



Science for a Better Life

Qlaira[®]

Bayer S.A.

Comprimido revestido

3 mg valerato de estradiol / 2 mg valerato de estradiol + 2 mg dienogeste / 2 mg
valerato de estradiol + 3 mg dienogeste / 1 mg valerato de estradiol



Science for a Better Life

Qlaira®
valerato de estradiol
dienogeste

APRESENTAÇÕES

1 estojo de cartolina contendo blíster com 28 comprimidos revestidos (26 comprimidos revestidos ativos e 2 comprimidos revestidos inativos)

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada blíster de 28 comprimidos revestidos contém 2 comprimidos revestidos amarelo escuro contendo 3 mg de valerato de estradiol; 5 comprimidos revestidos vermelho médio contendo 2 mg de valerato de estradiol e 2 mg de dienogeste; 17 comprimidos revestidos amarelo claro contendo 2 mg de valerato de estradiol e 3 mg de dienogeste; 2 comprimidos revestidos vermelho escuro contendo 1 mg de valerato de estradiol; 2 comprimidos revestidos brancos inativos.

Excipientes dos comprimidos revestidos coloridos ativos: lactose monoidratada, amido, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e/ou óxido de ferro vermelho.

Excipientes dos comprimidos revestidos brancos inativos: lactose monoidratada, amido, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Contraceptivo oral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em três estudos clínicos, 2.266 mulheres receberam valerato de estradiol/dienogeste. Em mulheres com idade entre 18 – 50 anos ocorreram 19 gestações (Índice de Pearl [IP]=0,79 [limite superior de 95% IC (UCL)=1,23]), sendo que 10 gestações foram atribuídas à falha do método (Índice de Pearl ajustado = 0,42 [0,77]). Em mulheres com idade entre 18 – 35 anos ocorreram 18 gestações (Índice de Pearl = 1,01 [1,59]), sendo que 9 gestações foram atribuídas à falha do método (Índice de Pearl ajustado = 0,51 [0,97]). Esta análise dos dados coletados indica que o valerato de estradiol / dienogeste é um contraceptivo oral com estradiol, efetivo e bem-tolerado.

Os contraceptivos orais combinados, quando usados corretamente, apresentam um índice de falha de aproximadamente 1% ao ano. O índice de falha pode aumentar quando há esquecimento dos comprimidos ou estes são tomados incorretamente, ou ainda em casos de



Science for a Better Life

vômitos dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido ou diarreia intensa, bem como interações medicamentosas.

Não há dados disponíveis sobre o uso em adolescentes menores de 18 anos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Farmacodinâmica

O efeito anticoncepcional dos contraceptivos orais combinados (COCs) baseia-se na interação de diversos fatores, sendo que os mais importantes são inibição da ovulação e alterações na secreção cervical.

Estudos de Segurança Pós-Comercialização demonstraram que a frequência de diagnóstico de TEV (tromboembolismo venoso) varia entre 7 e 10 por 10.000 mulheres por ano que utilizam COC com baixa dose de estrogênio (< 0,05 mg de etinilestradiol). Dados mais recentes sugerem que a frequência de diagnóstico de TEV é de aproximadamente 4 por 10.000 mulheres por ano em não usuárias de COCs e não grávidas. Essa faixa está entre 20 e 30 por 10.000 mulheres grávidas ou no pós-parto.

Além da ação contraceptiva, os COCs apresentam diversas propriedades positivas. O ciclo menstrual torna-se mais regular, a menstruação apresenta-se frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso, o que, neste último caso, pode reduzir a possibilidade de ocorrência de deficiência de ferro.

Além disso, há evidência da redução do risco de ocorrência de câncer de endométrio e de ovário. Os COCs de dose mais elevada (0,05 mg de etinilestradiol) demonstraram diminuir a incidência de cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica, doença benigna da mama e gravidez ectópica. Ainda não existe confirmação de que isto também se aplique aos contraceptivos orais combinados que contêm valerato de estradiol.

O estrogênio contido em Qlaira® é o valerato de estradiol, um pró-fármaco do 17β-estradiol humano natural. O componente estrogênico utilizado neste COC é, portanto, diferente dos estrogênios comumente utilizados em contraceptivos orais combinados que são estrogênios sintéticos, o etinilestradiol ou seu pró-fármaco mestranol, ambos contendo um grupo etinil na posição 17α. Este grupo é responsável não só pela alta estabilidade metabólica, mas também pelos efeitos hepáticos mais potentes.

Qlaira® induz a menos efeitos hepáticos quando comparado a um contraceptivo oral combinado trifásico contendo etinilestradiol e levonorgestrel. Demonstrou-se que o impacto sobre os níveis de SHBG e parâmetros da homeostase é menor. Em associação com dienogeste, o valerato de estradiol provoca aumento no HDL-colesterol, ao passo que os níveis de LDL-colesterol são discretamente reduzidos.

O dienogeste é um potente progestógeno por via oral e parenteral, que possui efeitos parciais antiandrogênicos adicionais. Suas propriedades estrogênicas, antiestrogênicas e androgênicas são praticamente nulas. Sua estrutura química especial proporciona espectro de ação farmacológica que combina os benefícios mais importantes dos 19-nor progestagênios e dos derivados da progesterona. Foi investigada a histologia endometrial em um pequeno subgrupo de mulheres em um estudo clínico após 20 ciclos de tratamento.



Science for a Better Life

Não houve resultados histológicos anormais. Os achados estavam de acordo com as transformações endometriais típicas descritas para COCs contendo etinilestradiol.

➤ **Farmacocinética**

- dienogeste

Absorção:

O dienogeste é rápida e quase que totalmente absorvido quando administrado por via oral. Os níveis séricos máximos do fármaco, de aproximadamente 90,5 ng/mL, são alcançados cerca de 1 hora após a ingestão de um comprimido de Qlaira® contendo 2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogeste. Sua biodisponibilidade é cerca de 91%. A farmacocinética do dienogeste é dose-dependente no intervalo de dose de 1 a 8 mg.

A ingestão concomitante de Qlaira® com alimentos não tem efeito clinicamente relevante na taxa e extensão da absorção do dienogeste.

Distribuição:

Uma fração relativamente elevada de 10% de dienogeste está presente na circulação na forma livre, sendo aproximadamente 90% ligada de forma não específica à albumina. O dienogeste não se liga às proteínas transportadoras específicas SHBG e CBG. Portanto, não há possibilidade de que a testosterona seja destituída de seu sítio de ligação à SHBG ou que o cortisol seja destituído de seu sítio de ligação à CBG. Qualquer influência sobre os processos de transporte fisiológicos endógenos para esteroides é, conseqüentemente, improvável. O volume de distribuição no estado de equilíbrio ($V_{d,ee}$) do dienogeste é de 46 L após administração intravenosa de 85 µg de 3H-dienogeste.

Metabolismo:

O dienogeste é praticamente metabolizado completamente por vias conhecidas do metabolismo dos esteroides (hidroxilação, conjugação) com a formação de metabólitos, em sua maioria, endocrinologicamente inativos. Os metabólitos são excretados rapidamente de modo que a fração predominante de dienogeste no plasma é a forma inalterada.

A depuração total após administração intravenosa de 3H-dienogeste foi calculada como 5,1 L/h.

Eliminação:

A meia-vida plasmática de dienogeste é de aproximadamente 11 horas. O dienogeste é excretado na forma de metabólitos eliminados na urina e nas fezes na proporção de cerca de 3:1, após administração oral de 0,1 mg/kg. Após administração oral, 42% da dose é eliminada dentro das primeiras 24 horas e 63% dentro de 6 dias por excreção renal; o total de 86% da dose é excretado pela urina e fezes após 6 dias.

Condições no estado de equilíbrio:

A farmacocinética do dienogeste não é influenciada pelos níveis de SHBG. O estado de



Science for a Better Life

equilíbrio é alcançado após 3 dias da mesma dose de 3 mg de dienogeste em associação com 2 mg de valerato de estradiol. Desta forma, as concentrações séricas máxima e média do dienogeste no estado de equilíbrio são 11,8 ng/mL, 82,9 ng/mL e 33,7 ng/mL, respectivamente. A taxa de acúmulo médio para ASC (0-24 h) foi determinada como 1,24.

- valerato de estradiol

Absorção:

O valerato de estradiol é completamente absorvido após administração oral. Durante sua absorção pela mucosa intestinal ou durante o metabolismo hepático de primeira passagem, ocorre a clivagem da substância em estradiol e ácido valérico, que leva ao aumento dos níveis de estradiol e seus metabólitos estrona e estriol. As concentrações séricas máximas de estradiol de 70,6 pg/mL são atingidas entre 1,5 e 12 horas após ingestão de dose única de comprimido contendo 3 mg de valerato de estradiol no primeiro dia.

A ingestão concomitante de Qlaira® com alimentos não tem efeito clinicamente relevante na taxa e extensão da absorção do valerato de estradiol.

Metabolismo:

O ácido valérico é rapidamente metabolizado. Após administração oral, aproximadamente 3% da dose é diretamente biodisponível como estradiol, o qual sofre um extenso efeito de primeira passagem e uma parte considerável da dose administrada é prontamente metabolizada na mucosa gastrointestinal. Concomitantemente ao metabolismo pré-sistêmico no fígado, cerca de 95% da dose administrada oralmente é metabolizada antes de atingir a circulação sistêmica. Os principais metabólitos são estrona, sulfato de estrona e glicuronídeo de estrona.

Distribuição:

No plasma, 38% do estradiol está ligado à SHBG, 60% à albumina e 2 a 3% circulam na forma livre. O estradiol pode induzir levemente as concentrações séricas de SHBG de forma dose-dependente. No 21º dia do ciclo de tratamento, a SHBG estava aproximadamente 148% da linha basal e diminuiu para cerca de 141% da linha basal aproximadamente no dia 28º dia (final da fase placebo). Foi determinado um volume aparente de distribuição de aproximadamente 1,2 L/kg após administração intravenosa.

Eliminação:

A meia-vida plasmática do estradiol circulante é de aproximadamente 90 minutos; entretanto, após administração oral, esta situação é diferente. Devido à elevada quantidade de sulfatos de estradiol e glicuronídeos, assim como à recirculação êntero-hepática, a meia-vida terminal do estradiol após administração oral representa um parâmetro composto que é dependente de todos estes processos e está na faixa de 13 a 20 horas.

O estradiol e seus metabólitos são excretados principalmente na urina, sendo cerca de 10% excretados nas fezes.



Science for a Better Life

Condições no estado de equilíbrio

A farmacocinética do estradiol é influenciada pelos níveis de SHBG. Em mulheres jovens, os níveis plasmáticos de estradiol medidos são compostos por estradiol endógeno e estradiol proveniente de Qlaira[®]. Durante a fase do tratamento com 2 mg de valerato de estradiol e 3 mg de dienogeste, as concentrações séricas máxima e média de estradiol no estado de equilíbrio são 66,0 pg/mL e 51,6 pg/mL, respectivamente. Durante todo o ciclo de 28 dias, as concentrações de estradiol mínimas estáveis foram mantidas e variaram de 28,7 pg/mL a 64,7 pg/mL.

➤ **Dados de segurança pré-clínicos**

Os dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para reprodução, não revelam riscos especiais para humanos. Todavia, deve-se ressaltar que esteroides sexuais podem promover o crescimento de determinados tecidos hormônio-dependentes e tumores.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraceptivos orais combinados (COCs) não devem ser utilizados na presença de qualquer uma das condições listadas abaixo. Se qualquer uma destas condições ocorrer pela primeira vez durante o uso do COC, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

- **presença ou história de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos como, por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio; ou de acidente vascular cerebral;**
- **presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (por exemplo, ataque isquêmico transitório, angina pectoris);**
- **alto risco de trombose arterial ou venosa (veja item “Advertências e Precauções”);**
- **história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;**
- **diabetes mellitus com comprometimentos vasculares;**
- **doença hepática grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;**
- **presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);**
- **diagnóstico ou suspeita de neoplasias influenciados por esteroides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas);**
- **sangramento vaginal não-diagnosticado;**
- **diagnóstico ou suspeita de gravidez;**
- **hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes do produto.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em caso de ocorrência de qualquer uma das condições ou fatores de risco mencionados a seguir, os benefícios da utilização de COCs devem ser avaliados frente



Science for a Better Life

aos possíveis riscos para cada usuária individualmente e discutidos com a mesma antes de optar pelo início de sua utilização. Em casos de agravamento, exacerbação ou aparecimento pela primeira vez de qualquer uma dessas condições ou fatores de risco, a usuária deve entrar em contato com seu médico. Nestes casos, a continuação do uso do produto deve ficar a critério médico.

Não existem estudos epidemiológicos sobre os efeitos de COCs contendo estradiol/valerato de estradiol. Todas as precauções e advertências a seguir são provenientes de dados epidemiológicos e clínicos de COCs contendo etinilestradiol. Não se sabe se estas precauções e advertências se aplicam a Qlaira®.

➤ **Distúrbios circulatórios**

Atualmente, o risco de tromboembolismo venoso (TEV) durante o uso de Qlaira® é desconhecido.

Estudos epidemiológicos sugeriram associação entre a utilização de COCs contendo etinilestradiol e um aumento do risco de distúrbios tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, como infarto do miocárdio, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidente vascular cerebral. A ocorrência destes eventos é rara.

O risco de ocorrência de TEV é mais elevado durante o primeiro ano de uso do contraceptivo hormonal. Este risco aumentado está presente após iniciar pela primeira vez o uso de COC ou ao reiniciar o uso (após um intervalo de 4 semanas ou mais sem uso de pílula) do mesmo COC ou de outro COC. Dados de um grande estudo coorte prospectivo, de 3 braços, sugerem que este risco aumentado está presente principalmente durante os 3 primeiros meses.

O risco geral de TEV em usuárias de COCs contendo estrogênio em baixa dose (< 0,05 mg de etinilestradiol) é duas a três vezes maior que em não usuárias de COCs que não estejam grávidas e continua a ser menor do que o risco associado à gravidez e ao parto.

O TEV pode provocar risco para a vida da paciente, podendo ser fatal em 1 a 2% dos casos.

O TEV se manifesta como trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar, e pode ocorrer durante o uso de qualquer COC.

Em casos extremamente raros, tem sido observada a ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos como, por exemplo, em veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas em usuárias de COCs.

Sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir: inchaço unilateral em membro inferior ou ao longo da veia da perna; dor ou sensibilidade na perna que pode ser sentida apenas quando se está em pé ou andando, calor aumentado na perna afetada; descoloração ou hiperemia da pele da perna.

Sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir: início súbito inexplicável de dispneia ou taquipneia; tosse de início abrupto que pode levar a hemoptise; angina aguda que pode aumentar com a respiração profunda; sensação de ansiedade; tontura severa ou vertigem; taquicardia ou arritmia cardíaca. Alguns destes sintomas (por



Science for a Better Life

exemplo, dispneia, tosse) não são específicos e podem ser erroneamente interpretados como eventos mais comuns ou menos graves (por exemplo, infecções do trato respiratório).

Um evento tromboembólico arterial pode incluir acidente vascular cerebral, oclusão vascular ou infarto do miocárdio (IM). Sintomas de um acidente vascular cerebral podem incluir: diminuição da sensibilidade ou da força motora afetando, de forma súbita, a face, braço ou perna, especialmente em um lado do corpo; confusão súbita, dificuldade para falar ou compreender; dificuldade repentina para enxergar com um ou ambos os olhos; súbita dificuldade para caminhar, tontura, perda de equilíbrio ou de coordenação; cefaleia repentina, intensa ou prolongada, sem causa conhecida; perda de consciência ou desmaio, com ou sem convulsão. Outros sinais de oclusão vascular podem incluir: dor súbita, inchaço e cianose de uma extremidade; abdome agudo.

Sintomas de infarto do miocárdio (IM) podem incluir: dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou estufamento no peito, braço ou abaixo do esterno; desconforto que se irradia para as costas, mandíbula, garganta, braços, estômago; saciedade, indigestão ou sensação de asfixia; sudorese, náuseas, vômitos ou tontura; fraqueza extrema, ansiedade ou dispneia; taquicardia ou arritmia cardíaca.

Eventos tromboembólicos arteriais podem provocar risco para a vida da paciente, podendo ser fatais.

O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentem um fator de risco individual mais grave. Este risco aumentado pode ser maior que um simples risco cumulativo de fatores. Um COC não deve ser prescrito em caso de uma avaliação risco-benefício negativa (veja item “Contraindicações”).

O risco de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, aumenta com:

- idade;
- obesidade (índice de massa corpórea superior a 30 kg/m²);
- história familiar positiva (isto é, tromboembolismo venoso ou arterial detectado em um(a) irmão(ã) ou em um dos progenitores em idade relativamente jovem). Se há suspeita ou conhecimento de predisposição hereditária, a usuária deve ser encaminhada a um especialista antes de decidir pelo uso de qualquer COC;
- imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer intervenção cirúrgica em membros inferiores ou trauma extenso. Nestes casos, é aconselhável descontinuar o uso do COC (em casos de cirurgia programada com pelo menos 4 semanas de antecedência) e não reiniciá-lo até duas semanas após o total restabelecimento;
- tabagismo (com consumo elevado de cigarros e aumento da idade, o risco torna-se ainda maior, especialmente em mulheres com idade superior a 35 anos);
- dislipoproteinemia;
- hipertensão;



Science for a Better Life

- enxaqueca;
- valvopatia;
- fibrilação atrial.

Não há consenso quanto à possível influência de veias varicosas e de tromboflebite superficial na gênese do tromboembolismo venoso.

Deve-se considerar o aumento do risco de tromboembolismo no puerpério (para informações sobre gravidez e lactação vide item “Gravidez e Lactação”).

Outras condições clínicas que também foram associadas aos eventos adversos circulatórios são: diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, patologia intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.

Aumento da frequência ou da intensidade de enxaqueca durante o uso de COCs pode ser motivo para a suspensão imediata do mesmo, dada a possibilidade deste quadro representar o início de um evento vascular cerebral.

Os fatores bioquímicos que podem indicar predisposição hereditária ou adquirida para trombose arterial ou venosa incluem: resistência à proteína C ativada (PCA), hiper-homocisteinemia, deficiências de antitrombina III, de proteína C e de proteína S, anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Na avaliação da relação risco-benefício, o médico deve considerar que o tratamento adequado de uma condição clínica pode reduzir o risco associado de trombose, e que o risco associado à gestação é mais elevado do que aquele associado ao uso de COCs de baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol).

➤ Tumores

O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção persistente por HPV (Papilomavírus Humano). Alguns estudos epidemiológicos indicaram que o uso de COCs por período prolongado pode contribuir para este risco aumentado, mas continua existindo a controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos fatores confundidores (viéses), por exemplo, da realização de citologia cervical e do comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira.

Uma metanálise de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que existe pequeno aumento do risco relativo (RR = 1,24) para câncer de mama diagnosticado em mulheres que estejam usando COCs. Este aumento desaparece gradualmente nos 10 anos subsequentes à suspensão do uso do COC. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno, se comparado ao risco total de câncer de mama. Estes estudos não fornecem evidências de causalidade. O padrão observado de aumento do risco pode ser devido ao diagnóstico precoce de câncer de mama em usuárias de COCs, aos efeitos biológicos dos COCs ou à combinação de ambos. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias de



Science for a Better Life

alguma vez de COCs tendem a ser clinicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs.

Foram observados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, malignos em usuárias de COCs. Em casos isolados, estes tumores provocaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da paciente. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial de usuárias de COCs que apresentarem dor intensa em abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal.

Tumores malignos podem provocar risco para a vida da paciente, podendo ser fatais.

➤ **Outras condições**

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar da mesma, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COC.

Embora tenham sido relatados discretos aumentos da pressão arterial em muitas usuárias de COCs, os casos de relevância clínica são raros. Entretanto, no caso de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa durante o uso de COC, é prudente que o médico descontinue o uso do COC e trate a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do COC pode ser reiniciado, caso os níveis pressóricos se normalizem com o uso de terapia anti-hipertensiva.

Foi descrita a ocorrência ou agravamento das seguintes condições, tanto durante a gestação quanto durante o uso de COC, no entanto, a evidência de uma associação com o uso de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada com a otosclerose.

Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema.

Os distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso de COC, até que os marcadores da função hepática retornem aos valores normais. A recorrência de icterícia colestatia que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação, ou durante o uso anterior de esteroides sexuais, requer a descontinuação do uso de COCs.

Embora os COCs possam exercer efeito sobre a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose, não há evidência da necessidade de alteração do regime terapêutico em usuárias de COCs de baixa dose (< 0,05 mg de etinilestradiol) que sejam diabéticas. Entretanto, deve-se manter cuidadosa vigilância enquanto estas pacientes estiverem utilizando COCs.

O uso de COCs foi associado à doença de Crohn e à colite ulcerativa.

Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, sobretudo em usuárias com história de cloasma gravídico. Mulheres predispostas ao desenvolvimento de cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem usando COCs.



Science for a Better Life

➤ **Consultas/exames médicos**

Antes de iniciar ou retomar o uso do COC, é necessário obter história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente. A avaliação médica periódica é igualmente importante porque as contraindicações (por exemplo, um ataque isquêmico transitório, etc.) ou fatores de risco (por exemplo, história familiar de trombose arterial ou venosa) podem aparecer pela primeira vez durante a utilização do COC. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas nas condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada usuária, mas devem, em geral, incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

As usuárias devem ser informadas de que os contraceptivos orais não protegem contra infecções causadas pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

➤ **Habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas em usuárias de COCs.

➤ **Redução da eficácia**

A eficácia dos COCs pode ser reduzida nos casos de esquecimento de tomada dos comprimidos ativos (contendo hormônio) (veja subitem “Comprimidos esquecidos”), distúrbios gastrintestinais durante a ingestão de comprimidos ativos (contendo hormônio) ou tratamento concomitante com outros medicamentos (vide itens “Posologia e Modo de Usar” e “Interações medicamentosas”).

➤ **Controle de ciclo**

Como ocorre com todos os COCs, pode surgir sangramento irregular (gotejamento ou sangramento de escape), especialmente durante os primeiros meses de uso. Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular somente será significativa após um período de adaptação de cerca de três ciclos.

Se o sangramento irregular persistir ou ocorrer após ciclos anteriormente regulares, devem ser consideradas causas não-hormonais e, nestes casos, são indicados procedimentos diagnósticos apropriados para exclusão de neoplasia ou gestação. Estas medidas podem incluir a realização de curetagem.

É possível que em algumas usuárias não ocorra o sangramento por privação durante a ingestão dos comprimidos brancos inativos (sem hormônio). Se a usuária ingeriu os comprimidos segundo as instruções descritas no item “Posologia e Modo de Usar”, é pouco provável que esteja grávida. Porém, se o COC não tiver sido ingerido corretamente no ciclo em que houve ausência de sangramento por privação ou se não



Science for a Better Life

ocorrer sangramento por privação em dois ciclos consecutivos, deve-se excluir a possibilidade de gravidez antes de continuar a utilização do COC.

➤ **Gravidez e lactação**

- Gravidez

Qlaira® é contraindicado durante a gravidez. Caso a usuária engravide durante o uso de Qlaira®, deve-se descontinuar o seu uso. Entretanto, estudos epidemiológicos abrangentes com COCs contendo etinilestradiol não revelaram risco aumentado de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres que tenham utilizado COCs antes da gestação. Também não foram verificados efeitos teratogênicos decorrentes da ingestão acidental de COCs no início da gestação.

“Categoria X (Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente) – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.”

- Lactação

Os COCs podem afetar a lactação, uma vez que podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Portanto, em geral, não é recomendável o uso de COCs até que a lactante tenha suspenso completamente a amamentação do seu filho. Pequenas quantidades dos esteroides contraceptivos e/ou de seus metabólitos podem ser excretadas pelo leite materno.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

➤ **Efeitos de outras substâncias medicinais sobre Qlaira®**

As interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos indutores das enzimas microsossomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais e pode produzir sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia do contraceptivo oral. Usuárias sob tratamento com qualquer uma destas substâncias devem utilizar temporária e adicionalmente um método contraceptivo de barreira ou escolher um outro método contraceptivo. O método de barreira deve ser usado durante todo o período de tratamento com esses medicamentos, assim como nos 28 dias posteriores à descontinuação do tratamento.

➤ **Substâncias que aumentam a depuração dos COCs (diminuição da eficácia dos COCs por indução enzimática), por exemplo:**

fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e também possivelmente oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João.

O efeito da rifampicina, indutor do citocromo CYP 3A4, foi estudado em mulheres saudáveis pós-menopáusicas. A coadministração de rifampicina com comprimidos



Science for a Better Life

contendo valerato de estradiol/dienogeste levaram a diminuições significativas das concentrações no estado de equilíbrio e exposições sistêmicas ao dienogeste e ao estradiol. A exposição sistêmica ao dienogeste e ao estradiol no estado de equilíbrio, medida pela ASC (Área sob a Curva 0 - 24h) foram reduzidas em 83% e 44%, respectivamente.

➤ **Substâncias com efeito variável na depuração dos COCs, por exemplo:**

Quando coadministrados com COCs, muitos inibidores das HIV/HCV proteases e inibidores não nucleosídios da transcriptase reversa podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios e progestógenos. Essas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos.

➤ **Substâncias que reduzem a depuração dos COCs (inibidores enzimáticos):**
O dienogeste é um substrato do citocromo P450 (CYP) 3A4. Inibidores potentes e moderados do CYP 3A4, tais como antifúngicos azólicos (p. ex. itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, macrolídeos (p. ex. claritromicina, eritromicina), diltiazem, e suco de toronja (“grapefruit”) podem aumentar a concentração plasmática do estrogênio, do progestógeno ou de ambos.

Em um estudo investigativo sobre o efeito de inibidores do CYP3A4 (cetoconazol, eritromicina), os níveis plasmáticos de dienogeste e estradiol no estado de equilíbrio estavam aumentados. A coadministração com o potente inibidor cetoconazol resultou em um aumento de 2,86 vezes da ASC (0 – 24h) no estado de equilíbrio para o dienogeste e de 1,57 vezes para o estradiol. Quando coadministrado com o inibidor moderado eritromicina, a ASC (0 - 24h) do dienogeste e estradiol no estado de equilíbrio foram aumentados em 1,62 vezes e 1,33 vezes, respectivamente.

➤ **Efeitos de Qlaira® sobre outras substâncias medicinais**
Contraceptivos orais podem interferir no metabolismo de outros fármacos. Desta forma, as concentrações plasmática e tecidual podem aumentar ou diminuir (p.ex., lamotrigina). Entretanto, baseados nos dados in vitro, é pouco provável que ocorra inibição das enzimas CYP por Qlaira® em doses terapêuticas.

➤ **Outras formas de interação**

➤ **Exames laboratoriais**

O uso de esteroides presentes nos contraceptivos hormonais pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoidiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado normal.



Science for a Better Life

Baseado em estudos epidemiológicos não há indicação de qualquer interação clinicamente relevante entre álcool e contraceptivo.

Deve-se avaliar também as informações contidas na bula do medicamento utilizado concomitantemente a fim de identificar interações em potencial.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade de Qlaira® 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.”

➤ **Características Organolépticas**

Comprimidos revestidos ativos de cor amarelo escuro, vermelho médio, amarelo claro e vermelho escuro e comprimidos revestidos inativos de cor branca.

Sem cheiro (odor) ou gosto característico

“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 administração**

Uso oral.

➤ **Regime de dose**

Os comprimidos devem ser ingeridos na ordem indicada na cartela, todos os dias, aproximadamente no mesmo horário, com um pouco de líquido conforme necessário. A ingestão dos comprimidos é contínua. Deve-se ingerir um comprimido por dia durante 28 dias consecutivos. Cada cartela subsequente é iniciada no dia seguinte à ingestão do último comprimido da cartela anterior, sem pausa entre elas. Em geral, o sangramento por privação inicia-se durante a ingestão dos últimos comprimidos da cartela e pode não ter cessado antes do início da próxima cartela. Em algumas mulheres, o sangramento se inicia após a ingestão dos primeiros comprimidos da nova cartela.

➤ **Início do uso de Qlaira®**

- Quando nenhum outro contraceptivo hormonal foi utilizado no mês anterior

No caso da usuária não ter utilizado contraceptivo hormonal no mês anterior, a ingestão deve ser iniciada no 1º dia do ciclo (1º dia de sangramento menstrual).

- Mudando de outro contraceptivo oral combinado, anel vaginal ou adesivo transdérmico para Qlaira®



Science for a Better Life

A usuária deve começar o uso de Qlaira® no dia posterior à ingestão do último comprimido ativo (contendo hormônio) do contraceptivo usado anteriormente. Se a paciente estiver mudando de anel vaginal ou adesivo transdérmico, deve iniciar o uso de Qlaira® no dia da retirada do último anel ou adesivo do ciclo.

- Mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante) ou Sistema Intrauterino (SIU) com liberação de progestógeno para Qlaira®

A usuária poderá iniciar o uso de Qlaira® em qualquer dia no caso da minipílula, ou no dia da retirada do implante ou do SIU, ou no dia previsto para a próxima injeção, mas em todos estes casos, recomenda-se usar adicionalmente um método de barreira nos 9 primeiros dias de ingestão dos comprimidos.

- Após abortamento de primeiro trimestre

Pode-se iniciar o uso de Qlaira® imediatamente, e neste caso, sem necessidade de utilizar métodos contraceptivos adicionais.

- Após parto ou abortamento no segundo trimestre

Após parto ou abortamento de segundo trimestre, é recomendável iniciar o uso de Qlaira® no período entre o 21º e o 28º dia após o procedimento. Se começar em período posterior, recomenda-se utilizar adicionalmente um método de barreira nos 9 dias iniciais de ingestão dos comprimidos. Entretanto, se já tiver ocorrido relação sexual, deve-se certificar de que a mulher não esteja grávida antes de iniciar o uso do COC ou, então, aguardar a primeira menstruação.

Para amamentação, vide “Gravidez e Lactação” no item “Advertências e Precauções”.

➤ **Comprimidos esquecidos**

Comprimidos brancos inativos (sem hormônio) esquecidos podem ser desconsiderados e devem ser descartados a fim de evitar que o período de ingestão desses comprimidos seja prolongado equivocadamente.

As recomendações a seguir referem-se somente a comprimidos **ativos (contendo hormônio)** esquecidos:

Se houver transcorrido **menos de 12 horas** do horário habitual de ingestão de qualquer comprimido, a proteção contraceptiva não será reduzida. A usuária deve tomar o comprimido esquecido assim que se lembrar e continuar o restante da cartela no horário habitual.

Se houver transcorrido **mais de 12 horas** do horário habitual de ingestão de qualquer comprimido, a proteção contraceptiva pode estar reduzida. Neste caso, a usuária deve tomar o último comprimido esquecido assim que se lembrar, **mesmo que isso signifique a ingestão de dois comprimidos ao mesmo tempo**, e continuar o restante da cartela no horário habitual.



Science for a Better Life

Dependendo do dia do ciclo em que ocorreu o esquecimento (vide esquema abaixo para maiores detalhes), devem ser utilizados **métodos contraceptivos adicionais** (como por exemplo, método de barreira, tal como preservativo) de acordo com os seguintes procedimentos:

Tabela 1. Procedimentos dos comprimidos esquecidos

Dia	Cor (conteúdo de valerato de estradiol (VE)/dienogeste (DNG))	Procedimentos a seguir em caso de esquecimento de <u>1</u> comprimido por mais de 12 horas do horário habitual
1 - 2	Comprimidos amarelo escuro (3,0 mg VE)	- tomar o comprimido esquecido imediatamente e continuar a tomar os comprimidos seguintes no horário habitual (mesmo que isso signifique tomar 2 comprimidos no mesmo dia)
3 - 7	Comprimidos vermelho médio (2,0 mg VE + 2,0 mg DNG)	- continuar a ingestão dos comprimidos no horário habitual
8 - 17	Comprimidos amarelo claro (2,0 mg VE + 3,0 mg DNG)	- utilizar método contraceptivo adicional pelos próximos 9 dias
18 - 24	Comprimidos amarelo claro (2,0 mg VE + 3,0 mg DNG)	- descartar a cartela atual e iniciar imediatamente com o primeiro comprimido da nova cartela
25 - 26	Comprimidos vermelho escuro (1,0 mg VE)	- continuar a ingestão dos comprimidos regularmente
27 - 28	Comprimidos brancos (inativos)	- utilizar método contraceptivo adicional pelos próximos 9 dias
		- tomar o comprimido esquecido imediatamente e continuar o restante no horário habitual (mesmo que isso signifique a ingestão de 2 comprimidos no mesmo dia)
		- não é necessária medida contraceptiva adicional
		- descartar o comprimido esquecido e continuar o restante no horário habitual
		- não é necessária medida contraceptiva adicional



Science for a Better Life

Não se deve tomar mais do que 2 comprimidos em um mesmo dia.

Se a usuária esquecer de iniciar uma nova cartela ou se esquecer de tomar 1 ou mais comprimidos durante o período entre 3º e o 9º dia da cartela e tiver ocorrido relação sexual durante os 7 dias anteriores ao esquecimento, ela pode estar grávida. Quanto mais comprimidos são esquecidos (principalmente os comprimidos com 2 hormônios combinados entre os dias 3 e 24) e mais próximo estiver da fase de ingestão dos comprimidos inativos (sem hormônio), maior será o risco de ocorrência de gravidez. Se ocorrer esquecimento e a usuária não tiver sangramento por privação subsequentemente ao final da cartela atual/início da nova cartela, deve-se considerar a possibilidade de gravidez.

➤ **Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais**

No caso de distúrbios gastrintestinais graves, após a ingestão de um comprimido ativo (contendo hormônio), a absorção pode não ser completa e métodos contraceptivos adicionais devem ser empregados.

Se ocorrer vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido ativo (contendo hormônio), deve-se seguir o mesmo procedimento usado no item “Comprimidos esquecidos”. Se a usuária não quiser alterar seu esquema habitual de ingestão, deve retirar o(s) comprimido(s) adicional(is) de outra cartela.

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

- Crianças e adolescentes

Qlaira® é indicado apenas para uso após a menarca.

- Pacientes idosas

Qlaira® não é indicado para uso após a menopausa.

- Pacientes com insuficiência hepática

Qlaira® é contraindicado em mulheres com doença hepática grave. Veja item “Contraindicações”.

- Pacientes com insuficiência renal

Qlaira® não foi estudado especificamente em pacientes com disfunção renal. Dados disponíveis não sugerem alteração no tratamento desta população.

“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”

9. REAÇÕES ADVERSAS

➤ **Resumo do perfil de segurança**

As reações adversas mais frequentemente relatadas com Qlaira® são: náuseas, dor nas mamas e sangramento uterino inesperado. Essas reações ocorrem em mais que 2% das usuárias.



Science for a Better Life

Reações adversas graves são: tromboembolismo arterial e venoso.

➤ **Resumo tabulado das reações adversas**

A frequência das reações adversas (RAs) relatadas em estudos clínicos de fase II e III com Qlaira® estão resumidas na tabela abaixo segundo a classificação de sistema corpóreo MedDRA (MedDRA SOCs)*. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de frequência. As frequências são definidas como: comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabela 1, reações adversas, ensaios clínicos de fase II e III, N = 2687 mulheres (100,0%)

Classificação por sistema corpóreo	Comum	Incomum	Rara**
Distúrbios psiquiátricos	Depressão/humor deprimido (1,6%), labilidade emocional (1,4%) diminuição ou perda da libido (1,1%)		
Distúrbios no sistema nervoso	Enxaqueca (1,9%)		
Distúrbios vasculares			Eventos tromboembólicos arteriais e venosos† (<0,1%)
Distúrbios gastrintestinais	Náuseas (3,1%)		
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	Dor nas mamas (5,8%), sangramento uterino inesperado (4,4%)	Sangramento do trato genital (0,4%)	



Science for a Better Life

* Foi utilizado o termo MedDRA (versão 10.0) mais apropriado para descrever uma determinada reação adversa. Sinônimos e condições relacionadas não estão listadas, mas devem ser considerados.

** Todas as reações adversas apresentadas na categoria “Rara” ocorreram apenas em uma a duas voluntárias resultando em < 0,1%.

† Infarto do miocárdio (<0,1%), trombose venosa profunda (<0,1%)

Eventos tromboembólicos arterial e venoso resumem as seguintes entidades médicas: oclusão venosa periférica profunda, trombose e embolismo/oclusão vascular pulmonar, trombose, embolismo e infarto/infarto do miocárdio/infarto cerebral e derrame não especificado como hemorrágico ou isquêmico.

➤ **Descrição das reações adversas selecionadas**

Reações adversas com frequência muito baixa ou com início tardio dos sintomas que são consideradas relacionadas ao grupo de contraceptivos orais combinados (COCs) estão listadas abaixo (veja os itens “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”).

Tumores:

- a frequência do diagnóstico de câncer de mama é ligeiramente aumentado entre as usuárias de CO. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número é pequeno em relação ao risco geral de câncer de mama. A causalidade com o uso de COC é desconhecida.
- tumores hepáticos (benignos e malignos).

Outras condições:

- eritema nodoso, eritema multiforme;
- secreção mamária ;
- mulheres com hipertrigliceridemia (risco aumentado de pancreatite durante o uso de COCs);
- hipertensão;
- ocorrência ou piora das condições para as quais a associação com uso de COC não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada à otosclerose;
- em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema;
- distúrbios da função hepática;
- alterações na tolerância à glicose ou efeito sobre a resistência periférica à insulina;
- doença de Crohn, colite ulcerativa;
- cloasma;
- hipersensibilidade (incluindo sintomas como rash, urticária);



Science for a Better Life

Interações:

Sangramento de escape e/ou falha contraceptiva podem resultar das interações de outras substâncias (indutores enzimáticos) com contraceptivos orais (vide item “Interações Medicamentosas”).

“Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Não há relatos de efeitos deletérios graves decorrentes da superdose com Qlaira®. Os sintomas que podem ocorrer no caso de superdose de comprimidos ativos (contendo hormônio) são: náuseas, vômitos e, em usuárias jovens, sangramento vaginal discreto. Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

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

MS - 1.7056.0049

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

Bayer Weimar GmbH und Co. KG
Weimar – Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100
04779-900 - Socorro - São Paulo – SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VE0115-CCDS09



Science for a Better Life





Science for a Better Life

Histórico de Alteração da Bula
Bula Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/11/2013	0921564/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VPS	Comprimidos revestidos
21/01/2015	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	“Características Farmacológicas”, “Advertências e Precauções”, “Interações Medicamentosas” e “Reações Adversas”	VP/VPS	Comprimidos revestidos