

## MODELO DE BULA

**Belara®**

**Comprimidos**

**acetato de clormadinona e etinilestradiol**

### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos em embalagem com 1 cartela com 21 comprimidos.

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 2 mg de acetato de clormadinona e 0,03 mg de etinilestradiol.

Excipientes: amido, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, macrogol 6000, óxido de ferro vermelho, povidona, propilenoglicol, talco.

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

#### AÇÃO DO MEDICAMENTO

*Belara®* é um anticoncepcional de uso oral que, ao ser tomado da forma indicada nesta bula, inibe a ovulação e previne a gravidez. Ocorre, também, modificação do muco cervical, com conseqüente redução da migração e alteração da motilidade dos espermatozóides.

Quando *Belara®* é utilizado corretamente como contraceptivo, a chance de você engravidar é de 0,04% a cada ano de uso. A possibilidade de engravidar aumenta com o uso incorreto.

#### INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

*Belara®* é indicado como anticoncepcional.

**CONFIDENCIAL**

## RISCOS DO MEDICAMENTO

### Contra-indicações

Algumas mulheres não devem usar *Belara*® . Por exemplo, você não deve usar *Belara*® se estiver grávida ou achar que está grávida ou se apresentar uma ou mais das seguintes condições:

#### *Doenças do fígado*

- Doenças hepáticas progressivas agudas e crônicas, transtornos da secreção biliar de bilirrubina (síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor), transtornos da secreção biliar, do fluxo biliar (colestase, mesmo tendo ocorrido no passado, se associada à gestação ou uso de esteróides sexuais; isto inclui icterícia idiopática ou prurido durante gestação anterior ou tratamento com estrogênio-progestogênio).
- Após a resolução de hepatite viral (testes de função hepática normais), um período de 6 meses deve ser observado antes de iniciar o uso de *Belara*® .
- Neoplasias hepáticas passadas ou atuais.

#### *Doenças vasculares e metabólicas*

- Tabagismo
- História passada ou presente de transtornos tromboembólicos (especialmente acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, trombose de veia profunda, embolia pulmonar), bem como estados que aumentam a susceptibilidade a estas condições (p.ex., transtornos da coagulação com tendência para formação de trombos, antitrombina III (AT III) congênita, deficiências de proteína C e proteína S, algumas doenças cardíacas).
- Hipertensão arterial exigindo tratamento
- *Diabetes mellitus* grave com alterações vasculares associadas (microangiopatia)
- Anemia falciforme
- Transtornos graves do metabolismo lipídico, especialmente quando acompanhado de outros fatores de risco para doenças cardiovasculares.

### *Doenças malignas*

- Certos tumores malignos (p.ex., de mamas, cérvix uterina ou mucosa uterina) mesmo após seu tratamento ou em casos suspeitos.

### *Hiperplasia endometrial*

#### *Outras doenças*

- história de herpes gestacional
- otosclerose com deterioração durante gestações anteriores
- obesidade grave
- enxaqueca associada a transtornos sensoriais, da percepção e/ou motores
- sangramento genital anormal não diagnosticado
- hipersensibilidade a algum dos componentes da fórmula de BELARA®

### **Advertências**

Pacientes com diabetes clinicamente evidente ou com predisposição para esta condição devem ser monitoradas para possíveis alterações no metabolismo de carboidratos antes e durante o tratamento.

A influência do tratamento hormonal sobre os parâmetros monitorados deve sempre ser considerada ao interpretar os resultados dos testes de função hepática e endócrinos. Em geral, resultados sem viés não são obtidos até 2 a 4 meses após o final do tratamento.

*O uso de Belara® deve ser interrompido imediatamente nas seguintes situações:*

- Gravidez
- Sinais iniciais de tromboflebite ou tromboembolismo (p.ex., dor ou inchaço incomum das pernas, dor aguda de origem desconhecida à respiração ou tosse, dor e sensação de aperto torácico).
- Cirurgia programada (6 semanas de antecedência) e durante imobilização, p.ex., após acidentes.
- Primeiro episódio de cefaléia do tipo enxaqueca ou aumento da frequência de cefaléias graves incomuns.
- Deficiência sensorial aguda (visual, auditiva, etc.).
- Transtornos motores (especialmente paralisia).

**CONFIDENCIAL**

- Queixas abdominais altas (na região do estômago) graves. Hepatomegalia (aumento do fígado) ou sinais de sangramento intra-abdominal (veja “Reações Adversas”).
- Elevação da pressão arterial a níveis constantemente acima de 140/90 mmHg. Icterícia (pele amarelada), hepatite, prurido (coceira) generalizado, colestase e testes de função hepática anormais.
- Aumento de crises epilépticas.
- Primeiro episódio ou recorrência de porfiria (todas as três formas, especialmente porfiria adquirida).
- Descompensação aguda de *diabetes mellitus*.

*As pacientes devem ser monitoradas nas seguintes situações:*

- Doenças cardíacas e renais, enxaqueca, epilepsia, asma (também a ocorrida no passado), uma vez que estas condições podem ser afetadas por um possível acúmulo de líquidos.
- História de flebite
- Tendência acentuada para varizes
- Esclerose múltipla
- Coréia de Sydenham
- Tetania
- *Diabetes mellitus* e tendência para este transtorno
- História progressiva de doenças hepáticas
- Transtornos do metabolismo lipídico
- Sobrepeso considerável
- Aumento da pressão arterial
- Endometriose
- Mastopatia
- Otosclerose
- Mioma uterino

Frente à possibilidade de prejuízo grave à saúde devido a eventos tromboembólicos (veja “Reações Adversas”), você deve ser cuidadosamente avaliada por seu médico quanto à presença de fatores predisponentes (p.ex., veias varicosas, história de

**CONFIDENCIAL**

flebite e trombose, bem como doenças cardíacas, sobrepeso considerável, transtornos da coagulação sanguínea) e quanto à ocorrência de eventos tromboembólicos venosos entre familiares jovens, e quaisquer destes fatores devem ser considerados ao se decidir sobre a prescrição deste contraceptivo.

Pacientes fumantes em uso de contraceptivos hormonais têm um risco adicional aumentado de desenvolver, algumas vezes, sequelas graves de alterações vasculares (p.ex., infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral [derrame]). O risco aumenta com a idade e o aumento do consumo de cigarros.

Especialmente mulheres acima dos 30 anos de idade devem evitar fumar se pretendem tomar contraceptivos hormonais para evitar a gravidez. Se forem incapazes de parar de fumar devem optar por outras formas de contracepção.

Estudos pós-comercialização mostraram que a incidência de doenças tromboembólicas pode diminuir durante o uso de contraceptivos de baixa dose de estrogênio (0,05 mg ou menos), o que levou ao desenvolvimento de contraceptivos hormonais de baixa dosagem. Se a expectativa que mulheres em uso de tais formulações de baixa dose têm realmente incidência menor de oclusões vasculares trombóticas ou tromboembólicas é justificada, ainda não foi conclusivamente estabelecido.

Portanto, mesmo em uso de contraceptivos hormonais de baixa dose, você deve ser cuidadosamente avaliada quanto à presença de fatores que promovem processos tromboembólicos (veja acima), e o risco deve ser avaliado contra os potenciais benefícios deste método de contracepção.

A ocorrência de doenças tromboembólicas em familiares em idade jovem pode indicar a presença de transtornos do sistema de coagulação. Doenças deste tipo incluem trombose venosa profunda, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral, transtornos súbitos dos sentidos ou da percepção (visual, auditiva), distúrbios da fala e do movimento, especialmente paralisia, infarto do miocárdio e *angina pectoris*. Se houver história familiar de tais doenças, seu estado de coagulação deve ser cuidadosamente determinado antes de receber a prescrição de *Belara*® (isto inclui, p.ex., determinação de AT III, proteína C e proteína S).

Mulheres acima dos 40 anos de idade exigem monitoramento especial, uma vez que a tendência para trombose aumenta com a idade.

**CONFIDENCIAL**

O uso de qualquer contraceptivo oral combinado pode implicar em risco aumentado de tromboembolismo venoso em comparação com a não utilização deste tipo de contraceptivo. O excesso de risco de tromboembolismo venoso é maior durante o primeiro ano de uso do contraceptivo oral. Este risco aumentado é menor que o risco de tromboembolismo venoso associado à gestação, o qual é estimado em 60 casos por 100.000 gravidezes. O tromboembolismo venoso é fatal em 1-2% dos casos. A influência de *Belara*® no risco de tromboembolismo venoso é desconhecida em comparação a outros contraceptivos orais combinados. Procure auxílio médico, assim que possível, se perceber possíveis sintomas de trombose ou embolia pulmonar, como dor e inchaço nos braços e/ou pernas, encurtamento da respiração e dor aguda no peito.

*Condições patológicas que podem piorar durante o uso de Belara® :*

Certas doenças podem ser afetadas de forma adversa tanto pela gravidez quanto pelo uso de estrogênios ou combinações de estrogênio-progestogênio. Estas condições incluem epilepsia, esclerose múltipla, otosclerose, herpes gestacional, porfiria, tétano, candidíase e trichomoníase.

Pacientes com asma, enxaqueca e disfunção cardíaca ou renal grave, exigem acompanhamento médico cuidadoso devido à possibilidade de retenção de líquidos durante o uso de combinações de estrogênio-progestogênio.

*Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:*

*Belara*® não interfere com a capacidade de dirigir e operar máquinas.

*Gravidez e amamentação*

A presença de gravidez deve ser excluída antes de se iniciar o uso de *Belara*® . Se ocorrer gravidez durante o tratamento, o uso de *Belara*® deve ser interrompido imediatamente. No entanto, o uso anterior de *Belara*® não justifica a interrupção da gravidez.

Se *Belara*® for tomado durante a amamentação é importante lembrar que pode haver diminuição da produção de leite. Quantidades muito pequenas dos ingredientes ativos de *Belara*® são excretadas no leite.

**CONFIDENCIAL**

No entanto, em geral, a contracepção só é indicada durante períodos prolongados de amamentação uma vez que, habitualmente não ocorre ovulação durante períodos curtos de amamentação.

Se possível, métodos contraceptivos não hormonais devem ser usados até a interrupção da amamentação.

**Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

### **Precauções**

Como para todos os inibidores da ovulação, erros de tomada e de método podem ocorrer e, portanto, não se pode esperar 100% de eficácia do método.

Antes de iniciar o uso de contraceptivos hormonais, o médico deverá realizar um exame físico geral (incluindo medida da pressão arterial, peso corporal, teste de glicose urinária e, se necessário, testes diagnósticos hepáticos específicos) e ginecológico (incluindo as mamas e o papanicolaou) completos, com ênfase especial na exclusão de gravidez e na detecção de condições de risco e de doenças que necessitem tratamento.

Se ocorrer gravidez durante o uso de *Belara*®, a medicação deve ser interrompida. No entanto, se você engravidar enquanto estiver tomando *Belara*®, não é necessário interromper a gravidez.

*Check-ups* médicos devem ser realizados com intervalos de 6 meses durante o tratamento.

### **Interações medicamentosas**

A eficácia contraceptiva de *Belara*® pode ser prejudicada pela administração concomitante de medicamentos que aumentam a biodegradação de hormônios esteróides (p.ex., barbitúricos, rifampicina, griseofulvina, fenilbutazona e antiepilépticos, como barbexaclona, carbamazepina, fenitoína, primidona) e preparações contendo Erva de São João. A ocorrência de pequenos sangramentos vaginais (*spotting*) foi relatada em mulheres em uso de preparações contendo Erva de São João e contraceptivos orais concomitantemente. Níveis sanguíneos reduzidos do contraceptivo também foram medidos devido a alterações na flora intestinal

**CONFIDENCIAL**

associadas ao uso concomitante de antibióticos como ampicilina ou tetraciclina e, também, após a ingestão de carvão ativado. Foram registradas taxas aumentadas de sangramento intermenstrual e, em casos isolados, de gravidez.

A necessidade de insulina ou outros hipoglicemiantes pode ser alterada devido à influência na tolerância à glicose.

A excreção de teofilina ou cafeína é diminuída durante o uso de contraceptivos orais, levando ao aumento ou prolongamento do efeito destes dois fármacos.

#### *Interação com exames laboratoriais*

Valores normais de laboratório podem ser afetados pelos contraceptivos hormonais. A velocidade de hemossedimentação, p.ex., pode aumentar na ausência de patologia. Níveis aumentados de cobre e ferro séricos, assim como de fosfatase alcalina leucocitária, p.ex., foram descritos, além de alterações em outros parâmetros laboratoriais.

**Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.**

**Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.**

**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

#### **MODO DE USO**

Os comprimidos de *Belara*® são redondos, biconvexos, de cor rosa-pálido.

Se você estiver **iniciando** o uso de *Belara*® ou **mudando** de outro anticoncepcional para *Belara*®, a tomada regular tem início com o primeiro comprimido, no primeiro dia do ciclo, que deve corresponder ao primeiro dia da menstruação, mesmo quando você já vinha usando outro contraceptivo hormonal oral.

Se *Belara*® for tomado no primeiro dia de sangramento após o parto ou aborto, a proteção contraceptiva não será confiável durante as duas primeiras semanas, pois pode não ser mais possível suprimir esta primeira ovulação.

**CONFIDENCIAL**



O primeiro comprimido deve ser retirado da cartela na posição correspondente ao dia da semana (p.ex., “Dom” para domingo) e deglutido inteiro. A seguir, um comprimido deve ser tomado diariamente seguindo a orientação das setas, se possível sempre na mesma hora do dia – de preferência à noite - pois a regularidade da tomada é essencial para garantir a confiabilidade contraceptiva de *Belara*<sup>®</sup>. O intervalo entre as tomadas deve ser regular, de 24 horas, sempre que possível. Os dias da semana impressos na cartela permitem a você verificar todo dia se o comprimido do dia em questão já foi tomado.

A tomada do último comprimido da cartela é seguida por intervalo de 7 dias sem medicação, durante o qual ocorre o sangramento, dentro de 2 a 4 dias após o último comprimido.

Após o intervalo de 7 dias sem medicação, uma nova cartela de *Belara*<sup>®</sup> deve ser iniciada, quer você continue apresentando sangramento ou não.

#### *Importante (confiabilidade contraceptiva)*

A proteção contraceptiva tem início no primeiro dia de tomada e continua durante os intervalos de 7 dias livres de medicação (exceções: após o parto e aborto).

Erros de tomada, vômitos ou doenças intestinais associadas a diarreia, administração concomitante prolongada de certos medicamentos (veja Interações com outros fármacos) e, muito raramente, doenças metabólicas individuais, podem prejudicar a eficácia contraceptiva. Laxantes leves não afetam a confiabilidade contraceptiva.

Se você esquecer de tomar o comprimido na hora usual, ele deve ser tomado dentro das próximas 12 horas, no máximo. Se o intervalo normal entre as tomadas for excedido em mais de 12 horas, não há mais garantia de contracepção durante este ciclo. Em tais casos, você deve continuar a tomar o comprimido da cartela atual conforme programado, mas deixando de lado o comprimido que foi esquecido, a fim de evitar que ocorra sangramento prematuro, além de usar um contraceptivo de barreira adicional (p.ex., preservativo, diafragma, etc.).

Os hormônios contidos em *Belara*<sup>®</sup> são habitualmente rapidamente absorvidos pelo organismo. Apenas nos casos em que a diarreia ou vômitos ocorram logo após a tomada de *Belara*<sup>®</sup> (até 4 horas após a tomada) você deve imediatamente tomar o

**CONFIDENCIAL**

próximo comprimido, de maneira a assegurar a proteção contraceptiva. Seu ciclo, então, será diminuído em 1 dia.

Se você vomitar várias vezes ou as queixas persistirem por mais de 12 horas, continue tomando os comprimidos conforme planejado até o final da cartela, porém utilize um método adicional de barreira, como p.ex., o preservativo.

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

### **Posologia**

Você deve tomar um comprimido de *Belara*® todos os dias, durante 21 dias, no mesmo horário, de preferência logo antes do horário de dormir. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros. Após este período, uma pausa de 7 dias deve ser respeitada, reiniciando-se uma nova cartela no 8º dia.

### **REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas que podem ser observadas com o uso de *Belara*® são ordenadas quanto ao seu tipo e aparecimento, sendo que a seguinte classificação é adotada:

Muito comuns: ocorrem em 1 de cada 10 mulheres usuárias;

Comuns: ocorrem em menos de 1 em cada 10, mas mais de 1 em cada 100 mulheres usuárias;

Incomuns: ocorrem em menos de 1 em cada 100, mas mais de 1 em cada 1.000 mulheres usuárias;

Raras: ocorrem em menos de 1 em cada 1.000, mas mais de 1 em cada 10.000 mulheres usuárias;

Muito raras: ocorrem em menos de 1 em cada 10.000, incluindo casos isolados;

**CONFIDENCIAL**

## **Reações Adversas Gerais**

### *Sistema gastrointestinal*

Comuns: náusea. Incomuns: vômitos. Raras: dor de estômago, problemas gástricos e intestinais.

### *Órgãos genitais e mamas*

Comuns: tensão mamária, corrimento, menstruação dolorosa. Raras: dor no abdomen inferior, descarga de leite nas mamas, miomas uterinos, inflamação da vagina, cistos de ovário, infecções por fungos dos órgãos genitais. Muito raras: aumento das mamas, do sangramento genital, das queixas pré-menstruais.

### *Sistema nervoso*

Comuns: dor de cabeça. Incomuns: tontura, primeiro episódio de enxaqueca ou piora de enxaqueca já existente.

### *Doenças psicológicas*

Comuns: depressão, irritabilidade. Incomuns: nervosismo.

### *Órgãos sensoriais*

Incomuns: distúrbios visuais. Raras: conjuntivite (p.ex., com o uso de lentes de contato), desconforto ao uso de lentes de contato, zumbido.

### *Pele e apêndices*

Raras: distúrbios de pigmentação, cloasma (que piora em longos períodos de exposição ao sol), ressecamento da pele, reações alérgicas de pele, coceira, acne transitória, perda de cabelo. Muito raras: dermatite, eritema nodoso, piora da psoríase.

### *Distúrbios dos vasos*

Raras: colapso cardiovascular. Muito rara: aumento da pressão sanguínea.

### *Músculos, ossos e tecido conectivo*

Raras: dor lombar, alterações musculares.

### *Outros*

Comuns: cansaço. Incomuns: sensação de peso nas pernas, retenção hídrica nos tecidos. Raras: mudanças no peso ou apetite, alterações na libido, tendência à sudorese.

## Reações Adversas Específicas do Ciclo Menstrual

- Sangramento intracíclico: *spotting* e sangramento de escape (com intensidade menstrual) podem ocorrer durante o uso de *Belara®*. Estes tipos de sangramento são raros e ocorrem, em geral, apenas durante os primeiros ciclos de uso. Você deve continuar a tomar *Belara®* e, se o sangramento não desaparecer espontaneamente dentro de alguns dias, recomenda-se que o médico seja consultado para excluir qualquer patologia orgânica.
- Ausência de sangramento de privação: em casos muito raros, se não ocorre sangramento de privação durante os dias livres de medicação, você pode continuar a tomar *Belara®* se a presença de gravidez for excluída dentro dos primeiros 10 dias do novo ciclo de tratamento.

Nota: na maioria dos casos, após a interrupção do uso de *Belara®*, as glândulas reprodutoras rapidamente assumem seu funcionamento pleno e a capacidade de conceber é restaurada. Em geral, o primeiro ciclo é prolongado em cerca de 1 semana. Entretanto, se um ciclo normal não reaparecer em 2 a 3 meses, consulte seu médico.

- Existe um discreto aumento na incidência de doenças das vias biliares durante o uso prolongado de contraceptivos hormonais. Há uma divisão de opiniões em relação à possibilidade de formação de cálculos biliares durante o uso de contraceptivos contendo estrogênio. Em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente ainda, malignos foram observados após o uso de agentes hormonais do tipo contido em *Belara®* e em alguns casos resultaram em sangramento intra-abdominal potencialmente fatal.

Se ocorrem queixas abdominais altas incomuns, que não se resolvem espontaneamente e rapidamente, pode ser necessário interromper o uso de *Belara®*.

Em casos muito raros, os sintomas descritos também podem ocorrer associados a trombose de veia hepática ou veia mesentérica.

## Efeito sobre o tecido mamário

O câncer de mama é uma das neoplasias dependentes de hormônios. Fatores de risco para câncer de mama tais como menarca precoce, menopausa tardia (após 52 anos de idade), nuliparidade, ciclos anovulatórios, etc., são bem conhecidos e

**CONFIDENCIAL**

sugerem a possibilidade de envolvimento hormonal no desenvolvimento do mesmo. Os receptores hormonais são de importância vital na biologia do tumor do câncer de mama. Os estrogênios, especialmente, induzem uma multiplicidade de fatores de crescimento tais como fator de transformação de crescimento alfa (TGF-alfa). Os estrogênios e os progestogênios influenciam o crescimento de células de câncer de mama. Estas relações biológicas tumorais, entre outras, formam a base teórica para o tratamento farmacológico do câncer de mama pós-menopáusico receptor-positivo. A análise de estudos epidemiológicos que indicam uma possível relação entre o uso de contraceptivos orais e o câncer de mama também sugere que a ocorrência desta neoplasia em mulheres até a meia idade é frequentemente associada ao uso de contraceptivos orais iniciados precocemente e utilizados a longo prazo. Por outro lado, esse é apenas um dos vários possíveis fatores de risco envolvidos.

Secreção mamária e aumento do tamanho das mamas têm sido observados em casos individuais.

### **Cistos ovarianos**

Cistos ovarianos funcionais foram encontrados em mulheres em uso de contraceptivos orais.

### **Risco tromboembólico**

O uso de contraceptivos hormonais está associado ao risco aumentado de doenças tromboembólicas venosas e arteriais (p.ex., trombose venosa, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio). Este risco pode ser aumentado por fatores adicionais (tabagismo, hipertensão, transtornos da coagulação sanguínea ou metabolismo lipídico, sobrepeso considerável, veias varicosas, história de flebite e trombose) (veja “Advertências”).

**Atenção: este é um medicamento novo e, embora pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.**

**CONFIDENCIAL**

## **CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE**

### *Sintomas*

A intoxicação aguda resultante da tomada simultânea de um grande número de comprimidos só é esperada em casos extremos e não resulta habitualmente em condições com risco de vida, mas principalmente em sintomas gastrintestinais, disfunção hepática, do equilíbrio hídrico e do metabolismo eletrolítico, bem como sangramento de privação em mulheres. Meninas na pré-puberdade podem apresentar discreto sangramento vaginal.

### *Tratamento*

O monitoramento preventivo do metabolismo eletrolítico, equilíbrio hídrico e função hepática, bem como medidas sintomáticas são necessários apenas em casos raros.

## **CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO**

Os comprimidos de *Belara®* devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

*Belara®* é um contraceptivo oral combinado contendo um estrogênio, etinilestradiol, e um progestogênio, acetato de clormadinona. A tomada contínua de *Belara®* durante 21 dias resulta na inibição da secreção de FSH e LH pela hipófise, com supressão da ovulação. A consistência do muco cervical é modificada, reduzindo a migração dos espermatozóides para o canal cervical e alterando a motilidade dos espermatozóides.

Durante os estudos de tolerabilidade e eficácia, o efeito positivo conhecido do acetato de clormadinona sobre as alterações cutâneas androgênicas como acne e seborréia foi observado.

**CONFIDENCIAL**

### **Propriedades farmacocinéticas**

O acetato de clormadinona e o etinilestradiol são absorvidos rapidamente e quase completamente após a ingestão dos comprimidos de *Belara*<sup>®</sup>. A disponibilidade sistêmica do acetato de clormadinona é alta em comparação a do etinilestradiol, uma vez que ele não é submetido ao metabolismo de primeira passagem hepática. As concentrações de pico plasmático são alcançadas em 1 a 2 horas após a administração oral. No plasma, as substâncias ativas ligam-se principalmente às proteínas. Ambas são rapidamente distribuídas aos tecidos. O acetato de clormadinona é armazenado principalmente no tecido gorduroso, do qual é liberado de forma equilibrada para a circulação. O estado de equilíbrio é atingido após 3 a 4 dias para o etinilestradiol e após 8 dias para o acetato de clormadinona. A meia-vida de eliminação média do acetato de clormadinona é 34 horas e do etinilestradiol é de 13 a 27 horas. A maior parte do acetato de clormadinona é excretada sob a forma de metabólitos altamente polarizados e conjugados na urina e fezes na proporção 40:60. O etinilestradiol também é eliminado na urina e fezes (40:60) com meia-vida renal média de 25 horas. Os produtos de biodegradação na urina são predominantemente sulfatos glicuronídeo, sendo 20% do composto base recuperado nas fezes.

### **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em um estudo multicêntrico, aberto, foram incluídas 2.620 mulheres, que receberam *Belara*<sup>®</sup> durante 12 ciclos menstruais, representando um total de 29.262 ciclos. Durante o período de observação 10 casos de gravidez foram relatados. Portanto, o Índice de Pearl não ajustado foi 0,4 [95% IC (0,2 - 0,8)]. Entretanto, 90% dos casos de gravidez ocorreram por erros de tomada do medicamento, com pelo menos 8 de 9 pacientes esquecendo de tomar os comprimidos de *Belara*<sup>®</sup> várias vezes. Após uma revisão, apenas 1 caso de gravidez foi considerado como falha do método contraceptivo, resultando em um Índice de Pearl ajustado de 0,04 [95% IC (0,002 - 0,2)].<sup>1</sup>

Em outro estudo multicêntrico, aberto, fase III, foram avaliadas 1.655 mulheres, tratadas com *Belara*<sup>®</sup> durante um período  $\leq$  24 ciclos. De um total de 22.337 ciclos observados, 12 casos de gravidez foram relatados. Em 7 dos 12 casos relatados, a gravidez ocorreu por erros de tomada, administração concomitante de antibióticos,

**CONFIDENCIAL**

diarréia ou vômitos. O Índice de Pearl teórico, neste estudo, foi de 0,269 [95% IC (0,109 - 0,600)].<sup>2</sup>

Adicionalmente, uma publicação de um estudo fase III, multicêntrico, aberto, simples-cego, randomizado, controlado e paralelo, investigou a eficácia da administração de contraceptivos orais combinados de baixa dosagem sobre a acne pápulo-pustulosa da face, colo e dorso. Foram incluídas 199 pacientes distribuídas em dois grupos: 101 receberam etinilestradiol associado ao acetato de clormadinona e 98 receberam um comparador contendo etinilestradiol associado a outro progestogênio.

Após 12 ciclos de tratamento, foram observadas taxas de resposta significativamente melhores, de 59,4%, com a combinação etinilestradiol + acetato de clormadinona e de 45,9% com o comparador (p=0,02). Esta diferença entre as duas formulações foi ainda mais pronunciada para a acne da região do colo e do dorso costas. Em ambas as localizações, observou-se maior taxa de cura ao final do tratamento e menor número de exacerbações com a combinação de etinilestradiol + acetato de clormadinona.<sup>3</sup>

#### Bibliografia

1. Schramm, G and Steffens, D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara®: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception* (2003); 67: 305-312.
2. Zahradnik, HP et al. Efficacy and Safety of the New Antiandrogenic Oral Contraceptive Belara®. *Contraception* 1998; 57: 103-109.
3. Worret, I et al. Acne resolution Rates: Results of a Single-Blind, Randomized, Controlled, Parallel Phase III Trial with EE/CMA (Belara®) and EE/LNG (Microgynon®). *Dermatology* 2001; 203: 38-44.

## **INDICAÇÕES**

*Belara®* é indicado como contraceptivo (anticoncepcional hormonal oral).

## **CONTRA-INDICAÇÕES**

O uso de *Belara®* é contra-indicado nos seguintes casos:

*Gravidez*

*Doenças hepáticas*

- Doenças hepáticas progressivas agudas e crônicas, transtornos da secreção biliar de bilirrubina (síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor), transtornos da

**CONFIDENCIAL**



secreção biliar, do fluxo biliar (colestase, mesmo tendo ocorrido no passado, se associada à gestação ou uso de esteróides sexuais; isto inclui icterícia idiopática ou prurido durante gestação anterior ou tratamento com estrogênio-progestogênio).

- Após a resolução de hepatite viral (testes de função hepática normais), um período de 6 meses deve ser observado antes de iniciar o uso de *Belara*®.
- Neoplasias hepáticas passadas ou atuais.

#### *Doenças vasculares e metabólicas*

- Tabagismo
- História passada ou presente de transtornos tromboembólicos (especialmente acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, trombose de veia profunda, embolia pulmonar), bem como estados que aumentam a susceptibilidade a estas condições (p.ex., transtornos da coagulação com tendência para formação de trombos, antitrombina III (AT III) congênita, deficiência de proteína C e proteína S, algumas doenças cardíacas).
- Hipertensão arterial exigindo tratamento
- *Diabetes mellitus* grave com alterações vasculares associadas (microangiopatia)
- Anemia falciforme
- Transtornos graves do metabolismo lipídico, especialmente quando acompanhado de outros fatores de risco para doenças cardiovasculares.

#### *Doenças malignas*

- Certos tumores malignos (p.ex., de mamas, cervix uterina ou mucosa uterina) mesmo após seu tratamento ou em casos suspeitos.

#### *Hiperplasia endometrial*

#### *Outras doenças*

- história de herpes gestacional
- otoesclerose com deterioração durante gestações anteriores
- obesidade grave
- enxaqueca associada a transtornos sensoriais, da percepção e/ou motores
- sangramento genital anormal não diagnosticado

- hipersensibilidade aos componentes da fórmula de BELARA®

## **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros.

Um comprimido deve ser tomado todos os dias, no mesmo horário, de preferência logo antes de dormir. Antes de iniciar o uso de contraceptivos hormonais, deve ser realizado um exame geral e ginecológico completo, com ênfase especial na exclusão de gravidez. Se ocorrer gravidez durante o uso de *Belara*®, a medicação deve ser interrompida. No entanto, o uso prévio de *Belara*® não justifica a interrupção da gravidez.

*Check-ups* médicos devem ser realizados com intervalos de 6 meses durante o tratamento.

O primeiro comprimido deve ser retirado da cartela na posição correspondente ao dia da semana (p.ex., “Dom” para domingo) e deglutido inteiro. A seguir, um comprimido deve ser tomado diariamente seguindo a orientação das setas, se possível sempre na mesma hora do dia – de preferência à noite - pois a regularidade da tomada é essencial para garantir a confiabilidade contraceptiva de *Belara*®. O intervalo entre as tomadas deve ser regular, de 24 horas, sempre que possível. Os dias da semana impressos na cartela permitem à usuária verificar todo dia se o comprimido do dia em questão já foi tomado.

## **POSOLOGIA**

**Como para todos os inibidores da ovulação, erros de tomada e de método podem ocorrer e, portanto, não pode se esperar 100% de eficácia do método.**

Um comprimido deve ser tomado todos os dias, no mesmo horário, de preferência logo antes de dormir. O intervalo entre as tomadas deve ser regular, de 24 horas, sempre que possível.

Para usuárias **iniciando** o uso ou **mudando** de outro anticoncepcional para *Belara*®, a tomada regular tem início com o primeiro comprimido no primeiro dia do ciclo, que corresponde ao primeiro dia da menstruação.

Se *Belara*® for tomado no primeiro dia de sangramento após o parto ou aborto, a proteção contraceptiva não será confiável durante as duas primeiras semanas, pois pode não ser mais possível suprimir esta primeira ovulação.

**CONFIDENCIAL**

A tomada do último comprimido da cartela é seguida por intervalo de 7 dias sem medicação, durante o qual ocorre o sangramento, dentro de 2 a 4 dias após o último comprimido.

Após o intervalo de 7 dias sem medicação uma nova cartela de *Belara*® deve ser iniciada, quer o sangramento tenha terminado ou ainda persista.

#### *Importante (confiabilidade contraceptiva)*

A proteção contraceptiva tem início no primeiro dia de tomada e continua durante os intervalos de 7 dias livres de medicação (exceções: após o parto e aborto).

Erros de tomada, vômito ou doenças intestinais associadas à diarreia, administração concomitante prolongada de certos medicamentos (veja Interações com outros fármacos) e, muito raramente, doenças metabólicas individuais, podem prejudicar a eficácia contraceptiva. Laxantes leves não afetam a confiabilidade contraceptiva.

Se a usuária esquecer de tomar o comprimido na hora usual, ele deve ser tomado dentro das próximas 12 horas no máximo. Se o intervalo normal entre a tomada for excedido em mais de 12 horas, não há mais garantia de contracepção durante este ciclo. Em tais casos, as usuárias devem continuar a tomar o comprimido da cartela atual conforme programado, mas deixando de lado o comprimido que foi esquecido a fim de evitar que ocorra sangramento prematuro. Um contraceptivo de barreira adicional deve ser usado.

Na presença de vômitos ou distúrbio intestinal, a medicação não deve ser interrompida. Um contraceptivo de barreira adicional deve ser usado durante este ciclo.

#### **ADVERTÊNCIAS**

Antes de iniciar o uso de contraceptivos hormonais, deve ser realizado um exame geral (incluindo medida da pressão arterial, do peso, glicosúria e, se necessário, testes hepáticos específicos) e ginecológico completos (incluindo exame de mamas e colpocitológico) a fim de detectar doenças que exigem tratamento e fatores de risco e, acima de tudo, excluir a presença de gravidez. Estes *check-ups* devem ser repetidos a cada 6 meses durante o uso de *Belara*®.

**CONFIDENCIAL**

Pacientes com diabetes clinicamente evidente ou com predisposição para esta condição devem ser monitoradas para possíveis alterações no metabolismo de carboidratos antes e durante o tratamento.

A influência do tratamento hormonal sobre os parâmetros monitorados deve sempre ser considerada ao interpretar os resultados dos testes de função hepática e endócrinos. Em geral, resultados sem viés não são obtidos até 2 a 4 meses após o final do tratamento.

*O uso de Belara® deve ser interrompido imediatamente nas seguintes situações:*

- Gravidez
- Sinais iniciais de tromboflebite ou tromboembolismo.
- Cirurgia programada (6 semanas de antecedência) e durante imobilização, p.ex., após acidentes.
- Primeiro episódio de cefaléia do tipo enxaqueca ou aumento da frequência de cefaléias graves incomuns.
- Deficiência sensorial aguda (visual, auditiva, etc.).
- Transtornos motores (especialmente paralisia).
- Queixas abdominais altas graves. Hepatomegalia ou sinais de sangramento intrabdominal (veja “Reações Adversas”).
- Elevação da pressão arterial a níveis constantemente acima de 140/90 mmHg.
- Icterícia, hepatite, prurido generalizado, colestase e testes de função hepática anormais.
- Aumento de crises epiléticas.
- Primeiro episódio ou recorrência de porfiria (todas as três formas, especialmente porfiria adquirida).
- Descompensação aguda de diabetes mellitus.

*As pacientes devem ser monitoradas nas seguintes situações:*

- Doença cardíaca e renal, enxaqueca, epilepsia, asma (também no passado), uma vez que estas condições podem ser afetadas pelo possível acúmulo de líquidos.
- História de flebite
- Tendência acentuada para varizes
- Esclerose múltipla

**CONFIDENCIAL**

- Coréia de Sydenham
- Tetania
- Diabetes mellitus e tendência para este transtorno
- História pregressa de doenças hepáticas
- Transtornos do metabolismo lipídico
- Sobrepeso considerável
- Aumento da pressão arterial
- Endometriose
- Mastopatia
- Otosclerose
- Mioma uterino

Frente à possibilidade de prejuízo grave à saúde devido a eventos tromboembólicos (veja “Reações Adversas”), as usuárias devem ser cuidadosamente avaliadas quanto à presença de fatores predisponentes (p.ex., veias varicosas, história de flebite e trombose, bem como doenças cardíacas, sobrepeso considerável, transtornos da coagulação sanguínea) e quanto à ocorrência de eventos tromboembólicos venosos entre familiares jovens, e quaisquer destes fatores devem ser considerados ao se decidir sobre a prescrição deste contraceptivo.

Pacientes fumantes em uso de contraceptivos hormonais têm um risco adicional aumentado de desenvolver, algumas vezes, sequelas graves de alterações vasculares (p.ex., infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral). O risco aumenta com a idade e o aumento do consumo de cigarros.

Especialmente mulheres acima dos 30 anos de idade devem evitar fumar se pretendem tomar contraceptivos hormonais para evitar a gravidez. Se forem incapazes de parar de fumar devem optar por outras formas de contracepção.

Estudos pós-comercialização mostraram que a incidência de doenças tromboembólicas pode diminuir durante o uso de contraceptivos de baixa dose de estrogênio (0,05 mg ou menos), o que levou ao desenvolvimento de contraceptivos hormonais de baixa dosagem. Se a expectativa que mulheres em uso de tais formulações de baixa dose têm realmente incidência menor de oclusões vasculares trombóticas ou tromboembólicas é justificada, ainda não foi conclusivamente estabelecido.

**CONFIDENCIAL**

Portanto, mesmo em uso de contraceptivos hormonais de baixa dose, as pacientes devem ser cuidadosamente avaliadas quanto à presença de fatores que promovem processos tromboembólicos (veja acima) e o risco deve ser avaliado contra os potenciais benefícios deste método de contracepção.

A ocorrência de doenças tromboembólicas em familiares em idade jovem pode indicar a presença de transtornos do sistema de coagulação. Doenças deste tipo incluem trombose venosa profunda, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral, transtornos súbitos dos sentidos ou da percepção (visual, auditiva), distúrbios da fala e do movimento, especialmente paralisia, infarto do miocárdio e *angina pectoris*. Se houver história familiar de tais doenças, o estado de coagulação da paciente deve ser cuidadosamente determinado antes de se prescrever *Belara*® (isto inclui, p.ex., determinação de AT III, proteína C e proteína S).

Mulheres acima dos 40 anos de idade exigem monitoramento especial uma vez que a tendência para trombose aumenta com a idade.

O uso de qualquer contraceptivo oral combinado pode implicar em risco aumentado de tromboembolismo venoso em comparação com a não utilização deste tipo de contraceptivo. O excesso de risco de tromboembolismo venoso é maior durante o primeiro ano de uso do contraceptivo oral. Este risco aumentado é menor que o risco de tromboembolismo venoso associado à gestação, o qual é estimado em 60 casos por 100.000 gravidezes. O tromboembolismo venoso é fatal em 1-2% dos casos. A influência de *Belara*® no risco de tromboembolismo venoso é desconhecida em comparação a outros contraceptivos orais combinados.

*Condições patológicas que podem deteriorar durante o uso de Belara® :*

Certas doenças podem ser afetadas de forma adversa tanto pela gravidez quanto pelo uso de estrogênios ou combinações de estrogênio-progestogênio. Estas condições incluem epilepsia, esclerose múltipla, otosclerose, herpes gestacional, porfiria, tétano, candidíase e trichomoníase.

Pacientes com asma, enxaqueca e disfunção cardíaca ou renal grave, exigem acompanhamento médico cuidadoso devido à possibilidade de retenção de líquidos durante o uso de combinações de estrogênio-progestogênio.

**CONFIDENCIAL**

### *Gravidez e amamentação*

A presença de gravidez deve ser excluída antes de se iniciar o uso de *Belara*®. Se ocorrer gravidez durante o tratamento, o uso de *Belara*® deve ser interrompido imediatamente. No entanto, o uso anterior de *Belara*® não justifica a interrupção da gravidez.

Se *Belara*® for tomado durante a amamentação é importante lembrar que pode haver diminuição da produção de leite. Quantidades muito pequenas dos ingredientes ativos de *Belara*® são excretadas no leite.

No entanto, em geral, a contracepção só é indicada durante períodos prolongados de amamentação uma vez que, habitualmente não ocorre ovulação durante períodos curtos de amamentação.

Se possível, métodos contraceptivos não hormonais devem ser usados até a interrupção da amamentação.

**Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

Não existem estudos até o momento que avaliem o uso de *Belara*® em idosos e crianças. Os cuidados relativos ao uso de *Belara*® em outros grupos de risco estão descritos no item “Advertências”.

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A eficácia contraceptiva de *Belara*® pode ser prejudicada pela administração concomitante de fármacos que aumentam a biodegradação de hormônios esteróides (p.ex., barbitúricos, rifampicina, griseofulvina, fenilbutazona e antiepilépticos, como barbexaclona, carbamazepina, fenitoína, primidona) e preparações contendo Erva de São João. A ocorrência de *spotting* foi relatada em mulheres em uso de preparações contendo Erva de São João e contraceptivos orais concomitantemente. Níveis sanguíneos reduzidos do contraceptivo também foram medidos devido a alterações na flora intestinal associadas ao uso concomitante de antibióticos como ampicilina ou

**CONFIDENCIAL**

tetraciclinas e, também, após a ingestão de carvão ativado. Foram registradas taxas aumentadas de sangramento intermenstrual e, em casos isolados, de gravidez.

A necessidade de insulina ou outros hipoglicemiantes pode ser alterada devido à influência na tolerância à glicose.

A excreção de teofilina ou cafeína é diminuída durante o uso de contraceptivos orais, levando ao aumento ou prolongamento do efeito destes dois fármacos.

#### *Interação com exames laboratoriais*

Valores normais de laboratório podem ser afetados pelos contraceptivos hormonais. A velocidade de hemossedimentação, p.ex., pode aumentar na ausência de patologia. Níveis aumentados de cobre e ferro séricos, assim como de fosfatase alcalina leucocitária, p.ex., foram descritos além de alterações em outros parâmetros laboratoriais.

## **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

### *Gerais*

Os efeitos colaterais gerais que podem ser observados com o uso de *Belara®* são: tensão mamária, depressão, queixas gástricas, náusea, emese, cefaléia também do tipo enxaqueca, redução da tolerância a lentes de contato, alterações na libido, alterações de peso.

Após uso prolongado, particularmente em mulheres sensíveis pode ocorrer cloasma, que é exacerbado pela exposição prolongada ao sol. Mulheres com tendência a tais alterações devem evitar exposição excessiva ao sol.

Ocasionalmente pode ocorrer infecção vaginal (candidíase), *rash* cutâneo e eritema nodoso.

### *Específicos do ciclo menstrual*

- Sangramento intracíclico: *spotting* e sangramento de escape (com intensidade menstrual) podem ocorrer durante o uso de *Belara®*. Estes tipos de sangramento são raros e ocorrem, em geral, apenas durante os primeiros ciclos de uso. As pacientes devem continuar a tomar *Belara®* e, se o sangramento não desaparecer espontaneamente dentro de alguns dias, recomenda-se administrar 20 a 40 mcg de etinilestradiol durante 4 a 5 dias



(porém não além do último comprimido da cartela em uso). Se o sangramento ainda persistir ou se repetir durante vários ciclos, recomenda-se um exame completo para excluir qualquer patologia orgânica.

- Ausência de sangramento de privação: em casos muito raros, se não ocorre sangramento de privação durante os dias livres de medicação, as pacientes podem continuar a tomar *Belara®* se a presença de gravidez for excluída dentro dos primeiros 10 dias do novo ciclo de tratamento.

Nota: na maioria dos casos, após a interrupção do uso de *Belara®*, as glândulas reprodutoras rapidamente assumem seu funcionamento pleno e a capacidade de conceber é restaurada. Em geral, o primeiro ciclo é prolongado em cerca de 1 semana.

- Existe um discreto aumento na incidência de doenças das vias biliares durante o uso prolongado de contraceptivos hormonais. Há uma divisão de opiniões em relação à possibilidade de formação de cálculos biliares durante o uso de contraceptivos contendo estrogênio. Em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente ainda, malignos foram observados após o uso de agentes hormonais do tipo contido em *Belara®* e em alguns casos resultaram em sangramento intraabdominal potencialmente fatal.

Se ocorrem queixas abdominais altas incomuns, que não se resolvem espontaneamente e rapidamente, pode ser necessário interromper o uso de *Belara®*

Em casos muito raros, os sintomas descritos também podem ocorrer associados a trombose de veia hepática ou veia mesentérica.

#### *Efeito sobre o tecido mamário*

O câncer de mama é uma das neoplasias dependentes de hormônios. Fatores de risco para câncer de mama tais como menarca precoce, menopausa tardia (após 52 anos de idade), nuliparidade, ciclos anovulatórios, etc., são bem conhecidos e sugerem a possibilidade de envolvimento hormonal no desenvolvimento do mesmo. Os receptores hormonais são de importância vital na biologia do tumor do câncer de mama. Os estrogênios, especialmente, induzem uma multiplicidade de fatores de crescimento tais como fator de transformação de crescimento alfa (TGF-alfa). Os estrogênios e os progestogênios influenciam o crescimento de células do câncer de

mama. Estas relações biológico tumorais, entre outras, formam a base teórica para o tratamento farmacológico do câncer de mama pós-menopáusicas receptor-positivo. A análise de estudos epidemiológicos que indicam uma possível relação entre o uso de contraceptivos orais e o câncer de mama também sugere que a ocorrência desta neoplasia em mulheres até a meia idade é frequentemente associada ao uso de contraceptivos orais iniciados precocemente e utilizados a longo prazo. Por outro lado, esse é apenas um dos vários possíveis fatores de risco envolvidos.

A secreção mamária e o aumento do tamanho das mamas têm sido observados em casos individuais.

#### *Cistos ovarianos*

Cistos ovarianos funcionais têm sido encontrados em mulheres em uso de contraceptivos orais.

#### *Risco tromboembólico*

O uso de contraceptivos hormonais está associado ao risco aumentado de doenças tromboembólicas venosas e arteriais (p.ex., trombose venosa, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio). Este risco pode ser aumentado por fatores adicionais (tabagismo, hipertensão, transtornos da coagulação sanguínea ou metabolismo lipídico, sobrepeso considerável, veias varicosas, história de flebite e trombose) (veja “Advertências”).

**Atenção: este é um medicamento novo e, embora pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer.**

## **SUPERDOSE**

### *Sintomas*

A intoxicação aguda resultante da tomada simultânea de um grande número de comprimidos só é esperada em casos extremos e não resulta habitualmente em condições com risco de vida, mas principalmente em sintomas gastrintestinais, disfunção hepática, do equilíbrio hídrico e do metabolismo eletrolítico, bem como

**CONFIDENCIAL**

sangramento de privação em mulheres. Meninas na pré-puberdade podem apresentar discreto sangramento vaginal.

#### *Tratamento*

O monitoramento preventivo do metabolismo eletrolítico, equilíbrio hídrico e função hepática, bem como medidas sintomáticas são necessários apenas em casos raros.

#### **ARMAZENAGEM**

A embalagem de *Belara*® deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

MS 1.1236.3374

Resp.Téc.Farm.: Marcos R. Pereira - CRF-SP nº 12304

#### **Fabricado por:**

Grunenthal GmbH  
Zweifallen Strasse, 112  
Stollberg, Alemanha

#### **Importado por:**

#### **JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos - SP

CNPJ. 51.780.468/0002-68

\* Marca de Indústria e Comércio

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

SAC 0800.7011851

[www.janssen-cilag.com.br](http://www.janssen-cilag.com.br)

**CONFIDENCIAL**