FERANE 35®
acetato de ciproterona - DCB: 02146
etinilestradiol - DCB: 03699

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: FERANE 35®
Nome genérico: acetato de ciproterona (DCB 02146) + etinilestradiol (DCB 03699)

APRESENTAÇÕES
Drágea – 2mg + 0,035mg - Embalagens contendo 1 ou 3 blisters com 21 drágeas cada.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada drágea de **FERANE 35®** contém:
acetato de ciproterona 2mg
etinilestradiol 0,035mg
Excipientes q.s.p. ..... 1 drágea
(amido, lactose, povidona, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, álcool etílico, cloreto de metileno, talco, carbonato de cálcio, sacarose, macrogol, glicerol, dióxido de titânio, corante óxido de ferro amarelo, corante óxido de ferro vermelho, cera de carnaúba e água purificada).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FERANE 35® é indicado para o tratamento de distúrbios andrógeno-dependentes na mulher, tais como a acne, principalmente nas formas pronunciadas e naquelas acompanhadas de seborreia, inflamações ou formações de nódulos (acne papulopustulosa, acne nodulocística); casos leves de hirsutismo; síndrome de ovários policísticos (SOP).
Para o tratamento da acne, **FERANE 35®** deve ser usado quando terapia tópica ou tratamentos com antibióticos sistêmicos não forem considerados adequados.
Embora o medicamento **FERANE 35®** também funcione como um contraceptivo oral, ele não deve ser utilizado exclusivamente em mulheres para contracepção, mas sim reservado apenas para mulheres que necessitem de tratamento para as condições andrógeno-dependentes descritas.
Recomenda-se ainda, que o tratamento seja retirado de 3 a 4 ciclos após a condição indicada ter sido resolvida e que o **FERANE 35®** não seja continuado unicamente para fornecer contracepção oral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de eficácia de 3 estudos pivotais com de acetato de ciproterona (2 mg) + etinilestradiol (0,035 mg) incluíram resultados de 1462 mulheres com sintomas de androgenização (como acne, seborreia e hirsutismo) durante um período de 23.549 ciclos de tratamento. Casos de acne facial apresentaram uma taxa de melhora/cura de 38% ou mais com acetato de ciproterona (2 mg) + etinilestradiol (0,035 mg) após 3 meses de tratamento. Ocorreu uma melhora contínua durante o período de tratamento, resultando em melhoria ou normalização dos sinais e sintomas, na maioria das pacientes após 9 meses. A avaliação após 12 ciclos de terapia demonstrou uma taxa de melhora/cura de 91% de melhora/cura com uma taxa de cura completa de 68%. Durante o ciclo 36, todos os casos de acne facial foram completamente curados.
Um perfil de eficácia similar foi observado nos casos de acne localizada na área das costas e do tórax. Novamente, 35% a 55% das pacientes apresentaram melhora ou cura dos sinais e sintomas após 3 meses de tratamento com acetato de ciproterona (2 mg) + etinilestradiol (0,035 mg). A melhoria das condições foi notada mesmo antes do término do tratamento, quando 83% a 100% dos pacientes apresentaram melhora/cura após 9 a 12 meses de terapia.
Os sintomas associados à androgenização (seborreia e hirsutismo) também apresentaram melhora ao longo dos 3 estudos clínicos. No ciclo 9, a melhora na oleosidade da pele foi notada em 61% a 87% das mulheres que usaram acetato de ciproterona (2 mg) + etinilestradiol (0,035 mg). Uma melhora significativa no hirsutismo ocorreu mais lentamente, entretanto a tendência de melhoria foi observada consistentemente durante o período de tratamento, sem sinais de estabilização. Após 36 ciclos de tratamento com acetato de ciproterona (2 mg) + etinilestradiol (0,035 mg), o hirsutismo na face, tórax e abdômen regrediram em 60%, 95% e 82% dos pacientes, respectivamente.
Uma dose diária de 1 mg de acetato de ciproterona foi considerada a dose para a inibição da ovulação. A supressão ovariana com 2 mg de acetato de ciproterona combinado com 0,035 mg de etinilestradiol (**FERANE 35®**) foi demostrada em dois estudos clínicos. Um grande estudo internacional de fase 3 com uso estendido de acetato de ciproterona (2 mg) + etinilestradiol (0,035 mg) até 36 meses em 1.165 pacientes com sinais clínicos de hiperandrogenização (resultando em 21.196 ciclos) revelou um índice de Pearl de 0,1. O índice de Pearl de um grande estudo clínico observacional foi de 0,37 com limite de confiança superior 95% de 0,65.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica:
A unidade pilossebácea, constituída pela glândula sebácea e pelo folículo piloso, é um componente da pele sensível à ação de andrógenos. Acne, seborreia e hirsutismo são condições clínicas resultantes de alterações neste órgão alvo que podem ser causadas pelo aumento da sensibilidade ou níveis elevados de andrógeno no plasma. Ambas as substâncias contidas em **FERANE 35®** influenciam, beneficamente, o estado hiperandrogênico: o acetato de ciproterona, um antagonista competitivo do receptor de andrógeno, apresenta efeito inibitório nas células alvo e produz diminuição da concentração de andrógeno no sangue através de um efeito antigonadotrópico. Este efeito antigonadotrópico é ampliado pelo etinilestradiol que regula o aumento e a síntese de globulinas de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) no plasma. Desse modo, reduz o andrógeno livre biologicamente presente na circulação sanguínea.

Um grande estudo de coorte prospectivo, de 3 braços demonstrou que a frequência de diagnóstico de TEV (Tromboembolismo Venoso) varia entre 8 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 4,4 por 10.000 mulheres por ano não usuárias de COCs e não grávidas. Essa faixa está entre 20 a 30 por 10.000 mulheres grávidas ou no pós-parto.
O tratamento com **FERANE 35®** leva, geralmente após 3 a 4 meses de terapia, à resolução das erupções da acne preexistente. A oleosidade excessiva da pele geralmente desaparece mais cedo. Em mulheres que exibem formas leves de hirsutismo e, em particular, nos casos de leve aumento de pelos faciais, os resultados apenas tornam-se aparentes após vários meses de tratamento.
O efeito contraceptivo de **FERANE 35®** baseia-se na interação de diversos fatores, sendo que os mais importantes são inibição da ovulação e alterações na secreção cervical. Além da ação contraceptiva, as combinações estrogênio/progestágeno 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.

Farmacocinética:

- acetato de ciproterona

Absorção:
O acetato de ciproterona, administrado por via oral, é rápida e completamente absorvido.
Os níveis séricos máximos de 15 ng/mL são alcançados em cerca de 1,6 h após administração de dose única. A biodisponibilidade é de cerca de 88%.

Distribuição:
O acetato de ciproterona liga-se quase que exclusivamente à albumina sérica. Cerca de 3,5 a 4,0% das concentrações séricas totais do acetato de ciproterona apresentam-se sob a forma livre. O aumento nos níveis de SHBG (globulinas de ligação aos hormônios sexuais) induzido pelo etinilestradiol não afeta a ligação do acetato de ciproterona à proteína sérica. O volume aparente de distribuição do acetato de ciproterona é de cerca de 986 ± 437 L.

Metabolismo:
O acetato de ciproterona é quase que completamente metabolizado. O metabólito principal no plasma foi identificado como 15-beta-OH-CPA, o qual é formado via enzima CYP3A4 do citocromo P450. A taxa de depuração a partir do soro é de cerca de 3,6 mL/min/kg.

Eliminação:
Os níveis séricos do acetato de ciproterona diminuem em duas fases, caracterizadas por meias-vidas de cerca de 0,8 horas e 2,3 – 3,3 dias. O acetato de ciproterona é parcialmente excretado na forma inalterada. Seus metabólitos são excretados pelas vias urinária e biliar na proporção de 1:2. A meia-vida de excreção dos metabólitos é de cerca de 1,8 dias.

Condições no estado de equilíbrio:
A farmacocinética do acetato de ciproterona não é influenciada pelos níveis de SHBG. Após ingestão diária, os níveis séricos do acetato de ciproterona aumentam cerca de 2,5 vezes, atingindo as condições do estado de equilíbrio durante a segunda metade de um ciclo de tratamento.

- etinilestradiol

Absorção:
O etinilestradiol, administrado por via oral, é rápida e completamente absorvido. Níveis séricos máximos de cerca de 71 pg/mL são alcançados em 1,6 horas. Durante a absorção e metabolismo de primeira passagem, o etinilestradiol é metabolizado extensivamente, resultando em biodisponibilidade oral média de aproximadamente 45%, com ampla variação interindividual de cerca de 20 a 65%.

Distribuição:
O etinilestradiol liga-se alta e inespecificamente à albumina sérica (aproximadamente 98%) e induz aumento das concentrações séricas de SHBG. Foi determinado o volume aparente de distribuição de cerca de 2,8 a 8,6 L/kg.

Metabolismo:
O etinilestradiol está sujeito à conjugação pré-sistêmica, tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado. É metabolizado principalmente por hidroxilação aromática, mas com formação de diversos metabólitos hidroxilados e metilados que estão presentes nas formas livre e conjugada com glicuronídios e sulfato. A taxa de depuração do etinilestradiol é de cerca de 2,3 a 7 mL/min/kg.

Eliminação:
Os níveis séricos de etinilestradiol diminuem em duas fases de disposição, caracterizadas por meias-vidas de cerca de 1 hora e 10 a 20 horas, respectivamente. O etinilestradiol não é eliminado na forma inalterada; seus metabólitos são eliminados com meia-vida de aproximadamente um dia. A proporção de excreção é de 4 (urina): 6 (bile).

Condições no estado de equilíbrio:
As condições no estado de equilíbrio são alcançadas durante a segunda metade de um ciclo de tratamento, quando os níveis séricos de etinilestradiol elevam-se em 60%, comparada com dose única.

Dados de segurança pré-clínica

- etinilestradiol

O perfil de toxicidade do etinilestradiol é bem conhecido. Não há dados de relevância pré-clínica, que forneçam informações adicionais de segurança, além daquelas mencionadas em outros itens desta bula.

- acetato de ciproterona

Toxicidade sistêmica
Dados pré-clínicos não demonstram risco específico para humanos, baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

Embriotoxicidade/teratogenicidade
Investigações sobre a embriotoxicidade, utilizando a associação das duas substâncias ativas, não mostraram sinais indicativos de efeitos teratogênicos, seguindo o tratamento durante a organogênese, antes do desenvolvimento dos órgãos genitais externos. A administração de doses elevadas de acetato de ciproterona durante a fase de diferenciação sexual, que é dependente de hormônios, promoveu sinais de feminilização em fetos masculinos. A observação do recém-nascido do sexo masculino, exposto ao acetato de ciproterona no útero, não mostrou quaisquer sinais de feminilização. Entretanto, a gravidez é uma contraindicação ao uso de **FERANE 35®**.

Genotoxicidade e carcinogenicidade
Reconhecidos testes de primeira linha para genotoxicidade apresentaram resultados negativos, quando conduzidos com acetato de ciproterona. No entanto, testes posteriores mostraram que o acetato de ciproterona foi capaz de produzir aductos com DNA (e um

aumento da atividade reparadora do DNA) em células hepáticas de ratos e macacos e também em hepatócitos humanos recém-isolados; o nível de aducto-DNA em células hepáticas de cães foi extremamente baixo.
Esta formação de aducto-DNA ocorreu em exposições sistêmicas que poderiam ser esperadas de ocorrer em regimes de dose recomendada de acetato de ciproterona. As consequências in vivo, do tratamento com acetato de ciproterona, foram o aumento da incidência de lesões hepáticas focais, possivelmente pré-neoplásicas, nas quais as enzimas celulares foram alteradas em ratas e um aumento da frequência de mutação em ratas transgênicas, portadoras de um gene bacteriano como alvo para mutações.
A experiência clínica e ensaios epidemiológicos bem conduzidos até o momento não apoiariam uma incidência aumentada de tumores hepáticos no homem. Investigações sobre a tumorigenicidade do acetato de ciproterona em roedores não revelaram qualquer sinal indicativo de potencial tumorigênico específico.
Entretanto, deve-se ter em mente que esteroides sexuais podem estimular o crescimento de certos tecidos e tumores dependentes de hormônio.
Em geral, os achados disponíveis não mostram qualquer objeção ao uso de **FERANE 35®** em humanos, se utilizado de acordo com as instruções para a indicação e na dose recomendada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Medicamentos contendo combinações de estrogênio/progestágeno não devem ser utilizados na presença das seguintes condições:
- presença ou histórico de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, (por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio) ou de acidente vascular cerebral;
- presença ou histórico de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (por exemplo, ataque isquêmico transitório, angina pectoris);
- um alto risco de trombose arterial ou venosa (veja item "Advertências e Precauções");
- histórico de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;
- diabetes mellitus com comprometimento vascular;
- hepatopatia grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;
- presença ou histórico de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- diagnóstico ou suspeita de neoplasias influenciadas por esteroides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas);
- sangramento vaginal não diagnosticado;
- uso concomitante com contraceptivo hormonal;
- suspeita ou diagnóstico de gravidez;
- lactação;
- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso de medicamentos contendo combinações de estrogênio/progestágeno, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.
Este medicamento é contraindicado para pacientes do sexo masculino.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.
Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.
Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

FERANE 35® é composto pelo progestágeno acetato de ciproterona e pelo estrogênio etinilestradiol e é administrado por 21 dias do ciclo mensal. Sua composição é similar a de um contraceptivo oral combinado (COC). A experiência clínica e epidemiológica com medicamentos contendo combinações de estrogênio/progestágeno, como no caso de **FERANE 35®**, baseia-se, predominantemente, nos contraceptivos orais combinados (COCs). Portanto, as advertências abaixo relacionadas ao uso de COC também se aplicam a **FERANE 35®**.

Advertências

Em caso de ocorrência de qualquer uma das condições ou fatores de risco mencionados a seguir, os benefícios da utilização de **FERANE 35®** devem ser avaliados frente aos possíveis riscos para cada paciente individualmente e discutidos com a mesma antes de optar pelo início de sua utilização. Em caso de agravamento, exacerbação ou aparecimento pela primeira vez de qualquer uma dessas condições ou fatores de risco, a paciente deve entrar em contato com seu médico. Nesses casos, a continuação do uso de **FERANE 35®** deve ficar a critério médico.

Distúrbios circulatórios

Estudos epidemiológicos sugerem associação entre a utilização de COCs e um aumento do risco de distúrbios tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, tais como infarto do miocárdio, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidentes vasculares cerebrais. A ocorrência destes eventos é rara.
O risco de ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) é mais elevado durante o primeiro ano de uso do contraceptivo hormonal. Este risco aumentado está presente após iniciar pela primeira vez o uso de COC ou ao reiniciar o uso (após um intervalo de 4 semanas ou mais sem uso de pílula) do mesmo COC ou de outro COC. Dados de um grande estudo coorte prospectivo, de 3 braços, sugerem que este risco aumentado está presente principalmente durante os 3 primeiros meses. Em geral, o risco de TEV em usuárias de contraceptivos orais 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 ou ser fatal (em 1 a 2% dos casos).
O tromboembolismo venoso (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. Não há consenso sobre a associação da ocorrência destes eventos e o uso 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 vermelhidão da pele da perna.

Sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir: início súbito e inexplicável de dispneia ou taquipneia; tosse de início abrupto que pode levar a hemoptise; dor torácica aguda que pode aumentar com a respiração profunda; ansiedade, tontura severa ou vertigem; taquicardia ou arritmia cardíaca. Alguns destes sintomas (por 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, disfasia ou dificuldade para 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; abdômen agudo.
Sintomas de infarto do miocárdio (IM) podem incluir: dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou estufamento no tórax, braço ou região sub-esternal; desconforto que se irradia para o dorso, 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 ou podem 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 fator de risco individual de maior gravidade. Este risco aumentado pode ser maior que o simples risco cumulativo de fatores. **FERANE 35®** não deve ser prescrito quando uma avaliação risco-benefício for 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/m^2);
- histórico familiar positivo (isto é, tromboembolismo venoso ou arterial detectado em um(a) irmão(ã) ou em um dos progenitores em idade relativamente jovem) – se houver suspeita ou conhecimento de predisposição hereditária, a usuária deverá 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 eletiva com pelo menos 4 semanas de antecedência - e não reiniciá-lo até que sejam decorridas duas semanas após o restabelecimento completo;
- 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;
- enxaqueca;
- valvopatia;
- fibrilação atrial.

Não há consenso quanto a possível influência de veias varicosas e de tromboflebite superficial no tromboembolismo venoso. Deve-se considerar o aumento do risco de tromboembolismo no puerpério (para informações sobre gravidez e lactação veja item "Gravidez e lactação"). O grupo de usuárias de **FERANE 35®** provavelmente inclui pacientes que podem ter um aumento inerente de risco cardiovascular tais como os associados à síndrome do ovário policístico.
Outras condições clínicas que também têm sido associadas aos eventos adversos circulatórios são: diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, doença inflamatória intestinal crônica (por exemplo, doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.
O aumento da frequência ou gravidade da 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 antifosfolipídios (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 (< 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 controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos efeitos concorrentes, por exemplo, da realização de citologia cervical e do comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira. Uma meta-análise 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 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, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal. Tumores malignos podem provocar risco para a vida da paciente ou podem ser fatais.

Outras condições

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar da mesma, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COCs. 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 COCs, 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 relatada 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 auditiva relacionada com a otosclerose. Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema. 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 colestática que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação, ou durante o uso prévio de esteroides sexuais, requer a descontinuação do uso de COCs.
Embora os COCs possam exercer efeito sobre a resistência periférica à insulina e na tolerância à glicose, não há qualquer 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 tem sido associado à doença de Crohn e à colite ulcerativa.
Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, sobretudo em usuárias com histórico de cloasma gravídico. Mulheres predispostas ao desenvolvimento de cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem usando COCs. Caso as pacientes que sofrem de hirsutismo tenham os sintomas desenvolvidos ou aumentados substancialmente, as causas (tumor produtor de andrógeno, defeito da enzima adrenal) devem ser esclarecidas através de diagnósticos diferenciais.
Este medicamento requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhada por controles periódicos da função hepática (bilirrubinas e transaminases) por causar hepatotoxicidade (tóxico para o fígado) aos 8, 15, 30 e 90 dias de tratamento.
Este medicamento não é aprovado para uso exclusivo como anticoncepcional.
Consultas/exames médicos
Antes de iniciar ou retomar o tratamento com **FERANE 35®**, são necessários anamnese e exame clínico completo, considerando os itens descritos em "Contraindicações" e "Advertências e Precauções", que deverão ser repetidos periodicamente durante a terapia com **FERANE 35®**. A avaliação médica periódica é igualmente importante porque as contraindicações (por exemplo, ataque isquêmico transitório, etc.) ou fatores de risco (por exemplo, histórico familiar de trombose arterial ou venosa) podem aparecer pela primeira vez durante a utilização **FERANE 35®**. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas nas condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada paciente, mas devem, em geral, incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.
As pacientes devem ser informadas que medicamentos do tipo de **FERANE 35®** não protegem contra infecções causadas pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.
Redução da eficácia
O efeito contraceptivo de **FERANE 35®** pode ser reduzido nos casos de esquecimento de tomada de drágeas (veja subitem "Drágeas esquecidas"), distúrbios gastrintestinais (veja subitem "Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais") ou tratamento concomitante com outros medicamentos (veja itens "Posologia e modo de usar" e "Interações medicamentosas").
Redução do controle do ciclo
Como ocorre com todos os medicamentos contendo combinações estrogênio/progestágeno, pode ocorrer sangramento irregular (gotejamento ou sangramento de escape), especialmente durante os primeiros meses de uso. Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular somente será significativa após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.
Se o sangramento irregular persistir ou ocorrer após ciclos anteriormente regulares, devem ser consideradas causas não-hormonais e, nestes casos, são indicados procedimentos diagnósticos apropriados para exclusão de neoplasia ou gestação. Estas medidas podem incluir a realização de curetagem.
É possível que em algumas usuárias não ocorra o sangramento por privação durante o intervalo de pausa. Se a paciente ingeriu as drágeas 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 ocorrer sangramento por privação em dois ciclos consecutivos, deve-se excluir a possibilidade de gestação antes de continuar a utilização do COC.
Gravidez e lactação
Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.
FERANE 35® não é indicado durante a gravidez.
Caso a usuária engravide durante o uso de **FERANE 35®**, deve-se descontinuar o seu uso (veja item "Dados de segurança pré-clínica").
A administração de **FERANE 35®** também é contraindicada durante a lactação. O acetato de ciproterona é excretado com o leite materno. Cerca de 0,2% da dose materna irá atingir o neonato através do leite, em uma proporção de cerca de 1 mcg/kg. Durante o período de lactação, 0,02% da dose materna diária de etinilestradiol poderia ser transferida ao neonato através do leite materno.
Alterações em exames laboratoriais
O uso de esteroides presentes em **FERANE 35®** pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepáticas, tiroidiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado normal.
Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas
Não foram conduzidos estudos e não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.
Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Efeitos de outros medicamentos em FERANE 35®
Podem ocorrer interações com fármacos indutores das enzimas microssomais o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais e causar sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia do contraceptivo oral. Pacientes sob tratamento com qualquer uma das substâncias acima citadas devem utilizar temporária e adicionalmente um método contraceptivo de barreira ou escolher um outro método contraceptivo. O método de barreira deve ser usado concomitantemente durante o período de administração concomitante da substância, assim como nos 28 dias posteriores à sua descontinuação. Se o período de utilização do método de barreira

estender-se além do final da cartela de **FERANE 35®**, a cartela seguinte deverá ser iniciada imediatamente após o término da cartela em uso, sem proceder ao intervalo de pausa habitual.
- Substâncias que aumentam a depuração de **FERANE 35®** (diminuição da eficácia de **FERANE 35®** por indução enzimática), por exemplo: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e possivelmente, também com oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João.
- Substâncias com efeitos variáveis na depuração de **FERANE 35®**, por exemplo: quando coadministrados com **FERANE 35®**, muitos inibidores de protease do HIV/HCV e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios ou progestágenos. Estas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos.

Efeitos de medicamentos contendo combinações estrogênio/progestágeno em outros medicamentos:
Medicamentos contendo combinações estrogênio/progestágeno, como a contida em **FERANE 35®**, podem afetar o metabolismo de alguns outros fármacos. Consequentemente, as concentrações plasmática e tecidual podem aumentar (por exemplo, ciclosporina) ou diminuir (por exemplo, lamotrigina). 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

FERANE 35® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da umidade.
FERANE 35® possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação.
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.
FERANE 35® apresenta-se como drágea circular biconvexa de cor salmão.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

FERANE 35® deve ser tomado regularmente, a fim de alcançar a eficácia terapêutica e o efeito contraceptivo. O uso de contracepção hormonal deve ser descontinuado antes do uso de **FERANE 35®**. O regime posológico de **FERANE 35®** é similar ao da maioria dos contraceptivos orais combinados. Portanto, as mesmas regras de administração devem ser seguidas. Contraceptivos orais combinados, quando usados corretamente, o índice de falha é de aproximadamente 1% ao ano.
A ingestão irregular pode levar a sangramentos intermenstruais, além de reduzir a eficácia terapêutica e o efeito contraceptivo de **FERANE 35®**.

Como tomar as drágeas
As drágeas devem ser ingeridas na ordem indicada na cartela, por 21 dias consecutivos, mantendo-se aproximadamente o mesmo horário e, se necessário, com pequena quantidade de líquido. Cada nova cartela é iniciada após um intervalo de pausa de 7 dias sem a ingestão de drágeas, durante o qual deve ocorrer sangramento por privação hormonal (em 2-3 dias após a ingestão da última drágea). Este sangramento pode não haver cessado antes do início de uma nova cartela.

Início do uso de FERANE 35®

- Quando nenhum outro contraceptivo hormonal foi utilizado no mês anterior:
No caso da paciente não ter utilizado contraceptivo hormonal no mês anterior, a ingestão deve ser iniciada no 1º dia do ciclo (1º dia de sangramento menstrual).

- Mudando de outro contraceptivo oral combinado, anel vaginal ou adesivo transdérmico (contraceptivo) para FERANE 35®:
A paciente deve começar o uso de **FERANE 35®** preferencialmente no dia posterior à ingestão do último comprimido ativo (último comprimido contendo hormônio) do contraceptivo usado anteriormente ou, no máximo, no dia seguinte ao último dia de pausa ou de tomada de comprimidos inativos (sem hormônio). Se estiver mudando de anel vaginal ou adesivo transdérmico, deve começar preferencialmente no dia da retirada do último anel ou adesivo do ciclo ou, no máximo, no dia previsto para a próxima aplicação.

- Mudando de um método contraceptivo contendo somente progestágeno (minipílula, injeção, implante) ou Sistema Intra-Uterino (SIU) com liberação de progestágeno para FERANE 35®:
A paciente poderá iniciar o uso de **FERANE 35®** 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. Em todos esses casos (uso anterior de minipílula, injeção, implante ou Sistema Intra-Uterino com liberação de progestágeno), recomenda-se usar adicionalmente um método de barreira nos 7 primeiros dias da ingestão de **FERANE 35®**.

- Após abortamento de primeiro trimestre:
Pode-se iniciar o uso de **FERANE 35®** imediatamente, sem necessidade de adotar medidas contraceptivas adicionais.

- Após parto ou abortamento no segundo trimestre:
Para amamentação, veja o item "Gravidez e lactação".
Após parto ou abortamento no segundo trimestre, a usuária deve ser aconselhada a iniciar o uso de **FERANE 35®** no período entre o 21º e o 28º dia após o procedimento. Se começar em período posterior, deve-se aconselhar o uso adicional de um método de barreira nos 7 dias iniciais de ingestão. Se já tiver ocorrido relação sexual, deve-se certificar de que a mulher não esteja grávida antes de iniciar o uso de **FERANE 35®** ou, então, aguardar a primeira menstruação.

Drágeas esquecidas
Se houver transcorrido **menos de 12 horas** do horário habitual de ingestão, a proteção contraceptiva não será reduzida. A usuária deve tomar imediatamente a drágea esquecida e continuar o restante da cartela no horário habitual.
Se houver transcorrido **mais de 12 horas**, a proteção contraceptiva pode estar reduzida neste ciclo. Neste caso, deve-se ter em mente duas regras básicas: 1) a ingestão das drágeas nunca deve ser interrompida por mais de 7 dias; 2) são necessários 7 dias de ingestão contínua das drágeas para conseguir supressão adequada do eixo hipotálamo- hipófise-ovário. Consequentemente, na prática diária, pode-se usar a seguinte orientação:

- Esquecimento na 1ª semana:
A usuária deve ingerir imediatamente a última drágea esquecida, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de duas drágeas. As drágeas restantes devem ser tomadas no horário habitual. Adicionalmente, deve-se adotar um método de barreira (por exemplo, preservativo) durante os 7 dias subsequentes. Se tiver ocorrido relação sexual nos 7 dias anteriores, deve-se considerar a possibilidade de gravidez. Quanto mais drágeas forem esquecidas e mais perto estiverem do intervalo normal sem tomada de drágeas (pausa), maior será o

risco de gravidez.
- **Esquecimento na 2ª semana**:
A usuária deve ingerir imediatamente a última drágea esquecida, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de duas drágeas e deve continuar tomando o restante da cartela no horário habitual. Se nos 7 dias precedentes à primeira drágea esquecida, todas as drágeas tiverem sido tomadas conforme as instruções, não é necessária qualquer medida contraceptiva adicional. Porém, se isto não tiver ocorrido, ou se mais do que uma drágea tiver sido esquecida, deve-se aconselhar a adoção de precauções adicionais (por exemplo, uso de preservativo) por 7 dias.
- **Esquecimento na 3ª semana**:
O risco de redução da eficácia é iminente pela proximidade do intervalo sem ingestão de drágeas (pausa). No entanto, ainda se pode minimizar a redução da proteção contraceptiva ajustando o esquema de ingestão das drágeas. Se nos 7 dias anteriores à primeira drágea esquecida a ingestão foi feita corretamente, a usuária poderá seguir qualquer uma das duas opções abaixo, sem precisar usar métodos contraceptivos adicionais. Se não for este o caso, ela deve seguir a primeira opção e usar medidas contraceptivas adicionais (por exemplo, uso de preservativo) durante os 7 dias seguintes.
1) Tomar a última drágea esquecida imediatamente, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de duas drágeas e continuar tomando as drágeas seguintes no horário habitual. A nova cartela deve ser iniciada assim que acabar a cartela atual, isto é, sem o intervalo de pausa habitual entre elas. É pouco provável que ocorra sangramento por privação até o final da segunda cartela, mas pode ocorrer gotejamento ou sangramento de escape durante os dias de ingestão das drágeas.
2) Suspender a ingestão das drágeas da cartela atual, fazer um intervalo de até 7 dias sem ingestão de drágeas (incluindo os dias em que se esqueceu de tomá-las) e, a seguir, iniciar uma nova cartela.
Se não ocorrer sangramento por privação no primeiro intervalo normal sem ingestão de drágea (pausa), deve-se considerar a possibilidade de gravidez.
Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais
No caso de distúrbios gastrintestinais graves, a absorção pode não ser completa e medidas contraceptivas adicionais devem ser tomadas.
Se ocorrerem vômitos dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de uma drágea, deve-se seguir o mesmo procedimento usado no item "Drágeas esquecidas". Se a usuária não quiser alterar seu esquema habitual de ingestão, deve retirar a(s) drágea (s) adicional (is) de outra cartela.
Duração do tratamento
O tempo para início da eficácia é de pelo menos 3 meses para acne, e os efeitos são mais pronunciados com maior duração do tratamento (no máximo após 12 meses de tratamento).
O tempo para início da eficácia para o tratamento do hirsutismo é mais longo quando comparado ao da acne (6-12 meses). A necessidade da continuação do tratamento deve ser avaliada periodicamente pelo médico.
O tempo para início da eficácia para síndrome dos ovários policísticos também é mais longo e depende da gravidade dos sintomas. O tratamento deve ser realizado por vários meses e a necessidade da continuação do tratamento deve ser avaliada pelo médico.
Caso o uso de **FERANE 35®** seja reiniciado (após 4 semanas ou mais de intervalo sem pílula) deve-se considerar risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) (ver "Advertências e Precauções").
FERANE 35® não deve ser utilizado exclusivamente como contraceptivo.
Informações adicionais para populações especiais
- Crianças e adolescentes
FERANE 35® é indicado apenas para uso após a menarca.
- Pacientes idosas
Não aplicável. **FERANE 35®** não é indicado para uso após a menopausa.
- Pacientes com insuficiência hepática
FERANE 35® é contraindicado em mulheres com doença hepática grave enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal. Veja item "Contraindicações".
- Pacientes com insuficiência renal
FERANE 35® não foi estudado especificamente em pacientes com insuficiência renal. Dados disponíveis não sugerem alteração no tratamento desta população de pacientes.
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Foram observadas as seguintes reações adversas em usuárias de **COCs**, sem que a exata relação de causalidade tenha sido estabelecida*:

Classificação por sistema corpóreo	Frequente (≥ 1/100)	Pouco frequente (≥ 1/1.000 e <1/100)	Raro (< 1/1.000)
Distúrbios nos olhos			intolerância a lentes de contato
Distúrbios gastrintestinais	náuseas, dor abdominal	vômitos, diarreia	
Distúrbios no sistema imunológico			hipersensibilidade
Investigações	aumento de peso corporal		diminuição de peso corporal
Distúrbios metabólicos e nutricionais		retenção hídrica	

Distúrbios no sistema nervoso	**cefaleia**	**enxaqueca**	
Distúrbios psiquiátricos	**estados depressivos, alterações de humor**	**diminuição da libido**	**aumento da libido**
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	**dor e hipersensibilidade dolorosa nas mamas**	**hipertrofia mamária**	**secreção vaginal, secreção mamasária**
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos		**erupção cutânea, urticária**	**eritema nodoso, eritema multiforme**
Distúrbios vasculares			**tromboembolismo**

*Foi utilizado o termo MedDRA (versão 12.0) mais apropriado para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.
As seguintes reações adversas graves, que estão descritas no item "Advertências e precauções" foram reportadas em mulheres que utilizam COCs:
- distúrbios tromboembólicos venosos;
- distúrbios tromboembólicos arteriais;
- acidentes vasculares cerebrais;
- hipertensão;
- hipertrigliceridemia;
- alterações na tolerância à glicose ou efeitos sobre a resistência periférica a insulina;
- tumores hepáticos (benignos e malignos);
- distúrbios das funções hepáticas;
- cloasma;
- em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar sintomas de angioedema;
- ocorrência ou piora de condições para as quais a associação com o uso de COC não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico urêmica, corea de Sydenham, herpes gestacional, perda auditiva relacionada a otosclerose, doença de Crohn, colite ulcerativa, câncer cervical.

A frequência de diagnóstico de câncer de mama é ligeiramente maior em usuárias de contraceptivos orais. Como o câncer de mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o aumento do risco é pequeno em relação ao risco geral de câncer de mama. A causalidade com uso de COC é desconhecida. Para mais informações veja os itens "Contraindicações" e "Advertências e precauções".
Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
Não há relatos de efeitos deletérios graves decorrentes da superdose. Os sintomas que podem ocorrer nestes casos 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.

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.7794.0007
Farm. Resp.: Humberto Ferreira Vieira - CRF/GO: 5204

MABRA Farmacêutica Ltda.
Rod. BR - 153 Km 5,5 - Bloco A
Jardim Guanabara - CEP: 74675-090
Goiânia - GO
CNPJ: 09.545.589/0001-88
Indústria Brasileira

CAC: 0800 707 1212

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

NÚMERO DO LOTE, DATA DE FABRICAÇÃO E PRAZO DE VALIDADE: VIDE CARTUCHO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/08/2014.

Histórico da Alteração de Bula

Número do expediente	Nome do Assunto	Data da Notificação/ Petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados	Apresentações relacionadas
0467674/14-2	Inclusão Inicial de Texto de Bula– RDC 60/12	12/06/2014	12/06/2014	Adequação à RDC 47/2009	Drágea
0678943/14-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/08/2014	18/08/2014	Dizeres legais	Drágea
NA	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2014	NA	- Identificação do medicamento - Contraindicação - Advertências e precauções - Interações Medicamentosas - Reações Adversas	Drágea