



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

LIVANEL[®]

(etonogestrel + etinilestradiol)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Anel vaginal



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LIVANEL[®]
etonogestrel + etinilestradiol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

LIVANEL[®] (etonogestrel + etinilestradiol) anel vaginal de 11,0 mg + 3,474 mg: embalagem com 1 anel vaginal.

USO VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada anel vaginal de LIVANEL[®] 11,0 mg + 3,474 mg contém:

etonogestrel 11,0 mg

etinilestradiol 3,474 mg

Excipientes: copolímero de etileno acetato de vinila e poliuretano termoplástico alifático.

Cada anel libera 0,120 mg de etonogestrel + 0,015 mg de etinilestradiol diariamente, durante 3 semanas.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

LIVANEL[®] (etonogestrel + etinilestradiol) é indicado para anticoncepção.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resultados de eficácia

Foram realizados estudos clínicos internacionais em mulheres com idades entre 18 e 40 anos. Nesses estudos, o índice geral de Pearl para LIVANEL[®] (etonogestrel + etinilestradiol) atingiu 0,96 (IC95%: 0,64 – 1,39) e 0,64 (IC95%: 0,35 – 1,07) para a análise da população com intenção de tratar (ITT) e pelo protocolo (PP), respectivamente.

Esses valores foram semelhantes aos índices de Pearl obtidos nos estudos comparativos de AHCO (anticoncepcionais hormonais combinados orais) contendo 0,150/0,030 mg de levonorgestrel/etinilestradiol (LNG/EE) e AHCO contendo 3/0,030 mg de drospirenona/etinilestradiol (DRSP/EE).

Os anticoncepcionais combinados administrados por via oral, além da proteção contra a gestação, apresentam várias propriedades positivas as quais, juntamente com as propriedades negativas, (ver itens “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”) podem ser úteis na decisão sobre a escolha do método de planejamento familiar. O ciclo é mais regular, a menstruação frequentemente menos dolorosa e o sangramento em menor quantidade. Este último pode resultar em uma redução na ocorrência de deficiência de ferro. Há, ainda, evidência de diminuição do risco de câncer do endométrio e ovário. Além disso, foi demonstrado que o anticoncepcional oral de maior concentração hormonal (0,05 mg EE) reduz a incidência de cistos de ovário, doenças inflamatórias pélvicas, doença benigna de mama e gestação ectópica. Não foi confirmado se esses benefícios também se aplicam aos anticoncepcionais de doses mais baixas.¹

Referências bibliográficas:

1. Roumen *et al.* Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinylestradiol. *Human Reproduction* v. 16, n.º 3, p. 469-475, 2001.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anel vaginal com progestagênio e estrogênio, código ATC: G02BB01.

LIVANEL[®] contém etonogestrel e etinilestradiol. O etonogestrel é um progestagênio derivado da 19-nortestosterona e liga-se com alta afinidade aos receptores de progesterona nos órgãos-alvo. O etinilestradiol é um estrogênio amplamente utilizado em produtos anticoncepcionais. O efeito anticoncepcional de LIVANEL[®] é baseado em vários mecanismos, sendo o mais importante deles a inibição da ovulação.

Padrão de sangramento

As características de sangramento de LIVANEL[®] foram comparadas às de um AHCO contendo 0,150/0,030 mg LNG/EE em mais de 1.000 mulheres durante um ano. Os resultados desse estudo mostraram que a incidência de sangramento inesperado ou spotting foi significativamente mais baixa nas usuárias de LIVANEL[®] em comparação com às usuárias de AHCO. Além disso, a incidência de sangramento restrito exclusivamente ao período livre de hormônio foi significativamente mais elevada nas usuárias de LIVANEL[®].

Efeitos sobre a densidade mineral óssea

Os efeitos de LIVANEL[®] (n = 76) sobre a densidade mineral óssea (DMO) foram estudados em comparação com um dispositivo intrauterino não-hormonal (DIU) (n = 31) em mulheres por um período de 2 anos. Não foram observados efeitos adversos sobre a massa óssea.

Propriedades farmacocinéticas

etonogestrel

Absorção: o etonogestrel liberado por LIVANEL[®] é rapidamente absorvido pela mucosa vaginal.

Concentrações séricas máximas de aproximadamente 1700 pg/mL de etonogestrel são atingidas cerca de uma semana após a inserção e apresentam pequenas flutuações decaindo vagarosamente até aproximadamente 1.600 pg/mL após 1 semana, 1.500 pg/mL após 2 semanas e 1400 pg/mL após 3 semanas de uso. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 100%, maior do que após a administração oral. Foram medidas as concentrações de etonogestrel cervicais e intrauterinos em um número pequeno de mulheres que estavam utilizando LIVANEL[®] ou um anticoncepcional oral contendo 0,150 mg de desogestrel e 0,020 mg de etinilestradiol. As concentrações observadas foram comparáveis.

Distribuição: o etonogestrel liga-se à albumina sérica e à globulina transportadora de hormônio sexual (SHBG). O volume de distribuição aparente do etonogestrel é de 2,3 L/kg.

Metabolismo: o etonogestrel é metabolizado pelas vias conhecidas de metabolismo de esteroides. A depuração aparente do soro é de cerca de 3,5 L/h. Não foi encontrada interação direta com a administração concomitante de etinilestradiol.

Eliminação: as concentrações séricas de etonogestrel diminuem em duas fases. A fase final de eliminação caracteriza-se por uma meia-vida de, aproximadamente, 29 horas. O etonogestrel e seus metabólitos são excretados em uma razão urinária/biliar de cerca de 1,7:1. A meia-vida da excreção do metabólito é de cerca de 6 dias.

etinilestradiol

Absorção: o etinilestradiol liberado por LIVANEL[®] é rapidamente absorvido pela mucosa vaginal.

Concentrações séricas máximas de aproximadamente 35 pg/mL são atingidas cerca de três dias após a inserção e diminuem para 19 pg/mL após 1 semana, 18 pg/mL após 2 semanas e 18 pg/mL após 3 semanas de uso. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 56%, comparável à administração oral de etinilestradiol. Foram medidas as concentrações de etinilestradiol cervicais e intrauterinos em um número pequeno de mulheres que estava utilizando LIVANEL[®] ou um anticoncepcional oral contendo 0,150 mg de desogestrel e 0,020 mg de etinilestradiol. As concentrações observadas foram comparáveis.

As concentrações séricas de etinilestradiol foram medidas em um estudo randomizado e comparativo entre LIVANEL[®] (liberação vaginal diária de EE de 0,015 mg), um adesivo transdérmico (norelgestromina/EE; liberação diária de EE de 0,020 mg) e um AHCO (levonorgestrel/EE; liberação diária de EE de 0,030 mg) durante um ciclo, em mulheres saudáveis. A exposição sistêmica mensal de etinilestradiol (AUC₀-infinito) do LIVANEL[®] foi estatística e significativamente mais baixa do que o adesivo e o AHCO, que foram, respectivamente, de 10,9; 37,4 e 22,5 ng.h/mL.

Distribuição: o etinilestradiol se liga alta, mas não especificamente, à albumina sérica. Foi determinado um volume de distribuição aparente de 15 L/kg.

Metabolismo: o etinilestradiol é metabolizado principalmente por hidroxilação aromática, mas é formada uma ampla variedade de metabólitos hidroxilados e metilados, presentes como metabólitos livres e conjugados com sulfatos e glicuronídeos. A depuração aparente é de cerca de 35 L/h.

Eliminação: as concentrações séricas de etinilestradiol diminuem em duas fases. A fase final de eliminação caracteriza-se por uma ampla variação individual da meia-vida, resultando em uma meia-vida média de, aproximadamente, 34 horas. Não há excreção de etinilestradiol inalterado. Os metabólitos do etinilestradiol são excretados a uma razão urinária/biliar de 1,3:1. A meia-vida de eliminação dos metabólitos é de cerca de 1,5 dia.

Populações especiais

População pediátrica: a farmacocinética de LIVANEL[®] em adolescentes saudáveis pós-menarca com idade inferior a 18 anos não foi estudada.

Efeito de insuficiência renal: não foram realizados estudos para avaliar o efeito da doença renal na farmacocinética de LIVANEL[®].

Efeito de insuficiência hepática: não foram realizados estudos para avaliar o efeito da doença hepática na farmacocinética de LIVANEL[®]. Entretanto, hormônios esteroides podem não ser suficientemente metabolizados nas mulheres com insuficiência hepática.

Grupos étnicos: nenhum estudo formal foi realizado para avaliar a farmacocinética em grupos étnicos.

Dados de segurança pré-clínicos

Com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para reprodução, os dados não-clínicos com etonogestrel e etinilestradiol não revelam qualquer risco especial para seres humanos, além daqueles já conhecidos. Entretanto, deve-se lembrar que os esteróides sexuais podem promover o crescimento de determinados tecidos e tumores dependentes de hormônios.

4. CONTRAINDICAÇÕES

LIVANEL® não deve ser utilizado na presença de quaisquer das condições mencionadas a seguir. Caso ocorram pela primeira vez durante o uso de LIVANEL®, o anel deve ser retirado imediatamente.

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

- Presença ou antecedentes de trombose venosa, com ou sem embolia pulmonar.
- Presença ou antecedentes de trombose arterial (por exemplo, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio) ou condições prodrômicas de trombose (por exemplo, angina pectoris ou ataque isquêmico transitório).
- Predisposição conhecida para trombose venosa ou arterial, com ou sem envolvimento hereditário, tal como resistência à proteína C ativada (PCA), deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, hiperhomocisteinemia e anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico).
- Cirurgia de grande porte com imobilização prolongada (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- Antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
- *Diabetes mellitus* com comprometimento vascular.
- A presença de um fator de risco grave ou de múltiplos fatores para trombose venosa ou arterial também pode constituir contraindicação (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- Pancreatite ou antecedentes de pancreatite, se associada com hipertrigliceridemia grave.
- Presença ou antecedentes de hepatopatias graves desde que os valores da função hepática não tenham retornado ao normal.
- Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos).
- Condições malignas suspeitas ou conhecidas dos órgãos genitais ou mamas, se influenciadas por esteróides sexuais.
- Sangramento vaginal não diagnosticado.
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a quaisquer dos excipientes de LIVANEL®.

LIVANEL® é contraindicado para uso com o regime combinado de tratamento para o vírus da hepatite C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir (veja item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – 3. Hepatite C”).

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou que suspeitam que possam estar

(ver também item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

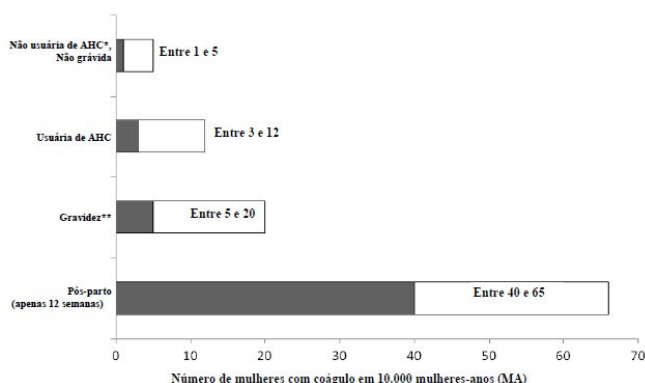
Se quaisquer das condições/ fatores de risco mencionados a seguir estiverem presentes, os benefícios do uso de LIVANEL® devem ser individualmente analisados para cada mulher contra os possíveis riscos, e devem ser discutidos com ela antes de decidir começar a usá-lo. Em caso de agravamento, exacerbação ou aparecimento de qualquer uma dessas condições ou fatores de risco, a mulher deve contatar o seu médico. O médico deve, então, decidir se LIVANEL® deve ser descontinuado.

1. Distúrbios circulatórios

- O uso de anticoncepcionais hormonais combinados (AHCs) tem sido associado com a ocorrência de trombose venosa (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) e trombose arterial (infarto do miocárdio e derrame) e complicações associadas, às vezes com consequências fatais. LIVANEL® deve ser descontinuado caso ocorra algum evento de tromboembolia venosa (TEV) ou de trombose arterial.

- O uso de AHCs implica em um aumento do risco de tromboembolia venosa (TEV) em relação a mulheres que não usam AHC. O risco é mais elevado no primeiro ano de uso em mulher que nunca utilizou AHC. Dados de um grande estudo de coorte prospectivo de segurança de vários anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCos) sugerem que este aumento de risco, comparados com as das não-usuárias de AHCos, é maior durante os 6 primeiros meses de uso e está presente após o início ou reinício (após 4 semanas ou superior ao intervalo sem comprimidos) de um mesmo ou diferente AHCos. Esse aumento de risco é menor do que aquele de TEV associado à gravidez, que é estimado em 5 a 20 casos por 10.000 mulheres-anos (MA). O TEV é fatal em 1 a 2 % dos casos.

- A figura a seguir mostra o risco de desenvolvimento de uma TEV em mulheres que não estão grávidas e não usam AHCs, em mulheres que usam AHCs, em mulheres grávidas e em mulheres em período pós-parto. Para colocar o risco de desenvolvimento de TEV em perspectiva: se 10.000 mulheres que não estão grávidas e que não usam AHCs forem acompanhadas por um ano, entre 1 e 5 dessas mulheres irão desenvolver TEV. Probabilidade de desenvolver uma TEV



*AHC = anticoncepcional hormonal combinado

**Dados de gravidez baseado na duração real da gravidez em estudos de referência. Baseado em uma suposição modelo que a duração da gravidez é nove meses, a razão é de sete para 27 por 10.000 mulheres-anos.

- Em estudos solicitados ou patrocinados pelas agências reguladoras, usuárias de LIVANEL[®] tiveram um risco de TEV semelhante às usuárias de AHCO (ver tabela a seguir para Taxas de Risco ajustadas). Em um grande estudo observacional prospectivo, o *Transatlantic Active Surveillance on Cardiovascular Safety* (TASC) de LIVANEL[®], investigou o risco de TEV em novas usuárias, nas que trocaram e nas que reiniciaram o uso de LIVANEL[®] e para AHCO em uma população que é representativa das usuárias da rotina clínica. As mulheres foram acompanhadas por 24 a 48 meses. Os resultados mostraram um risco semelhante de TEV entre usuárias de LIVANEL[®] (incidência de TEV de 8,3 por 10.000 MA) e mulheres que usam AHCOs (incidência de TEV de 9,2 por 10.000 MA). Para mulheres usando AHCOs, excluindo desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) e drospirenona (DRSP), a incidência de TEV foi de 8,5 por 10.000 MA.
- Um estudo de coorte retrospectivo usando dados de 4 planos de saúde dos EUA ("*FDA-funded study*") mostrou uma incidência de TEV para novas usuárias de LIVANEL[®] de 11,4 eventos por 10.000 MA e para novas usuárias de um AHCO contendo levonorgestrel (LNG) de 9,2 eventos por 10.000 MA para usuárias de outros AHCOs (incluindo AHCOs de baixa dose contendo os seguintes progestagênicos: norgestimato, noretindrona ou levonorgestrel) disponíveis durante o estudo, de 8,2 eventos por 10.000 MA.

Estimativas (Taxa de Risco) do risco de tromboembolia venosa em usuárias de LIVANEL[®] comparada às usuárias de anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCOs)

| Estudo Epidemiológico (autor, ano de publicação) População estudada | Produto(s) comparador(es) | Taxas de Risco (TR) (IC95%) |
|--|---|---------------------------------------|
| TASC (Dinger, 2012) Iniciantes, incluindo novas usuárias, mulheres que trocaram de AHCO e reiniciantes | Todos AHCOs disponíveis durante o curso do estudo* | TR [†] : 0,8 (0,5–1,5) |
| | AHCOs disponíveis, excluindo os anticoncepcionais orais contendo DSG, GSD, DRSP | TR [†] : 0,9 (0,4-2,0) |
| Estudo " <i>FDA-funded study</i> " (Sidney, 2011) Primeiro uso de um anticoncepcional hormonal combinado (AHC) durante o período de estudo | AHCOs disponíveis durante o curso do estudo [§] | TR [¶] : 1,09 (0,55-2,16) |
| | LNG/0,03 mg etinilestradiol | TR [¶] : 0,96 (0,47-1,95) |

* Inclui AHCOs de doses baixas contendo os seguintes progestagênicos: acetato de clomardinona, acetato de ciproterona, desogestrel, dienogeste, drospirenona, diacetato etinodiol, gestodeno, levonorgestrel, noretindrona, norgestimato ou norgestrel.

† Ajustado por idade, Índice de Massa Corporal (IMC), duração de uso, histórico de TEV.

§ Inclui AHCOs de doses baixas contendo os seguintes progestagênicos: norgestimato, nortindrona ou levonorgestrel

¶ Ajustado por idade, local, ano de entrada no estudo.

- Há relatos extremamente raros da ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos de usuárias de AHC como, por exemplo, veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas.
- Sintomas de trombose arterial ou venosa podem incluir: dor e/ou edema unilateral e não habitual na perna; dor torácica intensa e repentina, com ou sem irradiação para o braço esquerdo; dispneia repentina; início repentino de tosse; qualquer cefaleia não habitual, intensa e prolongada; perda repentina parcial ou total da visão; proptose; diplopia; papiledema; lesões vasculares retinianas; distúrbios na fala ou afasia; vertigem; colapso, com ou sem convulsão focal; fraqueza ou entorpecimento bastante acentuado afetando, repentinamente, um dos lados ou uma parte do corpo; distúrbios motores; abdome “agudo”.
- O risco de tromboembolia venosa aumenta com:
 - Aumento da idade;
 - Antecedentes familiares positivos (ex., tromboembolia venosa em irmãos ou pais em idade relativamente precoce). Caso haja suspeita de predisposição hereditária, a mulher deve consultar um especialista antes de decidir pelo uso de um método anticoncepcivo hormonal;
 - Imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer cirurgia nas pernas ou traumatismo importante. Nessas condições, é recomendável interromper o uso (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos quatro semanas antes) e não reintroduzir o tratamento até duas semanas após completa deambulação (ver também item “4. CONTRAINDICAÇÕES”);
 - Obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m²);
 - Possivelmente, também, tromboflebite superficial e veias varicosas.Não há consenso a respeito do possível papel dessas condições na etiologia da trombose venosa.
- O risco de complicações tromboembólicas arteriais aumenta com:
 - Aumento da idade;
 - Tabagismo (com tabagismo intenso e aumento da idade, o risco aumenta mais, especialmente em mulheres com mais de 35 anos de idade);
 - Dislipoproteinemia;
 - Obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m²);
 - Hipertensão;
 - Enxaqueca;
 - Doença cardíaca valvular;
 - Fibrilação arterial;
 - Antecedentes familiares positivos (trombose arterial em irmãos ou pais em idade relativamente precoce). Caso haja suspeita de predisposição hereditária, a mulher deve consultar um especialista antes de decidir pelo uso de um método anticoncepcivo hormonal.
- Fatores bioquímicos que podem indicar predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial incluem resistência à proteína C ativada (PCA), hiper-homocisteinemia, deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico).
- Outras condições clínicas que foram associadas com eventos adversos circulatórios incluem *diabetes mellitus*, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, doença intestinal inflamatória crônica (ex. doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.

- O aumento do risco de tromboembolia no puerpério deve ser considerado (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES” e, para informações referentes à gravidez ou lactação, ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – “Gravidez” e “Lactação”).
- Caso o paciente de LIVANEL[®] desenvolva novos episódios de dor de cabeça recorrentes, persistentes ou severos, é indicada a avaliação da causa e, se necessário, a descontinuação de LIVANEL[®]. Um aumento na frequência ou intensidade de enxaqueca durante o uso de anticoncepcionais hormonais (que pode ser considerado prodrômico de evento cerebrovascular) pode ser uma razão para a descontinuação imediata de anticoncepcionais hormonais.
- Mulheres usando anticoncepcionais hormonais combinados (AHCs) devem ser orientadas a procurar seu médico no caso de possível sintomas de trombose. No caso de suspeita ou trombose confirmada, o uso de AHC deve ser descontinuado. Devido à teratogenicidade da terapia anticoagulante (cumarínicos), o anticoncepcional adequado deve ser iniciado.

2. Tumores

- O fator de risco mais importante para o câncer do colo do útero é a infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV). Estudos epidemiológicos mostraram que o uso prolongado de AHCO contribui para esse aumento de risco. Entretanto, ainda existem controvérsias sobre até que ponto esses achados podem ser atribuídos a fatores confundidores, como o exame mais frequente do colo do útero, diferenças no comportamento sexual incluindo o uso de anticoncepcionais de barreira, ou a uma associação causal. Não se sabe se esse efeito está relacionado ao uso de LIVANEL[®].
- A meta-análise de 54 estudos epidemiológicos mostrou que há um discreto aumento do risco relativo (RR = 1,24) de câncer de mama em mulheres que estão utilizando anticoncepcionais orais. O aumento do risco desaparece gradativamente durante o curso de 10 anos após cessar o uso do anticoncepcional oral. Considerando que o câncer de mama é raro em mulheres abaixo de 40 anos de idade, o aumento no número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de AHCO é pequeno em relação ao risco de câncer de mama durante toda a vida. O câncer de mama diagnosticado em usuárias de anticoncepcionais tende a ser clinicamente menos avançado do que o diagnosticado nas que nunca os utilizaram.
- Em um outro estudo epidemiológico de 1,8 milhões de mulheres dinamarquesas, seguido em média por 10,9 anos, o RR reportado de câncer de mama entre usuárias de AHCO aumentou com um maior tempo de uso em comparação com mulheres que nunca usaram AHCO (RR geral = 1,19; RR variou de 1,17 para uso por 1 a 5 anos até 1,46 após mais de 10 anos de uso). A diferença de risco absoluto relatada (número de casos de câncer de mama entre não-usuárias comparado com usuárias atuais e recentes de AHCO) foi pequena: 13 por 100.000 mulheres-ano.
- Estudos epidemiológicos não fornecem evidências de causa. O padrão de aumento de risco observado pode ser devido a um diagnóstico mais precoce de câncer de mama em usuárias de AHCO, aos efeitos biológicos destes ou à uma combinação de ambos.
- Foram relatados em usuárias de AHCO, em raros casos, tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos. O uso de LIVANEL[®] é contraindicado em mulheres que tenham tumores de hepático benignos ou malignos (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”). Adenomas hepáticos estão associados ao uso de AHC. Uma estimativa do risco atribuído à 3.3 casos por 100.000 usuárias de AHC. Em casos isolados, esses tumores ocasionaram o aparecimento de hemorragia intra-abdominal, que colocou a vida

da mulher em risco. Por isso, deve-se considerar a presença de tumor hepático no diagnóstico diferencial de usuárias de LIVANEL[®] que apresentam dor intensa na parte superior do abdome, aumento do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal.

3. Reações de hipersensibilidade

- Reações de hipersensibilidade de angioedema e anafiláticas foram reportadas durante o uso de LIVANEL[®]. Caso haja suspeita de angiodema e/ou anafilaxia, LIVANEL[®] deve ser descontinuado e tratamento apropriado deve ser administrado.

4. Hepatite C

- Durante estudos clínicos com alguns regimes de combinação de HCV, foram observadas elevações da ALT em mulheres usando medicamentos contendo etinilestradiol (ver item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”). Por exemplo, o regime combinado de tratamento para HCV ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir com ou sem dasabuvir, elevações da ALT maiores que 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) foi significativamente mais frequente em mulheres utilizando medicamentos contendo etinilestradiol tais como os AHCos. LIVANEL[®] deve ser descontinuado antes do início da terapia com o regime combinado dos medicamentos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir (veja itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”). LIVANEL[®] pode ser reiniciado aproximadamente 2 semanas após o término do tratamento com o regime combinado de medicamentos.

5. Outras condições

- Mulheres com diagnóstico de hipertrigliceridemia ou com antecedentes familiares, podem estar sob aumento de risco de pancreatite quando em uso de anticoncepcionais hormonais.
- Os estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido
- Embora tenham sido relatados pequenos aumentos na pressão arterial em muitas mulheres utilizando anticoncepcionais hormonais, são raros os aumentos clinicamente relevantes. Não foi estabelecida uma relação definitiva entre o uso de anticoncepcionais hormonais e a hipertensão clínica. Entretanto, se uma hipertensão clinicamente sustentada se desenvolver durante o uso de LIVANEL[®], então, é prudente o médico suspender o uso do anel e tratar a hipertensão. Quando o médico considerar apropriado, o uso de LIVANEL[®] pode ser restabelecido quando os valores normais de pressão puderem ser alcançados com tratamento anti-hipertensivo.
- A ocorrência ou a deterioração das condições mencionadas a seguir foram relatadas tanto durante a gravidez quanto durante o uso de anticoncepcionais hormonais, mas a evidência de uma associação com o uso dos anticoncepcionais não foi 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 de audição relacionada à otosclerose.
- Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem necessitar da descontinuação do uso de LIVANEL[®] até que os valores das provas de função hepática retornem ao normal e a causalidade com o uso de AHC tenha sido excluída. Se houver recorrência de icterícia colestática e/ou prurido relacionado à colestase, ocorridos previamente durante a gravidez ou durante a utilização anterior de esteroides sexuais, o uso de

LIVANEL[®] deve ser suspenso.

- Embora os estrogênios e progestagênios possam apresentar um efeito sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glicose, não há evidências de que seja necessário alterar o esquema terapêutico em pacientes diabéticas utilizando anticoncepção hormonal. Entretanto, estas devem ser cuidadosamente monitoradas, especialmente durante os primeiros meses de uso de LIVANEL[®].
- Foram relatadas piora da doença de Crohn e colite ulcerativa em associação ao uso de anticoncepcionais hormonais.
- Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com história de cloasma na gravidez. As mulheres com tendência a apresentar cloasma devem evitar exposição solar ou à radiação ultravioleta durante o tratamento com LIVANEL[®].
- Caso a mulher apresente quaisquer condições a seguir, pode ocorrer a inserção incorreta de LIVANEL[®] ou ele pode ser expulso da vagina: prolapso do colo uterino, cistocele e/ou retocele, constipação grave ou crônica. Muito raramente, foi relatado que LIVANEL[®] foi inserido inadvertidamente na uretra e, possivelmente, penetrou na bexiga, requerendo remoção cistoscópica. A procura pelo anel na bexiga urinária deve ser realizada em usuárias de LIVANEL[®] que apresentam sintomas urinários persistentes e que não conseguem localizar o anel. Portanto, o posicionamento incorreto deve ser considerado no diagnóstico diferencial em caso de sintomas de cistite.
- Ocasionalmente, as pacientes podem apresentar vaginite durante o uso de LIVANEL[®]. Não há indicações de que a eficácia de LIVANEL[®] seja afetada pelo tratamento de vaginite, nem que o uso de LIVANEL[®] afete o tratamento desta (ver item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).
- Muito raramente, foi relatado que o anel aderiu ao tecido vaginal, exigindo a sua retirada por um profissional de saúde. Em alguns casos nos quais o tecido cresceu sobre o anel, a remoção de LIVANEL[®] foi possível através do corte do anel, sem a incisão do tecido vaginal sobrejacente.

Exame clínico/consultas médicas

Antes de iniciar ou reiniciar o uso de LIVANEL[®], a mulher deve ser submetida a uma completa anamnese (incluindo antecedentes familiares) e deve ser excluída a possibilidade de gravidez. A pressão sanguínea e exames clínicos devem ser considerados, com base nas contra-indicações (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”) e advertências (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). A mulher deve ser orientada a ler cuidadosamente a bula do produto e a seguir corretamente as instruções de uso. A frequência e natureza das consultas médicas posteriores devem ser baseadas na prática clínica estabelecida e adaptadas a cada mulher. As pacientes devem ser informadas de que LIVANEL[®] não protege contra infecções por HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Redução da eficácia

A eficácia de LIVANEL[®] pode ser reduzida caso não sejam seguidas as recomendações desta bula ou se houver uso concomitante com outros medicamentos que diminuem a concentração plasmática de etonogestrel (ver itens “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Desvios do esquema recomendado” e “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Controle reduzido do ciclo

Durante o uso de LIVANEL[®], pode ocorrer sangramento irregular (spotting ou sangramento inesperado), especialmente durante os primeiros três meses de uso. Se ocorrerem sangramentos irregulares após ciclos regulares

anteriores e LIVANEL® tiver sido utilizado de acordo com o esquema recomendado, devem ser consideradas causas não hormonais e tomadas medidas diagnósticas adequadas para excluir a presença de doenças malignas ou gravidez. Essas medidas podem incluir curetagem. Caso sejam excluídas a patologia e a gravidez, as irregularidades no sangramento irão se resolver ao longo do tempo ou com a mudança para AHC diferente. Os padrões de sangramento foram avaliados em três estudos clínicos de grande porte. No estudo *North American* (Estados Unidos e Canadá, N = 1.177), a porcentagem de mulheres que apresentou sangramento inesperado/spotting variou de 7,2% a 11,7% durante os ciclos 1-13. Em outros dois estudos realizados fora dos Estados Unidos, essa porcentagem variou de 2,6% a 6,4% (Europa, N = 1.145) e de 2,0% a 8,7% (Europa, Brasil, Chile, N = 512).

Em algumas mulheres, pode não ocorrer sangramento de privação durante o período de intervalo sem o anel. Se LIVANEL® tiver sido utilizado de acordo com as instruções dos itens “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”, é pouco provável que a mulher tenha engravidado, mas, se ela não seguiu corretamente as instruções de uso antes da primeira ausência de sangramento de privação ou, se por duas vezes seguidas houver ausência do sangramento, deve-se excluir a presença de gravidez antes de continuar o tratamento com LIVANEL®. Ocasionalmente, a ausência de sangramento pode ocorrer com o uso apropriado de LIVANEL®. Em estudos clínicos, a porcentagem de mulheres que não tiveram sangramento de privação em um ciclo variou de 0,3% a 3,8%. Algumas mulheres podem apresentar amenorreia ou oligomenorreia após a descontinuação do uso do AHC, especialmente quando alguma destas condições é pré-existente.

Exposição dos homens ao etinilestradiol e etonogestrel

A extensão e o possível papel farmacológico da exposição de parceiros sexuais do sexo masculino ao etinilestradiol e etonogestrel através da absorção pelo pênis não foram avaliados.

Quebra de anéis

Em ocasiões muito raras, foram relatados casos de deslocamento de LIVANEL® durante o uso (ver item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”). Considerando que o núcleo de LIVANEL® é sólido, seu conteúdo permanecerá intacto e a liberação dos hormônios não será afetada significativamente. Foi relatada lesão vaginal associada à quebra do anel. Em caso de deslocamento do anel, poderá ocorrer sua expulsão (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – O que fazer se o anel ficou temporariamente fora da vagina”). Se houver rompimento de LIVANEL®, a mulher deve ser aconselhada a remover o anel quebrado, substituindo-o por um novo.

Expulsão

Foi relatado que LIVANEL® foi expulso, por exemplo, quando o anel não foi inserido corretamente, na retirada de absorventes internos, durante a relação sexual ou no caso de constipação crônica grave. Portanto, é bom hábito a mulher verificar regularmente a presença do LIVANEL® (por exemplo, antes e depois das relações sexuais). Se LIVANEL® foi expelido acidentalmente, a mulher deve seguir as instruções fornecidas no item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – O que fazer se o anel ficou temporariamente fora da vagina”.

Fertilidade

LIVANEL® é indicado para prevenir a gravidez. Se a mulher quiser parar de usar LIVANEL® porque deseja engravidar, ela deve ser aconselhada a esperar até que tenha uma menstruação natural antes de tentar conceber e isso ajudará a calcular a provável data de nascimento do bebê.

Gravidez

O uso de LIVANEL[®] não é indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez com o anel *in situ*, este deverá ser removido. Estudos epidemiológicos extensos e meta-análise mostraram que não há aumento do risco de malformações genitais ou não-genitais nas crianças de mães que utilizaram AHCO antes da gravidez, nem efeitos teratogênicos, particularmente, até o momento são considerados anomalias cardíacas e membros reduzidos, quando os AHCOs foram administrados inadvertidamente no início da gestação. Embora isso se aplique a todos os AHCOs, não está claro se, também, esse é o caso de LIVANEL[®].

Um estudo clínico em um pequeno número de mulheres mostrou que, apesar da administração intravaginal, as concentrações intrauterinas dos esteroides anticoncepcionais com LIVANEL[®] são semelhantes as concentrações observadas nas usuárias de AHCO (ver item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas”). Não há relatos de experiência clínica de resultados de gestações expostas a LIVANEL[®].

Lactação

A lactação pode ser influenciada pelos estrogênios, uma vez que eles podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno; portanto, o uso de LIVANEL[®] não deve ser recomendado até que a mãe tenha completado o período de amamentação desejado. Os efeitos de LIVANEL[®] em mães que amamentam não foram avaliados e são desconhecidos. Pequenas quantidades de esteroides anticoncepcionais e/ou de seus metabólitos podem ser excretados no leite, porém, não há evidências de que isso afete adversamente a saúde dos lactentes.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Com base no perfil farmacodinâmico, espera-se que LIVANEL[®] não apresente qualquer influência na habilidade de dirigir e operar máquinas.

Uso em idosos, crianças e em outros grupos de risco

Uso em idosos

LIVANEL[®] é medicamento de uso exclusivo em mulheres em idade reprodutiva. LIVANEL[®] não foi avaliado em mulheres na pós-menopausa e seu uso não é indicado para essa população.

Uso pediátrico

LIVANEL[®] é produto de uso exclusivo em mulheres em idade fértil.

A segurança e eficácia de LIVANEL[®] em adolescentes abaixo de 18 anos não foram estudadas.

Uso em insuficiência hepática, renal e cardíaca

LIVANEL[®] é contraindicado em pacientes com doença hepática severa, ou história de doença hepática enquanto as provas de função hepática não retornarem aos níveis normais (ver itens “4.CONTRAINDIKAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Os estrogênios podem causar retenção hídrica, portanto, mulheres com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas. As pacientes portadoras de insuficiência cardíaca latente ou manifesta, disfunção renal ou hipertensão, deverão ser monitoradas (ver itens “4. CONTRAINDIKAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Interações entre anticoncepcionais hormonais e outros medicamentos podem levar a sangramento inesperado e/ou falha contraceptiva. As interações a seguir foram relatadas na literatura.

Metabolismo hepático: podem ocorrer interações com medicamentos ou produtos fitoterápicos indutores de enzimas microsossomais, especificamente as enzimas do citocromo P450 (CYP), que podem resultar em aumento da depuração, reduzindo as concentrações plasmáticas dos hormônios sexuais e podem diminuir a eficácia de anticoncepcionais hormonais combinados, incluindo LIVANEL[®] ou aumentar a incidência de sangramentos inesperados. Esses produtos incluem fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentana, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rufinamida, aprepitana e, possivelmente, também, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, alguns inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir) e inibidores não-nucleosídeo da transcriptase reversa (por exemplo, efavirenz) e produtos fitoterápicos contendo erva de São João ou *St. John's wort*.

A indução enzimática pode ocorrer após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada em algumas semanas. Após a descontinuação da terapia, a indução enzimática pode durar por até 28 dias.

Quando co-administradas com hormônios anticoncepcionais, muitas combinações de inibidores de protease do HIV (por exemplo, nelfinavir) e inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (por exemplo, nevirapina), e/ou combinações com outros medicamentos utilizados no tratamento de hepatite C (por exemplo, boceprevir, telaprevir) podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas dos progestagênicos, incluindo o etonogestrel, ou dos estrogênios. O efeito líquido dessas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos.

Mulheres que estejam recebendo qualquer um dos medicamentos indutores de enzimas hepáticas ou produtos fitoterápicos anteriormente mencionados devem ser informadas que a eficácia de LIVANEL[®] pode estar reduzida. Um método anticoncepcional de barreira deve ser utilizado além de LIVANEL[®] durante a administração do medicamento indutor de enzimas hepáticas e por mais 28 dias após a descontinuação do medicamento indutor de enzimas hepáticas, para garantir confiabilidade anticoncepcional. Nota: LIVANEL[®] não deve ser usado com diafragma, capuz cervical ou preservativo feminino.

Se a administração concomitante de outra droga exceder o período de 3 semanas de uso do anel, o próximo anel deve ser inserido imediatamente, sem fazer o intervalo sem o uso do anel habitual.

Para mulheres em tratamento prolongado com medicamentos indutores de enzimas, deve ser considerado o uso de um método anticoncepcional alternativo não afetado por medicamentos indutores de enzimas.

Em um estudo farmacocinético de interação, a administração oral de amoxicilina (875 mg, duas vezes ao dia) ou doxiciclina (200 mg no primeiro dia, seguido de 100 mg ao dia) por 10 dias durante o uso de LIVANEL[®], não afetou significativamente a farmacocinética do etonogestrel e do etinilestradiol (EE).

Os efeitos de outros antibióticos nas concentrações do etonogestrel e do etinilestradiol não foram avaliados. A administração concomitante de inibidores fortes (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina) ou moderados (por exemplo, fluconazol, diltiazem, eritromicina) da CYP3A4 podem aumentar as concentrações séricas de estrogênios e progestagênicos, incluindo o etonogestrel.

Houve relatos de quebra de anel durante o uso concomitante de preparações intravaginais, incluindo produtos antimicóticos, antibióticos e lubrificantes (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Quebra de anéis”). Dados farmacocinéticos indicam que é improvável que antimicóticos e espermaticidas administrados por via vaginal afetem a eficácia contraceptiva e a segurança de LIVANEL®.

Os anticoncepcionais hormonais podem interferir com o metabolismo de outras drogas. Portanto, as concentrações plasmáticas e tissulares tanto podem aumentar (ex.: ciclosporina, prednisolona, teofilina, tizanidina e voriconazol) quanto diminuir (ex.: acetaminofeno, ácido clofibríco, morfina, ácido salicílico e temazepam).

Uma significativa redução na concentração plasmática da lamotrigina tem sido observada). Isso pode diminuir o controle das convulsões, e por esse motivo, podem ser necessários ajustes na dosagem da lamotrigina.

Mulheres em terapia de reposição hormonal tireoidiana podem necessitar de aumento nas doses de hormônios tireoidianos uma vez que a concentração sérica da globulina ligadora de hormônios da tireoide aumenta com o uso de AHCs.

Durante estudos clínicos com o regime combinado de tratamento para HCV ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir com ou sem dasabuvir, elevações da ALT maiores que 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) foi significativamente mais frequente em mulheres utilizando medicamentos contendo etinilestradiol tais como os AHCs. LIVANEL® deve ser descontinuado antes do início da terapia com o regime combinado dos medicamentos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir (veja itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – 3. Hepatite C”).

LIVANEL® pode ser reiniciado aproximadamente 2 semanas após o término do tratamento com o regime combinado de medicamentos.

O uso concomitante com alguns outros medicamentos antivirais para o HCV, como os que contêm glecaprevir/pibrentasvir, pode aumentar o risco de elevações da ALT (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 4. Hepatite C”).

Interações com absorventes internos

Dados farmacocinéticos demonstraram que o uso de absorventes internos não afetou a absorção sistêmica dos hormônios liberados por LIVANEL®. Em raras ocasiões LIVANEL® pode ser expelido durante a remoção do absorvente interno (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - O que fazer se o anel ficou temporariamente fora da vagina”).

Uso com diafragma

LIVANEL® pode interferir na correta inserção e posição do diafragma. Por esse motivo, o diafragma não é recomendado como método anticonceptivo alternativo durante o uso de LIVANEL®.

Alterações de exames laboratoriais

O uso de esteroides anticoncepcionais pode influenciar o resultado de determinados exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos da função hepática, renal, tireoidal e adrenal, concentrações plasmáticas de proteínas transportadoras (como, por exemplo, a globulina transportadora de corticosteroides e globulina transportadora de hormônios sexuais), frações de lipídeos/lipoproteína, parâmetros do metabolismo de carboidratos e da coagulação e fibrinólise. Em geral, as alterações permanecem dentro dos limites da normalidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

Não usar LIVANEL[®] se forem percebidos alteração da cor do anel ou qualquer sinal de deterioração.

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

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

Características físicas e organolépticas:

LIVANEL[®] 11,0 mg/ 3,474 mg: anel flexível, praticamente transparente, com diâmetro externo de 54 mm e espessura de 4 mm.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Para obter a eficácia anticoncepcional, LIVANEL[®] deve ser usado conforme indicado (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR” - "Como usar LIVANEL[®]" e "Como iniciar o uso de LIVANEL[®]").

Como usar LIVANEL[®]

A própria mulher pode inserir LIVANEL[®] na vagina. O médico deve orientá-la sobre o modo de inserir e remover LIVANEL[®]. Para a inserção, a mulher deve escolher uma posição que achar mais confortável, por exemplo, em pé com uma das pernas levantada, agachada ou deitada.

LIVANEL[®] deve ser comprimido e inserido na vagina até que seja obtida sensação de conforto. A posição exata de LIVANEL[®] na vagina não é crítica para o efeito anticoncepcional do anel (ver Figuras 1-4).

Uma vez inserido, LIVANEL[®] deve permanecer na vagina durante 3 semanas, continuamente (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como iniciar o uso de LIVANEL[®]”). Oriente as mulheres a verificarem regularmente a presença de LIVANEL[®] na vagina (por exemplo, antes e depois das relações sexuais). Caso LIVANEL[®] seja expelido acidentalmente, a mulher deve seguir as instruções dos itens “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - O que fazer se o anel ficou temporariamente fora da vagina” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Expulsão”. LIVANEL[®] deve ser removido após 3 semanas de uso, no mesmo dia da semana em que foi inserido. Após um intervalo de uma semana sem o uso do anel, um novo anel é inserido (por ex., quando LIVANEL[®] for inserido em uma quarta-feira por volta de 22h00, o anel deverá ser removido 3 semanas após a inserção, em uma quarta-feira, aproximadamente às 22h00. Na quarta-feira seguinte, deve ser inserido um novo anel). LIVANEL[®] pode ser removido enganchando o dedo indicador sob o anel ou segurando o anel entre os dedos indicador e médio e puxando-o para fora (Figura 5). Uma vez retirado, o anel usado deve ser colocado no envelope (mantenha fora do alcance de animais e crianças) e descartado no lixo comum de maneira a evitar contato acidental com outras pessoas. LIVANEL[®] não deve ser descartado no vaso sanitário.

O sangramento de privação normalmente se inicia 2 a 3 dias após a remoção de LIVANEL® e pode não ter terminado completamente antes da data da próxima inserção.

Uso com outros produtos vaginais

LIVANEL® pode interferir na colocação e no posicionamento corretos de certos métodos de barreira femininos tais como diafragma, capuz cervical ou preservativo feminino. Esses métodos não devem ser utilizados como métodos anticoncepcionais adicionais ao LIVANEL®.

Como inserir LIVANEL® com os dedos apenas:

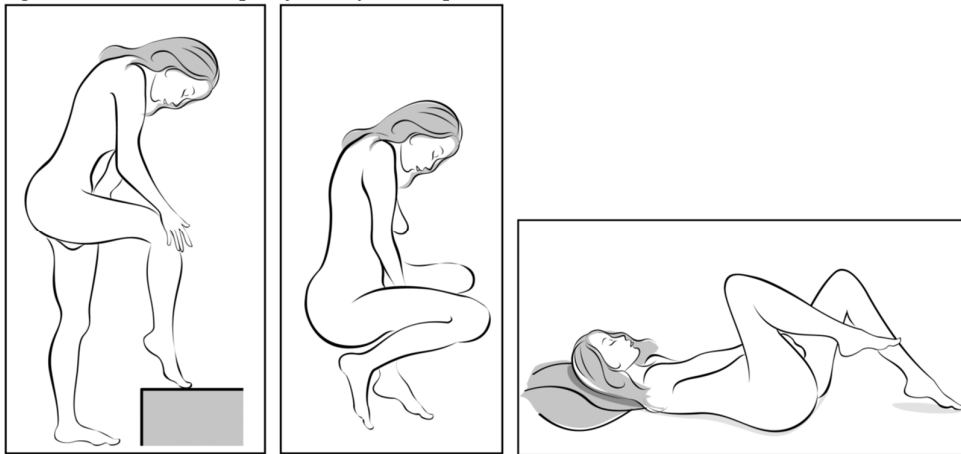
Figura 1: retire LIVANEL® do envelope.



Figura 2: pressione o anel



Figuras 3: escolha uma posição confortável para inserir o anel



Insira o anel na vagina com uma das mãos (Fig. 4A). Se necessário, os grandes lábios podem ser afastados com a outra mão. Empurre o anel para dentro da vagina até sentir-se confortável (Fig. 4B). Deixe o anel no lugar durante 3 semanas (Fig. 4C).

Figura 4A

Figura 4B

Figura 4C

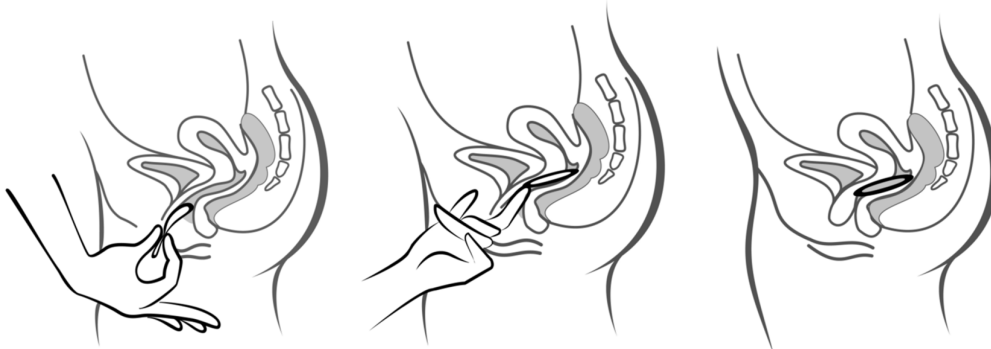
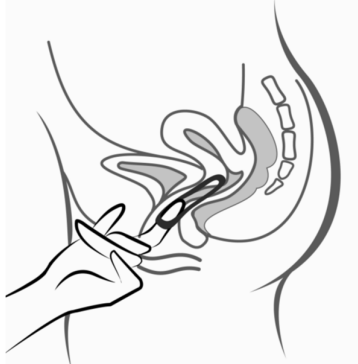


Figura 5: LIVANEL® pode ser retirado enganchando o dedo indicador sob o anel, ou segurando o anel entre os dedos indicador e médio e puxando-o para fora.



Caso ainda tenha dúvidas, aponte a câmera do seu celular para o QRcode (localizado no cartucho) e acesse o vídeo ilustrativo de como inserir LIVANEL®.

Como iniciar o uso de LIVANEL®

Sem ter utilizado um anticoncepcional hormonal no ciclo anterior

LIVANEL® deve ser inserido no primeiro dia do ciclo natural da mulher (isto é, no primeiro dia da menstruação). É possível iniciar entre os dias 2 e 5, porém, durante os 7 primeiros dias do primeiro ciclo de uso de LIVANEL®, recomenda-se a utilização concomitante de um método anticonceptivo de barreira.

Troca de um anticoncepcional hormonal combinado

Inserir LIVANEL®, no mais tardar, no dia seguinte ao intervalo sem medicamento, adesivo ou placebo do anticoncepcional hormonal combinado anterior.

Se a mulher utilizou o método prévio consistente e corretamente e se estiver razoavelmente certa de não estar grávida, ela também pode substituir o seu método anticonceptivo hormonal combinado anterior em qualquer dia do ciclo.

O intervalo livre de hormônio de seu método anterior nunca deve ser ampliado além da extensão recomendada.

Troca de um método à base de progestagênio isolado (minipílula, implante ou injeção) ou de um sistema intrauterino liberador de progestagênio (SIU)

A mulher pode trocar em qualquer dia após a interrupção do método de progestagênio isolado. No caso de uso de implante ou de sistema intrauterino, LIVANEL® deve ser inserido no dia da retirada do implante ou do sistema

intrauterino e, no caso de injeção, no dia em que deveria ser tomada a próxima injeção. Em todos esses casos, a mulher deve utilizar um método adicional de barreira durante os primeiros 7 dias de uso de LIVANEL®.

Após aborto no primeiro trimestre de gestação

A mulher pode iniciar imediatamente. Nessa eventualidade, não há necessidade de ela utilizar métodos anticoncepcionais adicionais. Caso uma troca imediata não seja considerada desejada, a mulher deve seguir os conselhos dados no item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Sem ter utilizado um anticoncepcional hormonal no ciclo anterior”. Durante esse meio tempo, a mulher deve ser aconselhada a utilizar um método anticoncepcivo alternativo.

Após o parto ou aborto no segundo trimestre de gestação

Para mulheres que estejam amamentando, ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Lactação”. As mulheres devem ser instruídas a iniciar durante a quarta semana após o parto ou aborto no segundo trimestre de gestação. Quando iniciar mais tarde, a mulher deve ser aconselhada a utilizar, adicionalmente, um método de barreira durante os primeiros 7 dias de uso de LIVANEL®. No entanto, se a mulher já teve alguma relação sexual antes de iniciar o tratamento, deve-se ter certeza de que não está grávida antes de usar LIVANEL® ou, então, esperar que ocorra a primeira menstruação.

O risco aumentando de TEV durante o período pós-parto deve ser considerado quando reiniciar o uso de LIVANEL® (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Desvios do esquema recomendado

A eficácia anticonceptiva e o controle do ciclo podem ser comprometidos caso a mulher desvie do esquema recomendado. As recomendações a seguir visam evitar a perda da eficácia anticonceptiva em casos de desvio:

• O que fazer caso o intervalo sem o anel seja prolongado

A mulher deve inserir um novo anel assim que lembrar. Um método de barreira, como por exemplo o preservativo masculino, deverá ser utilizado adicionalmente ao anel, nos 7 dias seguintes. Caso tenha havido relação sexual durante o intervalo sem o uso do anel, deve-se considerar a possibilidade de gravidez. Quanto maior o intervalo sem o anel vaginal, maior o risco de gravidez.

• O que fazer se o anel ficou temporariamente fora da vagina

LIVANEL® deve permanecer na vagina por um período contínuo de 3 semanas. Caso o anel seja expelido acidentalmente, deve ser lavado com água fria ou morna (não quente) e recolocado imediatamente. Caso LIVANEL® tenha ficado fora da vagina por um período **menor que 3 horas**, a eficácia anticonceptiva não será reduzida. A mulher deve reinserir o anel assim que possível, porém, no mais tardar, dentro de 3 horas. Caso LIVANEL® tenha ficado ou se houver suspeita de que tenha ficado fora da vagina por **mais de 3 horas durante a 1ª ou 2ª semana** de uso, a eficácia anticonceptiva pode ser reduzida. A mulher deve reinserir o anel assim que lembrar e utilizar um método de barreira (como o preservativo masculino) até que LIVANEL® tenha permanecido na vagina por um período contínuo de 7 dias. Quanto maior o tempo que LIVANEL® ficar fora da vagina e quanto mais próximo esse intervalo for do intervalo sem o uso do anel, maior o risco de gravidez.

Caso LIVANEL® tenha permanecido ou se houver suspeita de que tenha ficado fora da vagina por **mais de 3 horas durante a 3ª semana** de um período de uso de 3 semanas, a eficácia anticonceptiva pode estar reduzida. A mulher deve descartar o anel e seguir uma das opções a seguir:

1. Inserir um novo anel imediatamente.

Nota: a inserção de um novo anel iniciará um novo período de 3 semanas. A mulher pode não apresentar o sangramento de privação do ciclo anterior; entretanto, podem ocorrer spotting ou sangramentos inesperados.

2. Aguardar o sangramento de privação e inserir um novo anel no máximo 7 dias (7 x 24 horas) após a retirada/expulsão do anel anterior.

Nota: essa opção deve ser escolhida somente se o anel foi utilizado continuamente nos 7 dias anteriores.

Se LIVANEL[®] ficou fora da vagina por um período de tempo desconhecido, a possibilidade de gravidez deve ser considerada. Um teste de gravidez deve ser feito antes da inserção de um novo anel.

O que fazer em caso de aumento do período de uso do anel

Desde que LIVANEL[®] tenha sido usado por, **no máximo, 4 semanas**, a eficácia anticonceptiva ainda está adequada. A mulher deve manter seu intervalo de uma semana sem o uso do anel e, subsequentemente, inserir um novo anel. Se LIVANEL[®] ficar inserido por um período **maior que 4 semanas**, a eficácia anticonceptiva pode ser reduzida e deve-se ter certeza de que a mulher não está grávida antes de inserir um novo anel.

Se a mulher não aderiu ao esquema recomendado e, subsequentemente, não apresentou sangramento de privação no intervalo sem uso do anel, deve-se excluir a gestação antes de inserir o novo anel.

Como alterar o dia ou atrasar uma menstruação

Para **atrasar** a menstruação a mulher deve inserir um novo anel sem fazer o intervalo sem o uso do anel.

O novo anel pode ser usado por até 3 semanas seguidas. A mulher pode apresentar sangramento ou spotting. O uso normal de LIVANEL[®] pode, então, prosseguir após o intervalo habitual de uma semana sem o anel. Para **alterar** a menstruação para outro dia da semana diferente daquele em que ocorrerá com o esquema atual de uso de LIVANEL[®], ela pode ser orientada a encurtar o próximo período de intervalo sem o uso do anel em quantos dias desejar. Quanto mais curto o intervalo sem o uso do anel, maior o risco de não apresentar sangramento de privação e apresentar sangramento inesperado e spotting durante o uso do próximo anel vaginal.

Como proceder se a mulher quiser usar LIVANEL[®] depois do uso de um anticoncepcional de emergência (pílula do dia seguinte)

Caso haja suspeita de gravidez e a utilização de um anticoncepcional emergencial for considerada necessária, o uso de LIVANEL[®] deve ser descontinuado e a hipótese de gravidez deve ser afastada antes de inserir um novo LIVANEL[®].

Este medicamento não deve ser cortado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos indesejáveis mais graves relacionados com o uso de anticoncepcionais hormonais (eventos cardiovasculares graves e derrame, eventos vasculares e doença no fígado) são mencionados no item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”. Reações adversas comumente relatadas por usuárias de AHCs são: sangramento uterino irregular, náusea, sensibilidade nas mamas e dor de cabeça.

As reações adversas à droga, que foram relatadas em usuárias de LIVANEL[®], são mencionadas na tabela a seguir. Foram listados os termos MedDRA (versão 11.0) mais apropriados para descrever uma determinada reação adversa.

Todas as reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos e frequência: comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$),



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e desconhecido (não é possível estimar a partir dos dados disponíveis).

| Classe de sistemas de órgãos | Comum | Incomum | Raro | Desconhecido¹ |
|--------------------------------------|------------------|--|-------------|--|
| Infecções e infestações | Infecção vaginal | Cervicite, cistite, infecção do trato urinário | | |
| Distúrbios do sistema imune | | | | Reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema e anafilaxia |
| Distúrbios do metabolismo e nutrição | | Aumento do apetite | | |

| | | | | |
|---|---------------------------------|---|--|---|
| Distúrbios psiquiátricos | Depressão, diminuição da libido | Humor alterado | | |
| Distúrbios do sistema nervoso | Cefaleia, enxaqueca | Tontura, hipoestesia | | |
| Distúrbios oculares | | Distúrbios visuais | | |
| Distúrbios vasculares | | Rubor | Tromboembolis mo venoso ³ Tromboembolis mo arterial ³ | |
| Distúrbios gastrintestinais | Dor abdominal, náusea | Distensão abdominal, diarreia, vômito, constipação | | |
| Distúrbios da pele e tecido subcutâneo | Acne | Alopecia, eczema, prurido, exantema | | Exacerbações de angioedema hereditário e adquirido, Urticária |
| Distúrbios muscoesqueléticos e do tecido conjuntivo | | Dor lombar, espasmos musculares, dor nas extremidades | | |
| Distúrbios renais e urinários | | Disúria, urgência miccional, polaciúria | | |

| | | | | |
|---|---|---|--|--|
| Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas | Sensibilidade mamária, prurido genital feminino, dismenorrea, dor pélvica, secreção vaginal | Amenorrea, desconforto mamário, aumento mamário, massa mamária, pólipo cervical, sangramento ao coito, dispareunia, ectrópio do colo, doença mamária fibrocística, menorragia, metrorragia, desconforto pélvico, síndrome pré-menstrual, espasmo uterino, sensação de ardor vaginal, odor vaginal, dor vaginal, desconforto vulvovaginal, secura vulvovaginal | | Distúrbios do pênis ² Galactorreia |
| Distúrbios gerais e condições do local de administração | | Fadiga, irritabilidade, mal-estar geral, edema, sensação de corpo estranho | | |

| | | | | |
|---|---|---|--|--|
| Investigações | Aumento de peso | Aumento da pressão sanguínea | | |
| Lesões, intoxicação e complicações de procedimentos | Desconforto com dispositivo médico, dispositivo vaginal anticoncepcional expelido | Complicação com o dispositivo vaginal anticoncepcional, quebra do dispositivo | | Lesão vaginal associada à quebra do anel |

- 1) Lista de eventos adversos baseada em relatos espontâneos. Não é possível determinar a frequência exata.
- 2) “Distúrbios do pênis” incluem relatos de “reação local no pênis”.
- 3) Incidência em estudos de coorte observacionais: $\geq 1/10.000$ mulheres-anos para $< 1/1.000$

O seguinte evento adverso tem sido relatado durante o uso de LIVANEL®: ansiedade (frequência desconhecida), trombose venosa profunda e vômito.

Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há relatos de eventos adversos graves em decorrência de superdose de anticoncepcionais hormonais. Nessa situação, os sintomas que podem ocorrer são: náuseas, vômitos e, em meninas e adolescentes, discreto sangramento vaginal. Não há antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0553.0391

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
 Rua Michigan, 735
 São Paulo - SP
 CNPJ 56.998.701/0001-16

Produzido por: Laboratórios Leon Farma S.A.
 León - Espanha



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

Importado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo - SP
CNPJ 56.998.701/0001-16

Embalado por: Laboratórios Leon Farma S.A.
León - Espanha

OU

Manantial Integra, S.L.U.
Madrid -Espanha

OU

Atdis Pharma, S.L.
Guadalajara, Espanha

BU 02

ABBOTT CENTER

Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 16/07/2024.





Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

Histórico de alterações dos textos de bula – Livanel® anel vaginal

| Dados da Submissão Eletrônica | | | Dados da Petição/Notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---------|-------------------|--|------------------|------------------------------------|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 11/10/2024 | Versão atual | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | - | - | - | - | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III) DIZERES LEGAIS | VPS | (11 + 3,474) MG ANEL VAG CT ENV AL |
| 20/06/2023 | 0623311/23-2 | 10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12 | - | - | - | - | 1a submissão no Bulário Eletrônico | VPS | (11 + 3,474) MG ANEL VAG CT ENV AL |