrar, mesmo se isso significar a tomada de dois comprimidos ao mesmo tempo. Ela deve, então, continuar a tomar os comprimidos seguintes no horário habitual. Além disso, deve ser usado um método de barreira, como por exemplo, a “camisinha”, durante os 7 dias seguintes. Se a mulher teve relação sexual nos 7 dias prévios ao esquecimento, a possibilidade de gestação deve ser considerada. Quanto maior o número de comprimidos esquecidos e quanto mais próximo estiver o intervalo de 2 dias com placebo/5 dias com comprimidos de estrogênio (comprimidos verdes e amarelos), maior o risco de gestação.

Segunda semana: a mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que lembrar, mesmo se isso significar a tomada de dois comprimidos ao mesmo tempo. Ela deve, então, continuar tomando os comprimidos seguintes no horário habitual. Se ela tomou os comprimidos corretamente nos 7 dias antes do primeiro comprimido esquecido, não há necessidade de usar precauções anticoncepcionais adicionais. Entretanto, se esse não for o caso ou se ela se esqueceu de tomar mais de um comprimido, a mulher deve ser advertida a usar precauções adicionais durante 7 dias.

Terceira semana: o risco de confiabilidade reduzida é iminente por causa do próximo intervalo com placebo/estrogênio na quarta semana. Entretanto, ajustando-se o esquema de tomada dos comprimidos, a proteção anticoncepcional reduzida ainda pode ser evitada. Aderindo a qualquer das duas opções a seguir, não há necessidade de usar precauções anticoncepcionais adicionais, desde que nos 7 dias prévios ao primeiro comprimido esquecido, a mulher tenha tomado todos os comprimidos corretamente. Se esse não for o caso, ela deve ser orientada a seguir a primeira dessas duas opções e usar precauções adicionais também durante os próximos 7 dias.

1) A mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que lembrar, mesmo se isso significar a tomada de dois comprimidos ao mesmo tempo. Ela deve, então, continuar tomando os comprimidos seguintes no horário habitual. A próxima cartela deve ser iniciada assim que os comprimidos brancos da cartela em uso terminarem, de modo que ela deixe de tomar os comprimidos verdes e amarelos. É improvável que a mulher apresente sangramento de privação até o intervalo de 2 dias com placebo/5 dias com comprimidos de estrogênio da segunda cartela, mas ela poderá apresentar *spotting* ou sangramento inesperado durante os dias em que estiver tomando os comprimidos brancos.

2) A mulher também pode ser orientada a interromper o uso dos comprimidos brancos da cartela que estiver usando. Ela deve, então, continuar imediatamente com os comprimidos amarelos. O número total de comprimidos esquecidos mais os comprimidos amarelos nunca deve exceder 7. Subsequentemente, ela deve continuar com a cartela seguinte.

Quarta semana (comprimidos verdes e amarelos): caso a mulher esqueça de tomar os comprimidos brancos ativos e, subsequentemente, não apresente sangramento de privação no primeiro intervalo normal de 2 dias com placebo/5 dias com comprimidos de estrogênio, a possibilidade de gestação deve ser considerada.

Conduta em caso de distúrbios gastrintestinais

Em caso de distúrbios gastrintestinais graves, a absorção pode não ter sido completa e devem ser adotados métodos anticoncepcionais adicionais.

Se ocorrer vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão do comprimido, a recomendação para comprimidos esquecidos é aplicável (veja o item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Conduta se a mulher esquecer de tomar o comprimido”). Se a mulher não quiser alterar seu esquema atual de administração, ela precisará tomar os comprimidos adicionais de outra cartela.

Conduta para alterar ou atrasar a menstruação

Para atrasar a menstruação, a mulher deve deixar de tomar os comprimidos verdes e amarelos e, imediatamente, continuar o tratamento com os comprimidos brancos da sua próxima cartela de MERCILON® CONTI. A mulher poderá continuar com essa segunda cartela durante o tempo que quiser, até que ela esteja completamente vazia. A mulher pode apresentar sangramento inesperado ou *spotting* durante o período em que estiver tomando os comprimidos. O uso regular de MERCILON® CONTI é, então, retomado após o intervalo de 2 dias com placebo/5 dias com comprimidos de estrogênio.

Para alterar o início da menstruação para outro dia da semana, diferente daquele a que está acostumada, a mulher pode ser orientada a encurtar o próximo intervalo de 2 dias com placebo/5 dias com comprimidos de estrogênio em quantos dias ela quiser. Quanto mais curto o intervalo, maior o risco de não apresentar sangramento de privação e apresentar sangramento inesperado e *spotting* durante o uso da segunda cartela (do mesmo modo como se ela atrasar a menstruação).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas possivelmente relacionadas ao tratamento, que foram relatadas em ensaios clínicos ou estudos observacionais com MERCILON® CONTI ou usuárias de AHCs em geral, são mencionadas a seguir¹:

Classe de órgãos e Sistemas	Comuns (≥ 1/100)	Incomuns (≥ 1/1.000 e < 1/100)	Raros (< 1/1.000)
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Retenção de líquidos	
Distúrbios psiquiátricos	Humor deprimido Humor alterado	Libido diminuída	Libido aumentada
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Enxaqueca	
Distúrbios oculares			Intolerância a lentes de contato

Distúrbios vasculares			Tromboembolismo venoso ² Tromboembolismo arterial ²
Distúrbios gastrintestinais	Náusea, dor abdominal	Vômito, diarreia	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Exantema, urticária	Eritema nodoso, eritema multiforme
Distúrbios do sistema reprodutor e mamários	Dor mamária, sensibilidade mamária	Aumento mamário	Secreção vaginal Secreção mamária
Investigações	Aumento do peso		Diminuição do peso

¹ O termo MedDRA mais apropriado para descrever determinada reação adversa foi listado. Os sinônimos ou condições relacionadas não são listados, mas também devem ser considerados.

² A incidência em estudos de coorte observacionais é de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ mulheres-ano.

Vários efeitos indesejáveis relatados por mulheres utilizando anticoncepcionais orais combinados são abordados em detalhes no item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”. Eles incluem: distúrbios tromboembólicos venosos; distúrbios tromboembólicos arteriais; hipertensão; tumores dependentes de hormônios (por exemplo, tumores do fígado e câncer de mama); exacerbações de angioedema hereditário e adquirido; cloasma.

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

10. SUPERDOSE

Não há relatos de danos graves decorrentes de superdose. Os sintomas que podem ocorrer nesse caso incluem: náusea, vômito e, em meninas, leve sangramento vaginal. Não há antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0221

Farm. Resp.: Marcos C. Borgheti - CRF-SP nº 15.615

Registrado por:

Organon Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP CNPJ:

45.987.013/0001-34 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

Eurofarma Laboratórios S.A.

Itapevi/SP

Central de Atendimento: 0800-0000149

Venda sob prescrição médica

MERCILON CONTI_BU16_112021_VPS

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/FEV/2022



Copyright 2022 Grupo de empresas Organon. Todos os direitos reservados.