



PROPOSTA

PREFEITURA MUNICIPAL DE COTIPORÃ-RS
PREGÃO PRESENCIAL 32/2025

✓
R

✓
R

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03

NIRE Nº 41600750977

DÉCIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

Pelo presente instrumento particular,

ALEXANDRE MAGNO BAREA, brasileiro, natural de Curitiba estado do Paraná, nascido em 22/09/1972, divorciado, empresário, portador da Cédula de Identidade Registro Geral ("CI/RG") sob o nº 5.131.347-0, expedida pela Secretaria de Segurança Pública do Estado do Paraná (SSP-PR), inscrito no Cadastro de Pessoas Físicas do Ministério da Fazenda ("CPF/MF") sob o nº 802.389.809-44, residente e domiciliado na Cidade de Curitiba, Estado do Paraná, na Rua Fernando de Noronha, nº 819, Boa Vista, CEP 82650-145;

Único sócio da sociedade empresária limitada que gira sob a denominação social de **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.**, inscrita no Cadastro Nacional de Pessoas Jurídicas do Ministério da Fazenda ("CNPJ/MF") sob o nº 13.485.130/0001-03, com sede na Cidade de Pinhais, Estado do Paraná, na Avenida Maringá, nº 3.592, Atuba, CEP 83326-010, com Contrato Social arquivado na Junta Comercial do Estado do Paraná ("JUCEPAR") sob o NIRE 41600750977, em sessão de 23 de março de 2011, e última alteração contratual arquivada sob o nº 20228524792, em 27 de dezembro de 2022;

RESOLVE modificar o Contrato Social primitivo e alterações subsequentes, pelas cláusulas a seguir:

Cláusula 1ª. Aprovada a criação de uma nova filial da Sociedade, localizada na Cidade de Pinhais, Estado do Paraná, no endereço sito à Avenida Maringá, nº 4.000, Atuba, CEP 83326-010, para fins exclusivos de depósito fechado.

Espaço reservado para uso exclusivo da Junta Comercial

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03

NIRE Nº 41600750977

DÉCIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

Cláusula 2ª. A Sociedade adota a denominação social de **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS**, e é regida pelo Contrato Social e pelas disposições da Lei nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002 ("Código Civil"), a ela aplicáveis, e nos casos omissos, supletivamente pelas normas e preceitos da Lei nº 6.404 de 15 de dezembro de 1976 ("Lei das S.A."), que rege as sociedades anônimas.

Cláusula 3ª. A Sociedade tem sede na Cidade de Pinhais, Estado do Paraná, na Avenida Maringá, nº 3.592, Atuba, CEP 83326-010, e filiais nos endereços abaixo, podendo abrir ou encerrar outras filiais, escritórios e agências em qualquer parte do território nacional ou fora dele, por resolução do único sócio ou, sobrevivendo a pluralidade de sócios, por deliberação de sócios quotistas representando a maioria absoluta do capital social:

1. Filial na Cidade de Viana, Estado do Espírito Santo, situada na Avenida Guarapari, nº 200, barracão 18B, Caxias do Sul, CEP 29.136-344, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 13.485.130/0002-94, e no NIRE [•];
2. Filial na Cidade de Sapucaia do Sul, Estado do Rio Grande do Sul, situada na Avenida Borges de Medeiros, nº 1.717, Pavilhão 8, bloco B, Colonial, CEP 93212-110, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 13.485.130/0003-75, e no NIRE [•];
3. Filial na Cidade de Pinhais, Estado do Paraná, situada na Avenida Maringá, nº 4.000, Atuba, CEP 83326-010 (depósito fechado).

Cláusula 4ª. A responsabilidade do(s) sócio(s) é limitada ao valor de suas quotas, mas todos os sócios respondem solidariamente pela integralização do capital social, nos termos do artigo 1.052 do Código Civil, não respondendo o(s) sócio(s) subsidiariamente pelas obrigações sociais.

Espaço reservado para uso exclusivo da Junta Comercial

Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large checkmark-like signature and initials 'A' and 'B'.

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03

NIRE Nº 41600750977

DÉCIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

Cláusula 5ª. As quotas são indivisíveis em relação à Sociedade e, sobrevivendo pluralidade de sócios, não poderão ser transferidas ou alienadas a qualquer título a terceiros sem o consentimento dos demais sócios, aos quais é assegurado o direito de preferência na proporção das quotas possuídas, em igualdade de condições.

Parágrafo único. O sócio que desejar transferir suas quotas no todo ou em parte deverá notificar por escrito à Sociedade e aos demais sócios, informando o preço, forma e prazo de pagamento, para que estes exerçam o direito de preferência, dentro de 90 (noventa) dias contados do recebimento da notificação. Decorrido esse prazo sem que seja exercido o direito de preferência e existindo o propósito de alienação a terceiro, o sócio ofertante deverá indicar à sociedade o nome e qualificação do pretendente e todas as condições do negócio, para ser apreciado e decidido pelos demais sócios o seu ingresso ou não na Sociedade, sendo que, na hipótese negativa, o sócio ofertante terá o direito à apuração e pagamento dos seus haveres, na forma do disposto na Cláusula Décima Quarta do Contrato Social.

Cláusula 6ª. As deliberações sociais serão tomadas por resolução escrita do único sócio formalizada em ata ou alteração contratual, ou, sobrevivendo a pluralidade de sócios, serão tomadas em reunião conforme o disposto nos parágrafos desta Cláusula.

Parágrafo 1º. A reunião torna-se dispensável quando todos os sócios decidirem por escrito sobre a matéria que seria objeto delas, seja em alteração contratual ou em ata lavrada para esta finalidade, que fará parte integrante da alteração contratual para fins de registro.

Espaço reservado para uso exclusivo da Junta Comercial



PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03

NIRE Nº 41600750977

DÉCIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

Parágrafo 2º. As reuniões serão convocadas por correspondência eletrônica com comprovante de entrega, ou carta registrada com aviso de recebimento, ou ainda, de acordo com o disposto no parágrafo terceiro do artigo 1.152, do Código Civil, sendo dispensadas as formalidades previstas em tal artigo quando todos os sócios comparecerem ou se declararem, por escrito, cientes do local, data, hora e ordem do dia.

Parágrafo 3º. Dos trabalhos e das deliberações tomadas em reuniões de sócios será lavrada ata sob a forma de sumário, a qual será assinada pelos quotistas presentes, quantos bastem à validade das deliberações, mas sem prejuízo dos que queiram assiná-la.

Cláusula 7ª. O falecimento ou a incapacidade do único sócio não dissolverá a Sociedade, que prosseguirá com seus herdeiros, sub-rogados nos direitos e obrigações do sócio falecido, podendo a seu critério, uma vez concluída a partilha, optar pela liquidação da Sociedade ou pela continuidade das atividades sociais. O(s) herdeiro(s) que não desejar(em) ingressar na Sociedade receberá(ão) seus haveres apurados mediante levantamento de balanço especial que tomará por base a situação patrimonial da Sociedade na data do falecimento ou da declaração de incapacidade do único sócio, com pagamento do valor respectivo em 36 (trinta e seis) parcelas mensais, iguais e sucessivas, atualizadas monetariamente pelo IPCA/IBGE, ou na sua falta, por outro índice de preço oficial, vencendo-se a primeira parcela 90 (noventa) dias após a apresentação à Sociedade da autorização judicial para o recebimento.

Espaço reservado para uso exclusivo da Junta Comercial

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03

NIRE Nº 41600750977

DÉCIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

Parágrafo único. Os mesmos critérios de apuração e pagamento de haveres estabelecidos no *caput* desta cláusula serão adotadas para qualquer outra hipótese de resolução da Sociedade em relação a um sócio.

Cláusula 8ª. A Sociedade poderá ser dissolvida e liquidada a qualquer tempo mediante resolução do(s) sócio(s), ou nos casos previstos em lei.

Cláusula 9ª. Considerando as deliberações precedentes e outras adequações que o sócio pretende introduzir, é aprovada a consolidação do Contrato Social, que passa a vigorar com a redação que segue:

"PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03

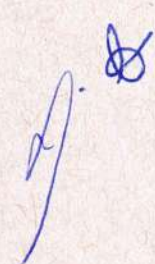
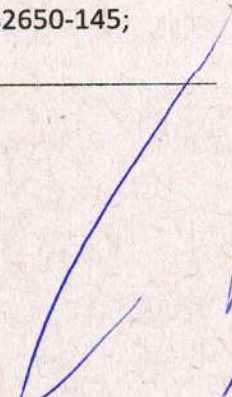
NIRE Nº 41600750977

CONTRATO SOCIAL CONSOLIDADO

Pelo presente instrumento particular,

ALEXANDRE MAGNO BAREA, brasileiro, natural de Curitiba estado do Paraná, nascido em 22/09/1972, divorciado, empresário, portador da Cédula de Identidade Registro Geral ("CI/RG") sob o nº 5.131.347-0, expedida pela Secretaria de Segurança Pública do Estado do Paraná ("SSP-PR"), inscrito no Cadastro de Pessoas Físicas do Ministério da Fazenda ("CPF/MF") sob o nº 802.389.809-44, residente e domiciliado na Cidade de Curitiba, Estado do Paraná, na Rua Fernando de Noronha, nº 819, Boa Vista, CEP 82650-145;

Espaço reservado para uso exclusivo da Junta Comercial



PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.**CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03****NIRE Nº 41600750977****DÉCIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL**

Único sócio da sociedade empresária limitada que gira sob a denominação social de **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.**, inscrita no Cadastro Nacional de Pessoas Jurídicas do Ministério da Fazenda ("**CNPJ/MF**") sob o nº 13.485.130/0001-03, com sede na Cidade de Pinhais, Estado do Paraná, na Avenida Maringá, nº 3.592, Atuba, CEP 83326-010, com Contrato Social arquivado na Junta Comercial do Estado do Paraná ("**JUCEPAR**") sob o NIRE 41600750977, em sessão de 23 de março de 2011;

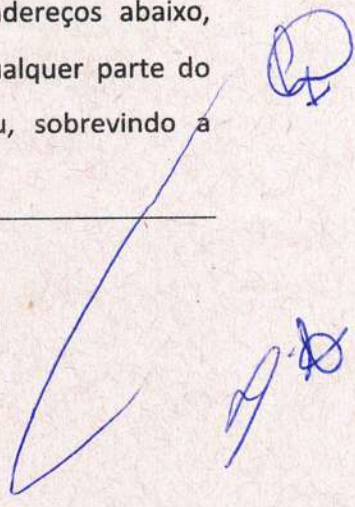
RESOLVE **consolidar** o Contrato Social da Sociedade, que passa vigorar nos termos abaixo:

I.**DENOMINAÇÃO SOCIAL E SEDE**

CLÁUSULA PRIMEIRA: A Sociedade adota a denominação social de **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS.** e é regida pelo presente Contrato Social e pelas disposições da Lei nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002 ("**Código Civil**"), a ela aplicáveis, e nos casos omissos, supletivamente pelas normas e preceitos da Lei nº 6.404 de 15 de dezembro de 1976 ("**Lei das S.A.**"), que rege as sociedades anônimas.

CLÁUSULA SEGUNDA: A Sociedade tem sede na Cidade de Pinhais, Estado do Paraná, na Avenida Maringá, nº 3.592, Atuba, CEP 83326-010, e filiais nos endereços abaixo, podendo abrir ou encerrar outras filiais, escritórios e agências em qualquer parte do território nacional ou fora dele, por resolução do único sócio ou, sobrevivendo a

Espaço reservado para uso exclusivo da Junta Comercial



PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03

NIRE Nº 41600750977

DÉCIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

pluralidade de sócios, por deliberação de sócios quotistas representando a maioria absoluta do capital social:

1. Filial no Município de Viana, Estado do Espírito Santo, situada na Avenida Guarapari, nº 200, barracão 18B, Caxias do Sul, CEP 29136-44, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 13.485.130/0002-94;
2. Filial na Cidade de Sapucaia do Sul, Estado do Rio Grande do Sul, situada na Avenida Borges de Medeiros, nº 1.717, Pavilhão 8, Bloco B, Colonial, CEP 93212-110, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 13.485.130/0003-75;
3. Filial na Cidade de Pinhais, Estado do Paraná, situada na Avenida Maringá, nº 4.000, Atuba, CEP 83326-010 (depósito fechado).

II.

PRAZO DE DURAÇÃO

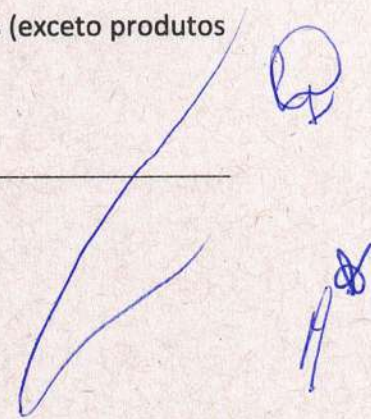
CLÁUSULA TERCEIRA: O prazo de duração da Sociedade é indeterminado.

III.

OBJETO SOCIAL

CLÁUSULA TERCEIRA: A Sociedade tem por objeto o comércio atacadista de produtos farmacêuticos, médicos hospitalares e odontológicos; medicamentos controlados; cosméticos e perfumarias; complementos e suplementos alimentícios; produtos para saúde e do segmento farmacêutico; e o transporte rodoviário de cargas (exceto produtos perigosos e mudanças), intermunicipal, interestadual e internacional.

Espaço reservado para uso exclusivo da Junta Comercial



PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.**CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03****NIRE Nº 41600750977****DÉCIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL****IV.****CAPITAL SOCIAL**

CLÁUSULA QUARTO: O capital social totalmente subscrito e integralizado é no valor de R\$ 200.000,00 (duzentos mil reais), representado por 200.000 (duzentas mil) quotas no valor nominal unitário de R\$ 1,00 (um real), todas de titularidade do único sócio, conforme abaixo:

SÓCIO	Nº QUOTAS	VALOR – R\$	%
ALEXANDRE MAGNO BAREA	200.000	200.000,00	100
TOTAL	200.000	200.000,00	100

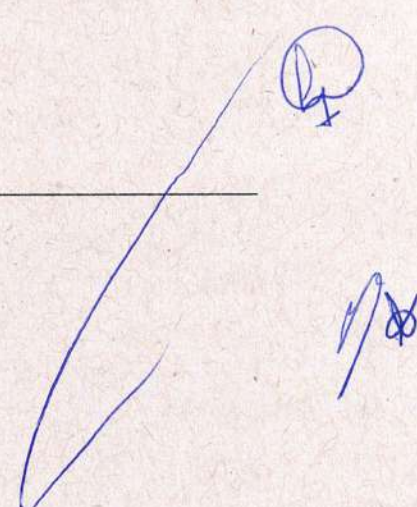
V.**RESPONSABILIDADE**

CLÁUSULA QUINTA: A responsabilidade do(s) sócio(s) é limitada ao valor de suas quotas, mas todos os sócios respondem solidariamente pela integralização do capital social, nos termos do artigo 1.052 do Código Civil, não respondendo o(s) sócio(s) subsidiariamente pelas obrigações sociais.

CLÁUSULA SEXTA: As quotas sociais e todos os direitos a elas inerentes são declaradas impenhoráveis e não sujeitas a execução por dívidas de qualquer natureza de seu(s) titular(es).

VI.**CESSÃO DE QUOTAS**

Espaço reservado para uso exclusivo da Junta Comercial



PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03

NIRE Nº 41600750977

DÉCIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

CLÁUSULA SÉTIMA: As quotas são indivisíveis em relação à Sociedade e, sobrevindo pluralidade de sócios, não poderão ser transferidas ou alienadas a qualquer título a terceiros sem o consentimento dos demais sócios, aos quais é assegurado o direito de preferência na proporção das quotas possuídas, em igualdade de condições.

PARÁGRAFO ÚNICO: O sócio que desejar transferir suas quotas no todo ou em parte deverá notificar por escrito à Sociedade e aos demais sócios, informando o preço, forma e prazo de pagamento, para que estes exerçam o direito de preferência, dentro de 90 (noventa) dias contados do recebimento da notificação. Decorrido esse prazo sem que seja exercido o direito de preferência e existindo o propósito de alienação a terceiro, o sócio ofertante deverá indicar à sociedade o nome e qualificação do pretendente e todas as condições do negócio, para ser apreciado e decidido pelos demais sócios o seu ingresso ou não na Sociedade, sendo que, na hipótese negativa, o sócio ofertante terá o direito à apuração e pagamento dos seus haveres, na forma do disposto na Cláusula Décima Quarta.

VII.

DELIBERAÇÕES SOCIAIS

CLÁUSULA OITAVA: Sobrevindo a pluralidade de sócios, ressalvados os quóruns específicos estabelecidos no Código Civil no Capítulo que trata sobre as sociedades limitadas, os quais serão integralmente respeitados, as deliberações sociais para quaisquer efeitos e matérias, sem nenhuma exceção por falta de expressa menção nesta cláusula, inclusive para efeito de cisão, incorporação, fusão, transformação da sociedade

Espaço reservado para uso exclusivo da Junta Comercial

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03

NIRE Nº 41600750977

DÉCIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

em outro tipo jurídico ou destituição de sócio nomeado administrador(a) no Contrato Social, serão tomadas por maioria de votos entre os presentes em reunião ou assembleia, cabendo um voto a cada quota do capital social.

CLÁUSULA NONA: As deliberações sociais serão tomadas por resolução escrita do único sócio formalizada em ata ou alteração contratual, ou, sobrevindo a pluralidade de sócios, serão tomadas em reunião conforme o disposto nos parágrafos desta Cláusula.

PARÁGRAFO PRIMEIRO: A reunião torna-se dispensável quando todos os sócios decidirem por escrito sobre a matéria que seria objeto delas, seja em alteração contratual ou em ata lavrada para esta finalidade, que fará parte integrante da alteração contratual para fins de registro.

PARÁGRAFO SEGUNDO: As reuniões serão convocadas por correspondência eletrônica com comprovante de entrega, ou carta registrada com aviso de recebimento, ou ainda, de acordo com o disposto no parágrafo terceiro do artigo 1.152, do Código Civil, sendo dispensadas as formalidades previstas em tal artigo quando todos os sócios comparecerem ou se declararem, por escrito, cientes do local, data, hora e ordem do dia.

PARÁGRAFO TERCEIRO: Dos trabalhos e das deliberações tomadas em reuniões de sócios será lavrada ata sob a forma de sumário, a qual será assinada pelos quotistas presentes, quantos bastem à validade das deliberações, mas sem prejuízo dos que queiram assiná-la.

VIII.

Espaço reservado para uso exclusivo da Junta Comercial

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03

NIRE Nº 41600750977

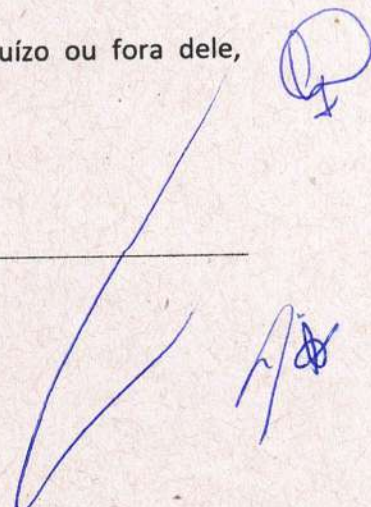
DÉCIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

ADMINISTRAÇÃO

CLÁUSULA DÉCIMA: A Sociedade será administrada por 1 (um) Administrador, ao qual compete privativa e individualmente o uso do nome empresarial e a representação ativa e passiva, judicial e extrajudicial, em qualquer ato, perante pessoas físicas, jurídicas, autoridades, órgãos ou repartições públicas federais, estaduais, municipais ou autarquias, competindo-lhe, ainda:

- a) Realizar todos os atos e celebrar contratos e convênios que se relacionem com os fins sociais e que se enquadrem no objeto da Sociedade;
- b) Assinar, emitir e endossar cheques e duplicatas, letras de câmbio, notas promissórias; assinar propostas ou contratos de abertura de contas bancárias e movimentá-las, fazer retiradas mediante recibos, autorizar débitos, transferências e pagamentos por meio de cartas, fac-símile ou e-mails; solicitar saldos, extratos de conta e requisitar talões de cheques bancários para uso da Sociedade;
- c) Contrair empréstimos com empresas públicas, paraestatais, de economia mista ou órgãos governamentais e bancos comerciais, incluindo o Banco do Brasil e a Caixa Econômica Federal;
- d) Participar de reuniões ou assembleias gerais ordinárias e extraordinárias de sociedades das quais a Sociedade venha a ser sócia quotista ou acionista, firmar instrumentos de constituição ou alteração de contrato ou estatuto de qualquer sociedade;
- e) Constituir procuradores para representar a Sociedade em Juízo ou fora dele, conferindo-lhes os poderes necessários.

Espaço reservado para uso exclusivo da Junta Comercial



PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03

NIRE Nº 41600750977

DÉCIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

PARÁGRAFO ÚNICO: O cargo de Administrador poderá ser exercido por pessoas naturais, sócios ou não, residentes no País, nomeados por decisão do único sócio.

CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA: Fica expressamente vedado o uso da denominação social sob qualquer pretexto ou modalidade em operações ou negócios estranhos ao objeto social, especialmente a prestação de avais, endossos, fianças ou cauções de favor.

CLÁUSULA DÉCIMA SEGUNDA: O Administrador perceberá a título de remuneração *pro labore* quantia mensal fixada pelo único sócio, a qual será levada à conta de despesas gerais.

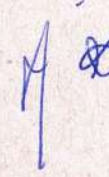
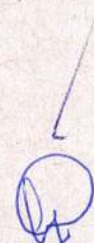
CLÁUSULA DÉCIMA TERCEIRA: É investido e empossado no cargo de Administrador da Sociedade o sócio **ALEXANDRE MAGNO BAREA**, já qualificado neste instrumento, o qual declara neste ato, sob as penas da lei, não estar impedido, por lei especial, de exercer a administração da Sociedade, nem estar condenado ou sob efeitos de condenação a pena que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, ou por crime falimentar, de prevaricação, peita, suborno, concussão, peculato, ou contra a economia popular, contra o sistema financeiro nacional, contra as normas de defesa da concorrência, contra as relações de consumo, a fé pública ou a propriedade.

IX.

FALECIMENTO OU INCAPACIDADE

CLÁUSULA DÉCIMA QUARTA: O falecimento ou a incapacidade do único sócio não dissolverá a Sociedade, que prosseguirá com seus herdeiros, sub-rogados nos direitos e

Espaço reservado para uso exclusivo da Junta Comercial



PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03

NIRE Nº 41600750977

DÉCIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

obrigações do sócio falecido, podendo a seu critério, uma vez concluída a partilha, optar pela liquidação da Sociedade ou pela continuidade das atividades sociais. O(s) herdeiro(s) que não desejar(em) ingressar na Sociedade receberá(ão) seus haveres apurados mediante levantamento de balanço especial que tomará por base a situação patrimonial da Sociedade na data do falecimento ou da declaração de incapacidade do único sócio, com pagamento do valor respectivo em 36 (trinta e seis) parcelas mensais, iguais e sucessivas, atualizadas monetariamente pelo IPCA/IBGE, ou na sua falta, por outro índice de preço oficial, vencendo-se a primeira parcela 90 (noventa) dias após a apresentação à Sociedade da autorização judicial para o recebimento.

PARÁGRAFO ÚNICO: Os mesmos critérios de apuração e pagamento de haveres estabelecidos no *caput* desta cláusula serão adotadas para qualquer outra hipótese de resolução da Sociedade em relação a um sócio.

X.

EXERCÍCIO SOCIAL E DISTRIBUIÇÃO DE LUCROS

CLÁUSULA DÉCIMA QUINTA: O exercício social coincidirá com o ano civil, devendo a 31 de dezembro de cada ano serem elaborados o inventário, o balanço patrimonial e o balanço de resultado econômico.

PARÁGRAFO ÚNICO: Em qualquer época do ano a Sociedade poderá levantar balanços intermediários, com ou sem distribuição de lucros.

XI.

Espaço reservado para uso exclusivo da Junta Comercial

[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large signature and several smaller ones, located in the bottom right corner of the page.]

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03

NIRE Nº 41600750977

DÉCIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

LIQUIDAÇÃO E DISSOLUÇÃO

CLÁUSULA DÉCIMA SEXTA: A Sociedade poderá ser dissolvida e liquidada a qualquer tempo mediante resolução do(s) sócio(s), ou nos casos previstos em lei.

XII.

FORO

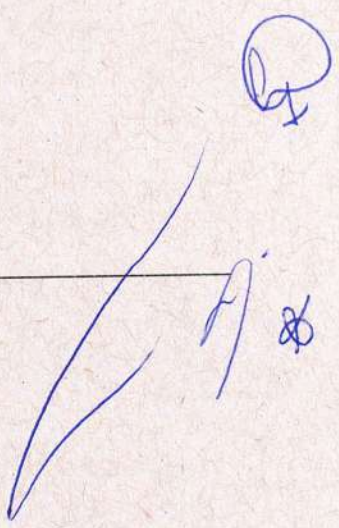
CLÁUSULA DÉCIMA SÉTIMA: Qualquer questão oriunda da interpretação ou execução do Contrato Social ou qualquer outra discussão que surja entre sócios deverá ser decidida no Foro Regional de Pinhais, da Comarca da Região Metropolitana de Curitiba, Estado do Paraná, com expressa renúncia de qualquer outro, por mais privilegiado que seja”.

E por ter assim justo e contratado, o único sócio firma o presente instrumento em 1 (uma) única via digital, obrigando-se ao seu fiel cumprimento, por si, seus herdeiros e sucessores a qualquer título.

Pinhais, 17 de junho de 2024.

ALEXANDRE MAGNO BAREA

Espaço reservado para uso exclusivo da Junta Comercial





ASSINATURA ELETRÔNICA

Certificamos que o ato da empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA consta assinado digitalmente por:

IDENTIFICAÇÃO DO(S) ASSINANTE(S)	
CPF/CNPJ	Nome
80238980944	

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888
PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
<http://www.azevedobastos.not.br>
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevedo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada Código de Autenticação Digital¹ ou na referida sequência, foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes².

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos da atividade Notarial e Registral no Estado da Paraíba, foi instituído pela da Lei Nº 10.132, de 06 de novembro de 2013, a aplicação obrigatória de um Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial em todos os atos de notas e registro, composto de um código único (por exemplo: Selo Digital: ABC12345-X1X2) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser verificada e confirmada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <https://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em 08/12/2020 10:58:34 (hora local) através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevedo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevedo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o Código de Autenticação Digital..

Esta Declaração é válida por tempo indeterminado e está disponível para consulta em nosso site.

¹Código de Autenticação Digital: 54160812204255486898-1

²Legislações Vigentes: Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVÉ DIGITAL

00005b1d734fd94f05712d69fe6bc05b533257e4eb15818c94932adfa8b57448d12e7698a0c0219ec23aa74a18b10d20996c8260e8be81af0a3d1206fbabe6b47f9c04f99dbfbc738ae9079740a314



Presidência da República
Casa Civil
Medida Provisória Nº 2.200-2,
de 24 de agosto de 2001.





MINISTÉRIO DAS CIDADES
CONSELHO NACIONAL DE TRÂNSITO

SAUS Quadra 01 Bloco H Edifício Telemundi II, Ministério das Cidades - Bairro Asa Sul, Brasília/DF, CEP 70070-010
Telefone: 21081812 e Fax: - <http://www.cidades.gov.br>

Ofício Circular nº 2/2017/CONTRAN

Brasília, 29 de junho de 2017.

Aos Senhores

Dirigentes dos órgãos e entidades da Administração Pública Federal, Estadual e Municipal

Assunto: Utilização da CNH como documento de identificação civil após a sua validade.

Senhor(a) Dirigente,

Encaminhamos o presente para informar aos órgãos e entidades da Administração Pública Federal, Estadual e Municipal, que o Conselho Nacional de Trânsito - CONTRAN, em sua 158ª Reunião Ordinária, realizada no dia 21 de junho de 2017, no uso da atribuição que lhe confere o art. 12, inciso VII, do Código de Trânsito Brasileiro - CTB, entendeu que **a Carteira Nacional de Habilitação - CNH pode ser utilizada como documento de identificação em todo o território nacional ainda que em momento posterior à data de validade consignada no referido documento**, uma vez que esta refere-se apenas ao prazo de vigência do exame de aptidão física e mental.

Atenciosamente,

ELMER COELHO VICENZI
Presidente



Documento assinado eletronicamente por **Elmer Coelho Vicenzi, Presidente do Conselho Nacional de Trânsito**, em 29/06/2017, às 11:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 60, da Portaria nº 102/2016 do Ministério das Cidades.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.cidades.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0844068** e o código CRC **D6BD6016**.

Referência: Caso responda este Ofício, indicar expressamente o Processo nº 80000.005794/2017-93

SEI nº 0844068



Pharma Log Produtos Farmacêuticos Ltda
Av Maringá, 3592 – Atuba
CEP: 83.326-010 – Pinhais - PR
E-Mail: licitacao@phlog.com.br
CNPJ: 13.485.130/0001-03 / Insc. Estadual: 90.639.047-72

PROCURAÇÃO

OUTORGANTE: PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA, pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob nº 13.485.130/0001-03, inscrição estadual nº 90.639.047-72, ora estabelecida na Av Maringá, 3592, Bairro Atuba, cidade de Pinhais, Estado do Paraná, neste ato representado pelo seu Diretor, o Sr. ALEXANDRE MAGNO BAREA, portador da Carteira de Identidade nº 5.131.347-0SSP/PR e do CPF nº 802.389.809-44, residente e domiciliado na cidade de Curitiba.

OUTORGADO: Sr. Marcelo Ramos Amancio, pessoa física, portador da cédula de identidade sob nº 5.901.799-3 e CPF/MF sob nº 963.259.419-34, na qualidade de representante.

PODERES: Por este instrumento, o OUTORGANTE confere poderes ao OUTORGADO a participar junto aos Órgãos Públicos Federais, Estaduais e Municipais, na qualidade de representante, com poderes para ofertar lances, assinar as propostas, os Contratos e/ou Atas de Registro de Preços, bem como retirar os empenhos/autorizações de fornecimentos, ordens de compra e/ou correspondências, apresentar recursos, defesas e solicitações referentes aos Processos Licitatórios realizados.

Por ser a expressão da verdade, firmamos a presente.

Pinhais/PR, 05 de maio de 2025.

Alexandre Magno Barea

ALEXANDRE MAGNO BAREA

Diretor

RG: 5.131.347-0 SSP-PR

CPF: 802.389.809-44

Assinado digitalmente na ZapSign por
ALEXANDRE MAGNO BAREA
Data: 05/05/2025 14:42:33.697 (UTC-0300)

Esta procuração tem validade de 12 meses.

Status: Assinado

Documento: PROCURAÇÃO MARCELO RAMOS 2025.Pdf

Número: 626bd31b-a046-4d4e-993c-34c9e71133ff

Data da criação: 05 Maio 2025, 10:06:47

Hash do documento original (SHA256): 704ede87a7302a7ce29d9bcfb0461a42c05096a2879058a1fb18525a80e29f1e



Assinaturas

1 de 1 Assinaturas

Assinado via ZapSign by Truora ALEXANDRE MAGNO BAREA Data e hora da assinatura: 05/05/2025 14:42:33 Token: 8534922c-223f-4bf3-bbba-9f87059413f2	Assinatura Alexandre Magno Barea ALEXANDRE MAGNO BAREA
Pontos de autenticação: Telefone: + 5541999720291 E-mail: alexandre@anbfarma.com.br Nível de segurança: Validado por código único enviado por e-mail	Localização aproximada: -25.396752, -49.184752 IP: 189.108.159.92 Dispositivo: Mozilla/5.0 (Windows NT 10.0; Win64; x64) AppleWebKit/537.36 (KHTML, like Gecko) Chrome/135.0.0.0 Safari/537.36

QR-CODE

As orientações para instalar o Assinador Serpro e realizar a validação do documento digital estão disponíveis em:
<https://www.serpro.gov.br/assinador-digital>.

SERPRO / SENATRAN

[illegible]

I<BRAD24718769<006<<<<<<<<<<
7305210M3301063BRA<<<<<<<<<<8
MARCELO<<RAMOS<AMANCIO<<<<<<<



A 4

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA

CNPJ: 13.485.130/0001-03 - I.E.: 90.639.047-72 - I.M.: 63853

Av Maringá 3592 - Atuba

Pinhais - PR

CEP: 83326-010

Telefone: (41) 3072-8022

E-mail: licitacao@phlog.com.br

www.anbfarma.com.br



Pinhais - PR, 31 de Julho de 2025

À

MUNICIPIO DE COTIPORA

RUA SILVEIRA MARTINS 163 - CENTRO

CEP: 95335-000

COTIPORA - RS

Referência : Pregão Eletrônico N° 32/2025

Processo N° 790/2025

Data de Abertura dia 07/08/2025 às 09:00

Prezados Senhores,

Atendendo a licitação em referência apresentamos a seguir nossa proposta.

Condições gerais da proposta:

Validade da Proposta : 60 dias (Conforme Edital)

Prazo de Entrega : 08 dias (Conforme Edital)

Pagamento : 10 dias (Conforme Edital)

Contrato : 12 meses (Conforme Edital)

Banco(s) para depósito:

BANCO ITAU 341 - AG: 3702 0 - CC: 20525-7

BANCO DO BRASIL 001 - AG: 3406-1 - CC: 5937-4

Item	Nosso Código	Qtde	Und	Descrição / Descrição Técnica / Observação	Preço Unitário R\$	Total Item R\$
1	803561	50	UN	MIRENA 1SIU + 1 INSERTOR - LEVONORGESTREL Registro M.S.: 1705601060033 Marca: BAYER Cód. Barras: 7891106907507	1.187,28	59.364,00
Preço Unitário: UM MIL, CENTO E OITENTA E SETE REAIS E VINTE E OITO CENTAVOS						
Total Item: CINQUENTA E NOVE MIL, TREZENTOS E SESENTA E QUATRO REAIS						
2	960756	200	UN	IMPLANON 68MG 1APLIC + 1 IMPL - ETONOGES ETONOGESTREL 68MG Registro M.S.: 100290210014 Marca: ORGANON Cód. Barras: 7897337716512	500,07	100.014,00
Preço Unitário: QUINHENTOS REAIS E E SETE CENTAVOS						
Total Item: CEM MIL E QUATORZE REAIS						

Valor Total da Proposta R\$: 159.378,00 - CENTO E CINQUENTA E NOVE MIL, TREZENTOS E SETENTA E OITO REAIS

Declaramos nos preços propostos estão incluídos todos os encargos previdenciários, fiscais (ICMS e outros),

comerciais, trabalhistas, tributários, embalagens, fretes, seguros, tarifas, descarga, transporte, responsabilidade civil e demais despesas incidentes ou que venham a incidir direta ou indiretamente sobre o objeto desta licitação.

Declaramos que os preços cotados para os itens constantes no ANEXO ÚNICO do Convênio CONFAZ 87/2002 já estão desonerados de ICMS.

Declaramos que os preços cotados para os itens constantes no CLVIII N° 245, de 21 de Dezembro de 2020, já estão com o desconto do CAP (21,53%). (Publicado no DOU de 23 de Dezembro de 2020, sessão 1, Pág. 1).

Advertimos que, de acordo com a RDC 80/06 Capítulo V ART 10 a 15, a comercialização de medicamentos fracionados é proibido para distribuidores.

Declaramos que estamos cientes e aceitamos todos os termos do Edital e seus Anexos.

Declaramos ainda que nossa empresa não foi declarada inidônea nem encontra-se suspensa ou impedida de licitar e contratar com a Administração Pública.

Declaramos que a proposta apresentada compreende a integralidade dos custos para atendimento dos direitos trabalhistas assegurados na Constituição Federal, nas leis trabalhistas, nas normas infralegais, nas convenções coletivas de trabalho e nos termos de ajustamento de conduta vigentes na data de entrega das propostas;

DECLARA que, para fins do disposto no 1° do art. 63 da Lei Federal n° 14.133/2021, a proposta compreende a integralidade dos custos para atendimento dos direitos trabalhistas assegurados na Constituição Federal, nas leis trabalhistas, nas normas infralegais, nas convenções coletivas de trabalho e nos termos de ajustamento de conduta vigentes na data de entrega desta proposta.

Por ser expressão da verdade, firmo a presente DECLARAÇÃO.

Se vencedora, na qualidade de representante legal, assinará a Ata de Registro de Preços, o Sr(a). ALEXANDRE MAGNO BAREA, portador(a) da carteira de identidade RG n° 5.131.347-0 SSP-PR

Contato para envio de empenhos: empenho@phlog.com.br

Contato para envio de ARP/Contratos: licitacao@phlog.com.br

Endereço para envio de ARP/Contratos:

Rua Alcides Jazar, 520 - Atuba

CEP: 83326-070 - Pinhais PR

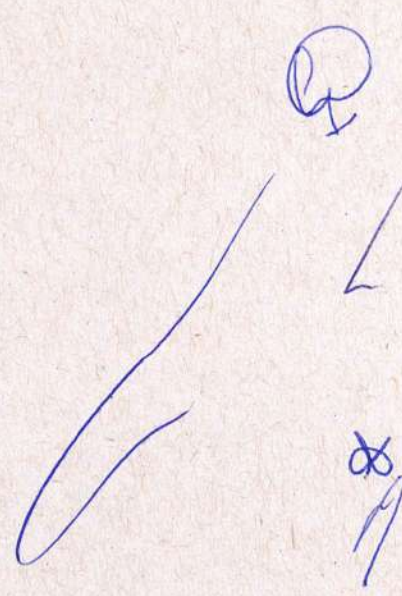
MARCELO Assinado de
RAMOS forma digital por
AMANCIO MARCELO RAMOS
AMANCIO
Dados: 2025.07.31
17:22:38 -03'00'

ALEXANDRE MAGNO BAREA

Cargo: DIRETOR

RG : 5.131.347-0 SSP-PR

CPF: 802.389.809-44



PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-03
Av Maringá 3592 - Atuba
Pinhais - PR
CEP: 83326-010
Telefone: (41) 3072-8022
E-mail: licitacao@phlog.com.br



À
MUNICIPIO DE COTIPORA
RUA SILVEIRA MARTINS 163 - CENTRO
COTIPORA - RS

DECLARAÇÃO DE INTEGRALIDADE DE CUSTOS

Pregão Eletrônico nº 32/2025
Abertura dia 07/08/2025 às 09:00

A empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA, pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob nº 13.485.130/0001-03, inscrição estadual nº 90.639.047-72, ora estabelecida na Av. Maringá, 3592, Bairro Atuba, cidade de Pinhais, Estado do Paraná, por intermédio de seu representante legal, o Sr. ALEXANDRE MAGNO BAREA, portador da Carteira de Identidade nº 5.131.347-0 SSP/PR e do CPF nº 802.389.809-44, DECLARA, sob as penas da lei, que a proposta econômica apresentada compreende a integralidade dos custos para atendimento dos direitos trabalhistas assegurados na Constituição Federal, nas leis trabalhistas, nas normas infralegais, nas convenções coletivas de trabalho e nos termos de ajustamento de conduta vigentes na data de entrega das propostas.

Pinhais-PR, 07 de agosto de 2025

**MARCELO
RAMOS
AMANCIO**

Assinado de forma
digital por MARCELO
RAMOS AMANCIO
Dados: 2025.07.31
17:23:10 -03'00'

ALEXANDRE MAGNO BAREA
DIRETOR
RG nº 5.131.347-0 SSP/PR
CPF: 802.389.809-44

Ficha técnica Item 1

Ficha Técnica Mirena Evo 52 mg IUS BLI 1x1 BR

1. Informações básicas

Nome Comercial	MIRENA	Forma farmacêutica	Dispositivo Intra-uterino
Apresentação	EVO 52 mg IUS BLI 1x1 BR	fabricante	Bayer Oy, Turku, Finlândia
Registro M.S.	1.7056.0106.003-3	Recebimento	agosto-29
Validade	36 meses	Princípio Ativo	levonorgestrel
Classificação terapêutica	PROGESTAGENOS SIMPLES	Restrição de Prescrição	Venda sob prescrição médica
Referência		Lista de Portaria	Receituário simples-tarja vermelha

2. Regulatórios

Registro M.S.	1.7056.0106.003-3	Validade	36 meses	Princípio Ativo	levonorgestrel	Código e descrição DCN	5279 - levonorgestrel
---------------	-------------------	----------	----------	-----------------	----------------	------------------------	-----------------------

3. Packaging Development

Unid por embalagem	comprimento cm	largura cm	Altura cm	Peso Bruto (kg)	Peso líquido (gr)
S	37,9	7,8	19,5	0,503	70
Unitário	comprimento mm	largura mm	Altura (mm)	Peso Bruto (gr)	Peso líquido (gr)
Cartucho	378	76	37	100,6	14
caixa/camada	unidades/camada	unidades/paletes	dimensões do pallet		
2	210	420	1200 x 800 x 850 mm		
codigo interno	8954838	EAN	7891106915977		
			GlindDun 14		
			47891106915975		

4. Informações fiscais

Origem	Código de origem	Tipo de Lista	Descrição de origem	Lista de preços
Importado	1	Positiva	Estrangeira importação direta	Monitorado
NCM	CEST			Redução de Base
30065000	13.005.00			Sim, operação Interna SPVSP

5. Lista de preços - cipiado com PMC

ICMS	ICMS 23%	ICMS 22.5%	ICMS 22%	ICMS 21%	ICMS 20.5%	ICMS 20%	ICMS 19.5%	ICMS 19%	ICMS 18.5%	ICMS 18%	ICMS 17.5%	ICMS 17%	ICMS 17% ALC	ICMS 17% ALC
PF (R\$)	R\$ 1.286,71	R\$ 1.278,41	R\$ 1.270,22	R\$ 1.264,14	R\$ 1.246,25	R\$ 1.238,46	R\$ 1.230,77	R\$ 1.223,17	R\$ 1.215,57	R\$ 1.207,96	R\$ 1.200,35	R\$ 1.192,74	R\$ 1.185,13	R\$ 1.177,52
PMC (R\$)	R\$ 1.778,80	R\$ 1.767,33	R\$ 1.755,00	R\$ 1.742,67	R\$ 1.730,34	R\$ 1.718,01	R\$ 1.705,68	R\$ 1.693,35	R\$ 1.681,02	R\$ 1.668,69	R\$ 1.656,36	R\$ 1.644,03	R\$ 1.631,70	R\$ 1.619,37

Observação - Aliquota de 12% somente para genéricos

link para acessar o D.O.U. www.gov.br/impressao_nacional/plbr

6. Repasse de ICMS por UF

IMPORTADO

UF	REPASSE	UF	REPASSE	UF	REPASSE
AC	15,63%	AL	15,63%	AM	16,67%
BA	17,19%	CE	16,67%	DF	13,54%
ES	13,54%	GO	15,63%	MA	19,79%
MG	14,58%	MS	13,54%	MT	13,54%
PA	15,63%	PB	16,67%	PE	17,19%
PI	19,27%	PR	16,15%	PI	18,75%
RN	16,67%	RO	16,15%	RR	16,67%
RS	13,54%	SC	13,54%	SE	15,63%
SP		TO	16,67%		

MVA/IVA

UF	RECEITOR	MVA AUMENTADO	PMC	Red. ICMS	Fator PM/Min
MG		61,84	1690,96	10	-
AL		-	1722,87	10	-
BA		-	1650,22	-	-
ES		-	1650,22	10	-
MS		-	1650,22	26,03	-
MT		-	1650,22	23,97	-
RJ		-	1756,00	38,89	-
*SP		33,11%	-	-	-

*considerado o MVA original

Detalhe do Produto: MIRENA

RMS Item 1

Nome do Produto	MIRENA	Complemento da Marca		Número do Processo	25351.093241/2008-09
Número da Regularização	170560106	Data da Regularização	20/07/2015	Vencimento da Regularização	08/2029
Empresa Detentora da Regularização	BAYER S.A.	CNPJ	18.459.628/0001-15	AFE	1.07.056-8
Princípio Ativo	LEVONORGESTREL, LEVONORGESTREL MICRONIZADO			Categoria Regulatória	Novo
Medicamento de referência	-				
Classe Terapêutica	PROGESTAGENOS SIMPLES			ATC	
Tipo de Priorização	Ordinária	Parecer Público	-		
Bulário Eletrônico	Acesse aqui	Rotulagem			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	52 MG DIU CT ENV + HAST + EMBOLO + SUPORTE INATIVA	1705601060017	Dispositivo Intra-uterino	20/07/2015	36 meses
2	52 MG DIU CT EST APLIC PLAS PETA TRANS Ativo	1705601060025	Dispositivo Intra-uterino	20/07/2015	36 meses
3	52 MG DIU CT EST APLIC PLAS PETG TRANS Ativo	1705601060033	Dispositivo Intra-uterino	20/07/2015	36 meses
Princípio Ativo	LEVONORGESTREL MICRONIZADO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				

Embalagem	• Primária - Estojo aplicador de plástico • Secundária - Cartucho
Local de Fabricação	• Fabricante: BAYER OY Código Único: A000092 Endereço: PANSIONTIE 47, 20210, TURKU - FINLÂNDIA Etapas de Fabricação: Processo produtivo completo
Via de Administração	INTRAUTERINA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Q

✓

✗

A

✓

Bula Item 1.



Mirena[®]
(levonorgestrel)

Bayer S.A.

Endoceptivo (DIU – Dispositivo Intrauterino) – 52 mg

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]



Mirena®

levonorgestrel

APRESENTAÇÃO

Mirena® (levonorgestrel) é um endoceptivo, ou seja, um dispositivo intrauterino (DIU) com liberação de levonorgestrel, cuja taxa de liberação média *in vivo* é de 20 mcg/dia durante o primeiro ano.

Apresenta-se em:

Cartucho contendo 1 blister estéril com 1 endoceptivo (DIU) e 1 aplicador.

USO INTRAUTERINO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada endoceptivo (DIU) contém 52 mg de levonorgestrel e apresenta taxa de liberação média *in vivo* de 20 mcg/dia durante o primeiro ano.

Excipientes: elastômero de polidimetilsiloxano, cilindro de polidimetilsiloxano, estrutura em T, fios de remoção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Contracepção (até 8 anos);
- Menorragia idiopática (até 5 anos);
- Prevenção da hiperplasia endometrial na terapia de reposição estrogênica (até 5 anos).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Contracepção

Estudos clínicos de eficácia contraceptiva com Mirena® (levonorgestrel) consistentemente demonstram a sua eficácia contraceptiva.

A eficácia contraceptiva de Mirena® (levonorgestrel) até 5 anos de uso foi estudada em cinco grandes estudos clínicos conduzidos na Europa (Finlândia, Suécia, Noruega, Reino Unido e Hungria), nos Estados Unidos e Japão com 3.330 mulheres em idade fértil que já tiveram filho (92,0%) e nulíparas (7,7%), com idade média (DP) de 30,8 (5,4) anos, peso médio (DP) de 62,8 (12,9) kg e IMC médio (DP) de 23,3 (4,4) kg/m². As mulheres participantes necessitavam de contracepção e não havia contraindicações para o uso de Mirena® (levonorgestrel). A duração dos estudos abrangeu um período de uso de até 5 anos, com uma exposição total de 7.110 mulheres-ano. As taxas de gravidez (desfecho primário de eficácia) são apresentadas como Índice de Pearl e estimativa de Kaplan-Meier



na Tabela 1. A eficácia contraceptiva de Mirena® (levonorgestrel) para o uso prolongado, além de 5 anos, foi avaliada em um estudo de extensão, multicêntrico, aberto e não controlado realizado nos Estados Unidos. O estudo incluiu mulheres de 18 a 35 anos de idade que usavam Mirena® (levonorgestrel) por pelo menos 4,5 anos e não mais de 5 anos na inclusão. A população consistiu em 362 mulheres usando Mirena® (levonorgestrel). Destas, 47,2% eram nulíparas. As mulheres eram predominantemente brancas (75,4%); 14,1% das mulheres eram negras/afro-americanas; 2,5% eram asiáticas e 11,3% eram hispânicas. A faixa de peso foi de 38,5-163,5 kg (peso médio: 75,6 kg) e o IMC médio foi de 27,9 kg/m² (variação: 15,4-57,7 kg/m²).

A taxa de gravidez calculada como o Índice de Pearl (IP) foi o desfecho primário de eficácia usado para avaliar a eficácia contraceptiva. O IP foi baseado na exposição equivalente a ciclos de 28 dias; os ciclos avaliáveis excluíram aqueles em que um método contraceptivo adicional foi utilizado, a menos que tenha ocorrido uma gravidez nesse ciclo. A taxa cumulativa de gravidez de 3 anos para os anos 6, 7 e 8 apresentada na Tabela 1 foi estimada pelo método de Kaplan-Meier.

A eficácia contraceptiva de Mirena® (levonorgestrel) está resumida na Tabela 1:

Tabela 1: Taxa de falha cumulativa (%) e Índice de Pearl

Ano	Taxa de falha cumulativa (%)* (95% IC)	Índice de Pearl (95% IC)
Eficácia contraceptiva durante os anos 1 a 5 (N= 3330, Dados agrupados de estudos contraceptivos de até 5 anos)		
Ano 1	0,20 (0,09; 0,46)	0,21 (0,08; 0,45)
Anos 1 a 5	0,71 (0,37; 1,33)	
Eficácia contraceptiva durante os anos 6 a 8 (N=362, Estudo de extensão de Mirena® (levonorgestrel))		
Ano 6	0,29 (0,04; 2,05)	0,34 (0,01; 1,88)
Ano 7		0,40 (0,01; 2,25)
Ano 8		0,00 (0,00; 1,90)
Anos 6 a 8	0,68 (0,17; 2,71)	0,28 (0,03; 1,00)

*Método de Kaplan-Meier

O índice de falha também inclui gestações devido a expulsões e perfurações não detectadas. Foi observada eficácia contraceptiva semelhante em um grande estudo de pós-comercialização com mais de 17.000 mulheres usuárias de Mirena® (levonorgestrel). Em



um grande estudo coorte, prospectivo, comparativo, não-intervencional com um período de observação de um ano, incluindo mais de 43.000 usuárias de Mirena® (levonorgestrel) o índice de Pearl de Mirena® (levonorgestrel) foi 0,06 (IC 95%: 0,04-0,09). Como o uso de Mirena® (levonorgestrel) não requer a adesão da ingestão diária pelas usuárias, os índices de gestação em “uso típico” são semelhantes àqueles observados em estudos clínicos controlados (“uso perfeito”).

O uso de Mirena® (levonorgestrel) não interfere na fertilidade futura. Cerca de 80% das usuárias que desejaram engravidar engravidaram no período de 12 meses após a remoção do endoceptivo (DIU).

Menorragia idiopática

Mirena® (levonorgestrel) pode ser utilizado com bons resultados no tratamento de menorragia idiopática.

Em mulheres menorrágicas, o volume de sangramento menstrual diminui em 62-94% no final de três meses de uso e em 71-95% no final de 6 meses de uso. Mirena® (levonorgestrel) demonstrou eficácia semelhante na redução de perda sanguínea menstrual por até 2 anos comparado à ablação ou ressecção do endométrio. A menorragia causada por leiomiomas submucosos pode responder de maneira menos favorável. A redução do sangramento aumenta a concentração de hemoglobina no sangue. Mirena® (levonorgestrel) também alivia a dismenorreia.

Prevenção de hiperplasia endometrial na terapia de reposição estrogênica

Mirena® (levonorgestrel) demonstrou ser eficaz na prevenção da hiperplasia endometrial durante tratamento estrogênico contínuo, tanto com a administração estrogênica por via oral como por via transdérmica. A taxa de hiperplasia observada na terapia estrogênica isolada é de aproximadamente 20%. Em estudos clínicos, com o total de 634 usuárias de Mirena® (levonorgestrel) na perimenopausa e na pós-menopausa não foi relatado nenhum caso de hiperplasia endometrial durante o período que varia de um até cinco anos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

O levonorgestrel é um progestógeno com atividade antiestrogênica utilizado em ginecologia de diversas formas: como componente progestogênico em contraceptivos orais e na terapia de reposição hormonal ou isoladamente para contracepção em pílulas contendo somente progestógeno e implantes subdérmicos. O levonorgestrel também pode ser administrado na cavidade uterina por meio de um endoceptivo (DIU), possibilitando a utilização de doses diárias muito baixas, uma vez que o hormônio é liberado diretamente no órgão-alvo.

Mirena® (levonorgestrel) apresenta efeitos progestogênicos, principalmente locais, na cavidade uterina. A elevada concentração de levonorgestrel no endométrio inibe os receptores endometriais de progesterona e estrogênio, tornando o endométrio insensível



ao estradiol circulante e promovendo, assim, um intenso efeito antiproliferativo. Durante o uso de Mirena® (levonorgestrel), foram observadas alterações morfológicas do endométrio e uma fraca reação local do tipo corpo estranho. O espessamento do muco cervical previne a passagem dos espermatozoides através do canal cervical. As condições locais do útero e das tubas uterinas inibem a função e a mobilidade dos espermatozoides, prevenindo a fertilização. Em algumas mulheres, a ovulação é inibida.

O padrão menstrual resulta da ação direta do levonorgestrel sobre o endométrio e não reflete o ciclo ovariano. Não se observou diferença nítida no desenvolvimento folicular, na ovulação ou na produção de estradiol e progesterona em mulheres com diferentes padrões de sangramento. Durante o processo de inativação da proliferação do endométrio, pode ocorrer um aumento inicial de gotejamento durante os primeiros meses de uso. Após este período, a intensa supressão do endométrio ocasiona redução da duração e do volume de sangramento menstrual durante o uso de Mirena® (levonorgestrel). Um fluxo escasso frequentemente evolui para sangramento pouco frequente ou amenorreia. A função ovariana permanece normal e os níveis de estradiol são mantidos, mesmo quando as usuárias de Mirena® (levonorgestrel) apresentam amenorreia.

➤ Propriedades farmacocinéticas

O princípio ativo de Mirena® (levonorgestrel) é o levonorgestrel. O levonorgestrel é diretamente liberado na cavidade uterina. Taxas de liberação *in vivo* estimadas para diferentes pontos de tempo são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Taxa de liberação *in vivo* estimadas para Mirena® (levonorgestrel)

Tempo	Taxa de liberação <i>in vivo</i> estimada (mcg/dia)
24 dias após a inserção	21
60 dias após a inserção	21
1 ano após a inserção	19
3 anos após a inserção	14
5 anos após a inserção	11
8 anos após a inserção	7
Média sobre o primeiro ano	20
Média sobre 3 anos	18
Média sobre 5 anos	15
Média sobre 6 anos	15
Média sobre 7 anos	14
Média sobre 8 anos	13

- Absorção



Após a inserção, Mirena® (levonorgestrel) libera levonorgestrel imediatamente na cavidade uterina, como comprovado pelas medições da concentração sérica. Mais de 90% do levonorgestrel liberado está disponível sistemicamente. Após 1 h da inserção de Mirena® (levonorgestrel), o levonorgestrel é detectável no soro/plasma. A concentração máxima é atingida dentro de duas semanas após a inserção e chega a cerca de 180 µg/L (38,3% CV). À medida que ocorre a diminuição do índice de liberação, a média geométrica da concentração sérica de levonorgestrel diminui continuamente como apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Concentração de levonorgestrel total no plasma

Tempo após a inserção	Concentração de levonorgestrel total no plasma (ng/L) (CV% geométrico)
24 dias	175 (37,6)
2 meses	169 (37,1)
1 ano	159 (37,4)
3 anos	139 (37,8)
5 anos	123 (38,2)
8 anos	100 (39,9)

A elevada exposição local ao medicamento na cavidade uterina leva ao elevado gradiente de concentração a partir do endométrio para o miométrio (gradiente endométrio/miométrio > 100 vezes) e a baixas concentrações séricas de levonorgestrel (gradiente endométrio/soro > 1.000 vezes).

Em mulheres pós-menopáusicas usando Mirena® (levonorgestrel) concomitantemente com tratamento estrogênico não oral, a concentração sérica mediana de levonorgestrel diminui de 257 pg/mL (25º a 75º percentis: 186 pg/mL a 326 pg/mL) aos 12 meses para 149 pg/mL (122 pg/mL a 180 pg/mL) aos 60 meses. Quando Mirena® (levonorgestrel) é utilizado junto com um medicamento a base de estrogênio por via oral, a concentração sérica de levonorgestrel aos 12 meses é aumentada para aproximadamente 478 pg/mL (25º a 75º percentis: 341 pg/mL a 655 pg/mL) devido à indução da SHBG pelo tratamento com estrogênio oral.

- Distribuição

O levonorgestrel liga-se de forma inespecífica à albumina sérica e especificamente à SHBG (globulina de ligação a hormônios sexuais). Menos de 2% do levonorgestrel circulante está presente como esteroide livre. O levonorgestrel se liga com alta afinidade à SHBG. Consequentemente, alterações na concentração sérica de SHBG resultam em aumento (em altas concentrações de SHBG) ou diminuição (em baixas concentrações de SHBG) da concentração sérica total de levonorgestrel. A concentração de SHBG diminuiu, em média, cerca de 20% durante os primeiros dois meses de uso após inserção



de Mirena® e permaneceu estável, por conseguinte aumentando levemente até o final dos 8 anos de uso.

O volume médio aparente de distribuição de levonorgestrel é cerca de 106 L.

O peso corporal e a concentração sérica de SHBG demonstraram afetar a concentração sistêmica de levonorgestrel, ou seja, baixo peso corporal e/ou um elevado nível de SHBG aumenta a concentração de levonorgestrel. Em mulheres em idade reprodutiva com baixo peso corporal (37 a 55 kg) a concentração sérica mediana de levonorgestrel é aproximadamente 1,5 vezes maior.

- Biotransformação

O levonorgestrel é extensivamente metabolizado. As vias metabólicas mais importantes são a redução do grupo $\Delta 4$ -3-oxo e as hidroxilações nas posições 2 α , 1 β e 16 β , seguidas da conjugação. O CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo oxidativo de levonorgestrel. Dados *in vitro* disponíveis sugerem que as reações de biotransformação mediadas por CYP podem ser de menor relevância para o levonorgestrel, se comparadas à redução e conjugação.

- Eliminação

A depuração total de levonorgestrel do plasma é de aproximadamente 1,0 mL/min/kg. Apenas quantidades residuais de levonorgestrel são excretadas na forma inalterada. Os metabólitos são excretados junto com as fezes e a urina na proporção de aproximadamente 1. A meia-vida de excreção, a qual é representada principalmente por metabólitos, é de cerca de um dia.

- Linearidade/Não-Linearidade

A farmacocinética do levonorgestrel é dependente da concentração de SHBG, que é influenciada por estrogênios e androgênios. A diminuição da concentração de SHBG leva a redução da concentração sérica total de levonorgestrel, indicando farmacocinética não-linear do levonorgestrel, com relação ao tempo. Baseado na predominante ação local de Mirena® (levonorgestrel), nenhum impacto na eficácia deste produto é esperado.

➤ Dados de segurança pré-clínicos

A avaliação de segurança pré-clínica não revelou risco especial para humanos com base em estudos de segurança farmacológica, farmacocinética, de toxicidade, de genotoxicidade e potencial carcinogênico de levonorgestrel.

Não foi observada embriotoxicidade em coelhas após administração intrauterina de levonorgestrel. A avaliação de segurança dos componentes do elastômero do reservatório hormonal, materiais de polietileno do produto e a combinação do elastômero e levonorgestrel, baseada tanto na avaliação de toxicologia genética em sistemas de teste



padrão *in vitro* e *in vivo* quanto em testes de biocompatibilidade não revelou bioincompatibilidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Mirena® (levonorgestrel) não deve ser usado na presença de quaisquer das seguintes condições:

- suspeita ou diagnóstico de gravidez;
- doença inflamatória pélvica atual ou recorrente;
- infecção do trato genital inferior;
- endometrite pós-parto;
- aborto infectado durante os últimos três meses;
- cervicite;
- displasia cervical;
- tumor maligno uterino ou cervical;
- tumores progestógeno-dependentes;
- sangramento uterino anormal não-diagnosticado;
- anomalia uterina congênita ou adquirida, incluindo leiomiomas, quando estes causarem deformação da cavidade uterina;
- condições associadas ao aumento de susceptibilidade a infecções;
- doença hepática aguda ou tumor hepático;
- hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mirena® (levonorgestrel) pode ser usado com precaução após avaliação médica ou deve-se considerar a remoção do endoceptivo (DIU), se existirem quaisquer das seguintes condições ou se estas aparecerem pela primeira vez:

- enxaqueca, enxaqueca focal com perda visual assimétrica ou outros sintomas indicativos de isquemia cerebral transitória;
- cefaleia excepcionalmente intensa;
- icterícia;
- aumento acentuado da pressão arterial;
- doença arterial grave, como acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio.

Mirena® (levonorgestrel) pode ser usado, com precaução, em mulheres que apresentam cardiopatia congênita ou valvulopatia com risco de endocardite infecciosa.

A administração de levonorgestrel em baixas doses pode afetar a tolerância à glicose. A glicemia deve ser controlada em usuárias de Mirena® (levonorgestrel) que sejam diabéticas. No entanto, de modo geral, não há necessidade de alterar o regime terapêutico em usuárias diabéticas de Mirena® (levonorgestrel).



Sangramentos irregulares podem mascarar alguns sinais e sintomas de pólipos ou câncer endometriais; nestes casos medidas diagnósticas devem ser consideradas. Mirena® (levonorgestrel) não é o método de primeira escolha para mulheres na pós-menopausa com atrofia uterina avançada.

Dados disponíveis demonstram que Mirena® (levonorgestrel) não aumenta o risco de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa com idade inferior a 50 anos.

Devido à exposição limitada em estudos com Mirena® (levonorgestrel) na indicação de prevenção da hiperplasia endometrial durante terapia de reposição estrogênica, os dados disponíveis não foram suficientes para confirmar ou refutar risco de câncer de mama quando Mirena® (levonorgestrel) é usado para essa indicação.

➤ Consulta / Exame médico

Antes da inserção, a usuária deve ser informada sobre eficácia, riscos e reações adversas de Mirena® (levonorgestrel). Deve-se realizar exame médico, incluindo exame pélvico, e das mamas. Esfregaço cervical deve ser realizado conforme necessário, de acordo com a avaliação médica. Deve-se excluir a existência de gravidez e de doenças sexualmente transmissíveis e as infecções genitais devem ser adequadamente tratadas. Para período de inserção, ver seção “Posologia e Modo de usar”, para excluir possibilidade de gravidez. A posição do útero e o tamanho da cavidade uterina devem ser determinados. O posicionamento de Mirena® (levonorgestrel) no fundo do útero é particularmente importante para assegurar exposição uniforme do endométrio ao progestógeno, prevenir a expulsão e maximizar a eficácia. Portanto, as instruções para a inserção devem ser seguidas cuidadosamente.

Uma vez que a técnica de inserção de Mirena® (levonorgestrel) é diferente da dos dispositivos intrauterinos, deve-se dar atenção especial ao treinamento da técnica correta de inserção.

A inserção e remoção de Mirena® (levonorgestrel) podem estar associadas com dor e sangramento. O procedimento pode causar desmaio como reação vasovagal ou crise em paciente epilética.

A paciente deve ser reexaminada 4 a 12 semanas após a inserção e, posteriormente, uma vez por ano ou mais frequentemente, se for clinicamente indicado.

Mirena® (levonorgestrel) não é adequado para uso na contracepção de emergência (pós-coital).

Como sangramento irregular/gotejamento é comum durante os primeiros meses de terapia, recomenda-se excluir a existência de patologia endometrial antes da inserção de Mirena® (levonorgestrel).

Se a usuária permanecer com o endoceptivo (DIU) Mirena® (levonorgestrel) inserido anteriormente para contracepção, deve-se excluir a possibilidade de patologia endometrial no caso de ocorrência de alterações do sangramento após o início da terapia de reposição estrogênica.



Se ocorrer irregularidade de sangramento durante um tratamento prolongado, medidas diagnósticas apropriadas também devem ser empregadas.

➤ **Sangramento pouco frequente / amenorreia**

Em mulheres em idade fértil, ocorre instalação gradual de sangramento pouco frequente e amenorreia em 57% e 16% das mulheres durante o primeiro ano de uso, respectivamente. Ao final do oitavo ano de uso do Mirena® (levonorgestrel), 26% e 34 % das pacientes apresentaram sangramento pouco frequente e amenorreia, respectivamente.

Se não ocorrer sangramento no período de seis semanas desde o início da menstruação anterior, a possibilidade de gestação deve ser considerada. Em pacientes amenorreicas não é necessário repetir o teste de gravidez, a menos que outros sinais o indiquem.

Quando Mirena® (levonorgestrel) é utilizado em associação com terapia de reposição estrogênica contínua, instala-se gradualmente um padrão sem sangramento na maioria das mulheres durante o primeiro ano.

➤ **Infecção pélvica**

O aplicador ajuda a proteger Mirena® (levonorgestrel) de contaminação por microrganismos durante o processo de inserção e o aplicador de Mirena® (levonorgestrel) foi desenhado para minimizar o risco de infecções. Em usuárias de DIUs de cobre, a taxa mais elevada de infecções pélvicas ocorre durante o primeiro mês após a inserção e diminui posteriormente. Alguns estudos sugerem que a taxa de infecção pélvica em usuárias de Mirena® (levonorgestrel) é mais baixa do que a verificada com usuárias dos DIUs de cobre. Um dos fatores de risco conhecido para doença inflamatória pélvica é ter tido múltiplos parceiros sexuais. A infecção pélvica pode ter consequências sérias, e isto pode diminuir a fertilidade e aumentar o risco de gravidez ectópica.

Assim como em outros procedimentos ginecológicos ou cirúrgicos, pode ocorrer infecção grave ou sepse (incluindo sepse causada por estreptococos do grupo A) após a inserção de dispositivo intrauterino (DIU), embora este evento seja extremamente raro.

Se ocorrer endometrite ou infecções pélvicas recorrentes, ou se uma infecção aguda for grave ou não responder ao tratamento adequado em alguns dias, Mirena® (levonorgestrel) deve ser removido.

Devem-se realizar exames bacteriológicos e manter acompanhamento, mesmo com sintomas discretos indicativos de infecções.

➤ **Expulsão**

Sintomas de expulsão parcial ou completa de qualquer dispositivo intrauterino podem incluir sangramento ou dor. No entanto, o dispositivo pode ser expelido da



cavidade uterina sem que a usuária o perceba, levando à perda da proteção contraceptiva. Como o uso de Mirena® (levonorgestrel) diminui o fluxo menstrual, um aumento de fluxo pode indicar a ocorrência de expulsão do endoceptivo (DIU).

O risco de expulsão é aumentado em:

- mulheres com história de sangramento menstrual intenso;
- mulheres com IMC (Índice de Massa Corporal) maior que o normal no momento da inserção; esse risco aumenta gradualmente com o aumento do IMC.

Informe a paciente sobre possíveis sinais da expulsão e instrua-a como proceder para checagem dos fios de Mirena® (levonorgestrel). Solicite que ela procure seu médico se os fios não puderem ser sentidos e que evite relações sexuais ou use método contraceptivo de barreira (como preservativo) até que a posição de Mirena® (levonorgestrel) seja confirmada.

A expulsão parcial pode diminuir a eficácia de Mirena® (levonorgestrel).

Em caso de expulsão parcial, Mirena® (levonorgestrel) deve ser removido. Um novo endoceptivo (DIU) pode ser inserido no mesmo procedimento, contanto que a possibilidade de gravidez seja excluída.

➤ Perfuração

Pode ocorrer perfuração ou penetração no corpo uterino ou na cérvix pelo dispositivo intrauterino, mais frequentemente durante a inserção, embora exista a possibilidade de não ser detectado até um período após inserção, podendo ocorrer diminuição da eficácia de Mirena® (levonorgestrel). Caso isto ocorra, o endoceptivo (DIU) deve ser removido.

Em um grande estudo coorte prospectivo comparativo não-intervencional com usuárias de DIUs (n = 61.448 mulheres) com um período observacional de 1 ano, a incidência de perfuração foi de 1,3 (IC 95%: 1,1-1,6) por 1.000 inserções no estudo coorte inteiro; de 1,4 (IC 95%: 1,1-1,8) por 1.000 inserções no braço de Mirena® (levonorgestrel), e de 1,1 (IC 95%: 0,7-1,6) por 1.000 inserções no braço do DIU de cobre. Estendendo o período observacional para 5 anos em um subgrupo deste estudo (n = 39.009 mulheres utilizando Mirena® (levonorgestrel) ou DIU de cobre), a incidência de perfuração detectada em qualquer momento durante o período completo de 5 anos foi de 2,0 (IC 95%: 1,6-2,5) por 1.000 inserções.

O estudo mostrou que lactação no momento da inserção e inserção até 36 semanas após o parto foram ambas associadas com um risco aumentado de perfuração (veja Tabela 4). Estes fatores de risco foram confirmados no subgrupo acompanhado por 5 anos. Ambos os fatores de risco foram independentes do tipo de DIU inserido.

Tabela 4: Incidência de perfuração por 1.000 inserções para o estudo de coorte inteiro, observado por 1 ano, estratificado por lactação e tempo desde o parto, no momento da inserção (mulheres não nulíparas)



	Lactante no momento da inserção	Não lactante no momento da inserção
Inserção $\leq$ 36 semanas após o parto	5,6 (IC 95%: 3,9-7,9; n = 6.047 inserções)	1,7 (IC 95%: 0,8-3,1; n = 5.927 inserções)
Inserção $>$ 36 semanas após o parto	1,6 (IC 95%: 0,0-9,1; n = 608 inserções)	0,7 (IC 95%: 0,5-1,1; n = 41.910 inserções)

O risco de perfurações pode estar aumentado em mulheres com útero retrovertido fixo.

➤ **Gravidez ectópica**

Mulheres com história prévia de gravidez ectópica, cirurgia tubária ou infecção pélvica apresentam risco aumentado de ocorrência de gravidez ectópica. Esta possibilidade deve ser considerada em caso de dores no abdome inferior, em especial quando ocorre simultaneamente ausência de sangramento ou quando mulheres amenorreicas apresentam sangramento. Em estudos clínicos, a taxa de gravidez ectópica com Mirena® (levonorgestrel) foi de aproximadamente 0,1% ao ano. Em um grande estudo coorte prospectivo comparativo não-intervencional com um período de observação de 1 ano, a taxa de gravidez ectópica com Mirena® (levonorgestrel) foi de 0,02%. Esta taxa é menor do que em mulheres que não utilizam qualquer método contraceptivo (0,3-0,5% ao ano). O risco absoluto de gravidez ectópica em usuárias de Mirena® (levonorgestrel) é baixo. No entanto, quando a mulher engravida durante a utilização de Mirena® (levonorgestrel), a probabilidade de ocorrer uma gravidez ectópica aumenta.

➤ **Perda dos fios de remoção**

Se, nos exames de acompanhamento, os fios de remoção do endoceptivo (DIU) não estiverem visíveis na cérvix, deve-se excluir a existência de gravidez. Os fios podem ter se deslocado para o interior do útero ou do canal cervical e podem reaparecer durante o próximo período menstrual. Uma vez excluída a possibilidade de gravidez, os fios podem ser localizados, na maioria das vezes, por meio de sondagem cuidadosa com um instrumento adequado. Caso não seja possível encontrá-los, deve-se considerar a possibilidade de expulsão ou perfuração. Exame ultrassonográfico pode ser utilizado para determinar a correta posição do endoceptivo (DIU). Se a ultrassonografia não estiver disponível ou não for bem-sucedida, pode-se também empregar raio-X para localizar Mirena® (levonorgestrel).

➤ **Cistos ovarianos**



Como o efeito contraceptivo de Mirena® (levonorgestrel) deve-se principalmente por seu efeito local, são observados, com frequência, ciclos ovulatórios com ruptura folicular em mulheres em idade fértil. Algumas vezes, a atresia do folículo é retardada e a foliculogênese pode continuar. Estes folículos aumentados não podem ser diferenciados clinicamente de cistos ovarianos. Cistos ovarianos foram relatados como reação adversa, em aproximadamente 7% das usuárias de Mirena® (levonorgestrel). A maioria destes folículos é assintomática, no entanto, algumas vezes, podem ser acompanhados de dor pélvica ou dispareunia.

Na maioria dos casos, os cistos ovarianos desaparecem espontaneamente dentro de dois a três meses de observação. Caso não ocorra, recomenda-se controle periódico com ultrassonografia e outras medidas diagnósticas/terapêuticas. Em casos raros, uma intervenção cirúrgica pode ser necessária.

➤ Gravidez e lactação

- Gravidez

O uso de Mirena® (levonorgestrel) no caso de gravidez confirmada ou suspeita é contraindicado (ver item “Contraindicações”). Se ocorrer gravidez enquanto Mirena® (levonorgestrel) estiver sendo utilizado, recomenda-se a remoção do endoceptivo (DIU), uma vez que qualquer contraceptivo intrauterino que permaneça *in situ* pode aumentar o risco de abortamento e parto prematuro. A remoção de Mirena® (levonorgestrel) ou a sondagem do útero pode resultar em abortamento espontâneo. A possibilidade de gestação ectópica deve ser excluída. Se o endoceptivo (DIU) não puder ser cuidadosamente removido, a paciente deve ser informada sobre os riscos e possíveis consequências de nascimento prematuro da criança. O desenvolvimento destas gestações deve ser acompanhado cuidadosamente. A usuária deve ser instruída a relatar todos os sintomas que sugiram complicações da gestação, como dores abdominais do tipo câimbras acompanhadas de febre.

Houve casos isolados de masculinização da genitália externa de fetos femininos após exposição local ao levonorgestrel durante a gravidez nos casos em que o endoceptivo (DIU) permaneceu no local.

“Categoria X - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.”

- Lactação

Cerca de 0,1% da dose de levonorgestrel é transferida ao lactente durante a amamentação, mas é pouco provável que haja risco para o lactente com a dose liberada por Mirena® (levonorgestrel) inserido na cavidade uterina.

Não foram observados efeitos deletérios sobre o crescimento ou desenvolvimento da criança, com a utilização de Mirena® (levonorgestrel) iniciada seis semanas após o



parto. Métodos contendo somente progestógeno parecem não afetar a quantidade ou qualidade do leite materno. Em casos raros, tem-se observado sangramento uterino em usuárias lactantes de Mirena® (levonorgestrel).

- Fertilidade

Após a remoção de Mirena® (levonorgestrel), a fertilidade da mulher retorna ao normal.

➤ **Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**
Não são conhecidos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se verificar informações de bula de medicamentos usados concomitantemente para identificar potenciais interações.

- Efeitos de outros medicamentos sobre Mirena® (levonorgestrel)

Podem ocorrer interações com medicamentos que induzem ou inibem enzimas microsossomais, o que pode resultar em aumento ou redução da depuração de hormônios sexuais.

- **Substâncias que aumentam a depuração de levonorgestrel**

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

A influência destes medicamentos na eficácia de Mirena® (levonorgestrel) não é conhecida, mas não se espera que seja de importância maior, considerando o mecanismo de ação local de Mirena® (levonorgestrel).

- **Substâncias com efeito variável na depuração do levonorgestrel**

Quando coadministrado com hormônios sexuais, muitos inibidores de protease HIV/HCV e inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos podem aumentar ou reduzir as concentrações plasmáticas de progestina.

- **Substâncias que reduzem a depuração de levonorgestrel (inibidores enzimáticos)**

Por exemplo, inibidores de CYP3A4 potentes e moderados, tais como antifúngicos azólicos (por exemplo, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol), verapamil, macrolídeos (por exemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem e suco de toranja ("grapefruit") podem aumentar as concentrações plasmáticas de progestina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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



O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

➤ **Características organolépticas**

Mirena® (levonorgestrel) é uma estrutura branca ou quase branca de polietileno em forma de “T” que, na sua haste vertical, apresenta um cilindro com uma mistura de polidimetilsiloxano e levonorgestrel. Este cilindro é coberto por outro cilindro de polidimetilsiloxano, que funciona como uma membrana, regulando a liberação de levonorgestrel. O dispositivo contém um total de 52 mg de levonorgestrel. Na extremidade inferior desta haste estão fixados os fios marrons que se destinam a remoção do dispositivo. A estrutura em “T” de Mirena® (levonorgestrel) contém sulfato de bário, que o torna visível em exame de raio X. O endoceptivo (DIU) e o aplicador são essencialmente livres de impurezas visíveis.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Inserir uma unidade de Mirena® (levonorgestrel) na cavidade uterina. Cada administração é eficaz por oito anos para contracepção e por cinco anos para menorrágia idiopática e prevenção da hiperplasia endometrial na terapia de reposição estrogênica. Para informações sobre remoção ou substituição veja o subitem “Inserção e remoção/substituição”. A taxa de liberação de levonorgestrel *in vivo* após 24 dias da inserção é de aproximadamente 21 mcg/dia, reduzindo gradativamente para aproximadamente 19 mcg/dia após 1 ano, para 11 mcg/dia após 5 anos e para 7 mcg/dia após 8 anos de uso. A taxa média de liberação diária de levonorgestrel é de aproximadamente 20 mcg/dia durante o primeiro ano, 15 mcg/dia durante os 5 primeiros anos e 13 mcg/dia durante o período completo de 8 anos de uso.

Mirena® (levonorgestrel) pode ser utilizado por mulheres submetidas à terapia de reposição hormonal, em combinação com preparados estrogênicos orais ou transdérmicos sem progestógeno.

➤ **Inserção e remoção/substituição**

- Inserção

Em mulheres em idade fértil, Mirena® (levonorgestrel) deve ser inserido na cavidade uterina no período de sete dias após o início da menstruação. Neste caso, nenhum método



contraceptivo adicional é necessário. Mirena® (levonorgestrel) pode ser inserido em qualquer período do ciclo, se o médico estiver razoavelmente certo (conforme definido pela Organização Mundial da Saúde) de que a mulher não está grávida. Se a inserção for feita mais de sete dias após o início da menstruação, um método contraceptivo de barreira deve ser utilizado ou a usuária deve abster-se de relações sexuais pelos próximos sete dias, para prevenir a gravidez. Deve ser considerada a possibilidade de ovulação e concepção antes de utilizar esse produto. Mirena® (levonorgestrel) não é adequado para uso como contraceptivo de emergência (pós-coital) (ver item “Advertências e Precauções”).

Mirena® (levonorgestrel) pode ser substituído por um novo endoceptivo (DIU) em qualquer fase do ciclo. O endoceptivo (DIU) também pode ser inserido imediatamente após abortamento de primeiro trimestre.

As inserções no pós-parto devem ser adiadas até que o útero tenha involuído completamente, no entanto, não deve ser antes de seis semanas subsequentes ao parto. Caso a involução seja consideravelmente tardia, aguardar até 12 semanas subsequentes ao parto. Em caso de dificuldade na inserção e/ou dor eventual ou ainda sangramento durante ou após a inserção, a possibilidade de perfuração deve ser considerada e ações apropriadas devem ser realizadas, tais como exames físicos e de ultrassonografia.

Quando utilizado para proteção endometrial na terapia de reposição estrogênica, Mirena® (levonorgestrel) pode ser inserido a qualquer momento em mulheres amenorreicas, ou durante os últimos dias de menstruação ou sangramento por privação.

Recomenda-se que Mirena® (levonorgestrel) seja inserido apenas por médicos que tenham experiência na inserção deste dispositivo e/ou que tenham sido treinados adequadamente para a inserção de Mirena® (levonorgestrel).

- Remoção

Se os fios não estiverem visíveis, deve-se verificar o local do DIU através de ultrassonografia ou outro método. Se o endoceptivo (DIU) estiver na cavidade uterina, pode-se removê-lo usando pinça estreita. Este procedimento pode requerer dilatação do canal cervical ou outra intervenção cirúrgica.

Mirena® (levonorgestrel) deve ser removido ou substituído após oito anos de uso.

No caso de não se desejar uma gestação, a remoção deve ser realizada em até 7 dias após o início da menstruação em mulheres em idade fértil, caso a mulher esteja apresentando ciclos menstruais regulares. Se o endoceptivo (DIU) for removido em qualquer outro período durante o ciclo ou a mulher não esteja apresentando ciclos menstruais regulares, e a mulher tiver tido relação sexual no período de sete dias anteriores à retirada, ela apresenta risco de engravidar. Para garantir contracepção contínua, um novo dispositivo deve ser inserido imediatamente ou um método contraceptivo alternativo deve ser iniciado.

Menorragia idiopática



Mirena® (levonorgestrel) deve ser removido ou substituído em casos do retorno dos sintomas de menorragia idiopática. Remova ou substitua, no mais tardar, após 5 anos.

Prevenção da hiperplasia endometrial na terapia de reposição estrogênica

Mirena® (levonorgestrel) deve ser removido ou substituído após 5 anos.

Mirena® (levonorgestrel) é removido puxando-se cuidadosamente os fios com pinça. Se os fios não estiverem visíveis e o endoceptivo (DIU) estiver na cavidade uterina, pode-se removê-lo usando pinça estreita. Este procedimento pode requerer dilatação do canal cervical ou outra intervenção cirúrgica.

Se a usuária desejar continuar empregando o mesmo método, um novo endoceptivo (DIU) pode ser inserido imediatamente no mesmo procedimento. Após a remoção de Mirena® (levonorgestrel), o dispositivo deve ser verificado para garantir que esteja intacto. Durante remoções difíceis, foram reportados casos isolados nos quais o cilindro hormonal deslizou sobre as hastes laterais, trazendo-as para seu interior. Esta situação não requer intervenção adicional, desde que a integridade do endoceptivo (DIU) tenha sido verificada. As saliências arredondadas nas extremidades das hastes laterais geralmente previnem a separação do cilindro da estrutura em forma de T do DIU (Dispositivo Intrauterino).

➤ Instruções de uso e manuseio

Mirena® (levonorgestrel) é apresentado em acondicionamento estéril que não deve ser aberto até o momento da inserção. Cada endoceptivo (DIU) deve ser manuseado com precauções assépticas. Se a embalagem estéril estiver danificada, o endoceptivo (DIU) deve ser descartado.

➤ Informações adicionais sobre populações especiais

- Pacientes pediátricos

A eficácia e a segurança de Mirena® (levonorgestrel) foram estabelecidas em mulheres em idade reprodutiva. Não há indicações relevantes para o uso de Mirena® (levonorgestrel) antes da menarca.

- Pacientes idosas

Mirena® (levonorgestrel) não foi estudado em mulheres com idade acima de 65 anos.

- Pacientes com insuficiência hepática

Mirena® (levonorgestrel) é contraindicado em mulheres com doença hepática aguda ou tumor hepático (ver item "Contraindicações").

- Pacientes com insuficiência renal



Mirena® (levonorgestrel) não foi estudado em mulheres com insuficiência renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Resumo do perfil de segurança:

Após a inserção de Mirena® (levonorgestrel), o padrão de sangramento menstrual é alterado na maioria das mulheres. Durante os primeiros 90 dias, sangramento prolongado foi relatado por 22% das mulheres e sangramento irregular por 67% das mulheres, após inserção pós-menstrual de Mirena® (levonorgestrel), diminuindo para 3% e 19% no final do primeiro ano de uso, respectivamente.

Concomitantemente, amenorreia foi relatada por 0% das mulheres e sangramento pouco frequente foi relatado por 11% durante os primeiros 90 dias, aumentando para 16% e 57% no final do primeiro ano de uso, respectivamente.

Ao final do ano 8 de uso do Mirena® (levonorgestrel), sangramento prolongado e sangramento irregular foi relatado em 3% e 10% das usuárias de Mirena® (levonorgestrel), respectivamente. Amenorreia ocorreu em 34% e sangramento pouco frequente em 26% das mulheres.

Quando Mirena® (levonorgestrel) é utilizado em combinação com terapia de reposição estrogênica contínua, o padrão amenorreico desenvolve-se gradualmente na maioria das mulheres durante o primeiro ano.

- Resumo tabulado das reações adversas:

As frequências das reações adversas relatadas com Mirena® (levonorgestrel) estão resumidas na tabela abaixo. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e desconhecida.

A tabela a seguir relaciona as reações adversas conforme classificação por sistema corpóreo MedDRA (MedDRA SOCs). As frequências estão baseadas na incidência dos eventos observados nos estudos clínicos para as indicações de contracepção e menorragia idiopática/ sangramento menstrual excessivo, incluindo 5.091 mulheres e 12.101 mulheres-anos.

As reações adversas nos estudos clínicos para a indicação prevenção da hiperplasia endometrial na terapia de reposição estrogênica (incluindo 514 mulheres e 1.218,9 mulheres-anos) tiveram frequência similar, exceto nos casos especificados.

Tabela 5: Reações adversas

Classificação por Sistema Corpóreo	Muito Comum	Comum	Incomum	Raro	Frequência desconhecida



Distúrbios do Sistema imunológico					Hipersensibilidade incluindo “rash”, urticária e angioedema
Distúrbios Psiquiátricos		Humor deprimido/ Depressão			
Distúrbios do Sistema Nervoso	Cefaleia	Enxaqueca			
Distúrbios gastrintestinais	Dor abdominal/ pélvica	Náusea			
Distúrbios cutâneos e dos tecidos subcutâneos		Acne Hirsutismo	Alopecia		
Distúrbio músculo-esquelético, do tecido conjuntivo e ósseos		Dor nas costas**			
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	Alterações no sangramento incluindo sangramento menstrual aumentado e diminuído, gotejamento (“spotting”), sangramento pouco frequente e amenorreia, vulvovaginite*, corrimento genital*	Infecção do trato genital superior, cistos ovarianos, dismenorreia, dores nas mamas **, expulsão do contraceptivo intrauterino (completa ou parcial)	Perfuração uterina***		
Investigações					Aumento da pressão arterial



Foi utilizado o termo MedDRA mais apropriado para descrever uma determinada reação, sinônimos e condições relacionadas.

***Nos Estudos de prevenção endometrial: “comum”**

****Nos Estudos de prevenção endometrial: “muito comum”**

*****Esta frequência é baseada em um grande estudo coorte prospectivo comparativo não-intervencional em usuárias de DIU, que demonstrou que a amamentação durante o momento da inserção e inserção até 36 semanas após o parto são fatores de risco independentes para perfuração (ver item “Advertências e Precauções”). Em estudos clínicos com Mirena® (levonorgestrel) onde mulheres que estavam amamentando foram excluídas, a frequência de perfuração foi “rara”.**

Um estudo separado com 362 mulheres que usaram Mirena® (levonorgestrel) por mais de 5 anos, mostrou um perfil consistente de reações adversas nos anos 6 a 8.

➤ **Condições da gravidez, puerpério e período perinatal**

Quando ocorre gravidez durante a utilização de Mirena® (levonorgestrel), o risco relativo de gravidez ectópica está aumentado.

➤ **Distúrbios do sistema reprodutivo**

Os fios de remoção podem ser sentidos pelo parceiro durante a relação sexual.

➤ **Distúrbios das mamas**

O risco de câncer de mama é desconhecido quando Mirena® (levonorgestrel) é utilizado para a indicação de “prevenção da hiperplasia endometrial na terapia de reposição estrogênica”. Casos de câncer de mama foram relatados (frequência desconhecida, ver item “Advertências e Precauções”).

➤ **Danos, intoxicação e complicações durante o procedimento**

As seguintes reações adversas foram relatadas durante os procedimentos de inserção ou remoção de Mirena® (levonorgestrel): dores, sangramentos, reações vasovagais relacionadas à inserção, como tonturas ou síncope. O procedimento pode precipitar convulsão em paciente epiléptica.

➤ **Infecções e infestações**



Foram relatados casos de sepse (incluindo sepse causada por estreptococos do grupo A) após a inserção de dispositivo intrauterino (DIU) (ver item “Advertências e Precauções”).

“Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.”

10. SUPERDOSE

Não é relevante.

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

DIZERES LEGAIS

MS-1.7056.0106

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

Fabricado por:

Bayer Oy, Pansiontie
Turku – Finlândia

Embalado por:

Bayer Oy, Pansiontie
Turku – Finlândia

Ou

Bayer Oy, Artukaistentie
Turku – Finlândia

Importado por:

Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1100
04779-900 – Socorro – São Paulo – SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

Venda sob prescrição médica

sac@bayer.com
SAC 0800 7021241



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/06/2025.

0725-VV-LAB-102051-CCDS27



[Handwritten signature]

[Handwritten mark]

[Handwritten signature]



FICHA TÉCNICA DO PRODUTO (apresentação)

Nome Comercial do Produto		Nome Comercial do Produto		Dt. 1º Faturamento	
IMPLANON 68MG 1IMPLANT BRA (OSS)		IMPLANON		01/08/2022	
Codigo do Produto		Fornecedor/Faturado por:			
1046794		Organon Farmaceutica LTDA.			
Princípio ativo - Codigo DCB		Codigo e Descrição da Classe terapêutica Anvisa			
Etonogestrel (DCB 03738)		0502014 - Anticoncepcionais			
Nome e local do Fabricante*		Nome e local de Embalagem Primária			
N.V. Organon, Oss, Holanda		N.V. Organon, Oss, Holanda			
Nome e local de Embalagem Secundária		Importador			
N.V. Organon, Oss, Holanda		Organon Farmacêutica Ltda. - Campinas - Brasil			
Validade do registro		Produto Necessita de Refrigeração?		Registro no Ministério da Saúde	
01/04/2025		Não		1.0029.0211.001-4	
Substancia Controlada - 344?		Grupo do Produto (se substância controlada 344)		Cuidados de Conservação	
Não		N/A		Conservar em temperatura ambiente (Entre 15° e 30°C). Proteger da luz e umidade	
NCM (Codigo com 8 digitos)		Farmacêutico Responsável		C.R.F número:	
3006.60.00		Marcos C. Borgheti		CRF-SP 15.615	
Dimensões da embalagem/cartucho - (C x L x A) (cm)		Dimensões da caixa padrão de embarque - (C x L x A) (cm)		Peso bruto por unidade (em gramas)	
17,9 x 6,7 x 2,5		49,0 x 29,0 x 20,0		63,88	
Unidades por caixa padrão de embarque:		Qtd Unidades por pallet		Codigo de barras (EAN 13)	
72		3546		7897337716512	
Unidade de negócio		Codigo Familia		Desconto para Lançamento:	
WHC		0032300XPL0000KDPA		Conforme Política Comercial	
Tipo de Precificação		Preço		Conforme Política Comercial	
Monitorado		Preço Fábrica (PF)		Conforme Política Comercial	
Decreto Lei 10.147		Preço Máximo ao Consumidor (PMC)		Conforme Política Comercial	
Lista Positiva		Preço Máximo ao Consumidor (PMC)		Conforme Política Comercial	
Tem IPI? Qual Percentual?		Codigo Origem - CST		Conforme Política Comercial	
Aliquota Zero		13.005.00		Conforme Política Comercial	
		Possui PIS/COFINS?		Conforme Política Comercial	
		Não		Conforme Política Comercial	
		Codigo CEST		Conforme Política Comercial	
		1		Conforme Política Comercial	

Detalhe do Produto: IMPLANON

RMS Item 2

Nome do Produto	IMPLANON	Complemento da Marca	IMPLANON NXT	Número do Processo	25351.362071/2021-87
Número da Regularização	100290211	Data da Regularização	10/01/2022	Vencimento da Regularização	04/2035
Empresa Detentora da Regularização	ORGANON FARMACÊUTICA LTDA.	CNPJ	45.987.013/0001-34	AFE	1.00.029-0
Princípio Ativo	ETONOGESTREL			Categoria Regulatória	Novo
Medicamento de referência	-				
Classe Terapêutica	ANTICONCEPCIONAIS			ATC	
Tipo de Priorização	Ordinária	Parecer Público	-	Processo(s) Clone	Acesse aqui
Bulário Eletrônico	Acesse aqui	Rotulagem			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC Ativo	1002902110014	Implante	10/01/2022	60 meses
Princípio Ativo	ETONOGESTREL				
Complemento Diferencial da Apresentação	IMPLANON NXT				
Embalagem	- Primária - SERINGA AUTO-INJETORA - Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária - OUTRAS - Envoltório - OUTRAS (Blister PETG com selante HDPE revestido de EVA)				

Local de Fabricação	Fabricante: N.V. ORGANON KLOOSTERSTRAAT Código Único: Endereço: KLOOSTERSTRAAT 6, 5349 - HOLANDA (PAÍSES BAIXOS) Etapa de Fabricação:
Via de Administração	IMPLANTE SUBCUTANEO
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial Institucional
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não



Handwritten signature and initials in blue ink.

Bula item 2



IMPLANON NXT[®]
etonogestrel

Organon Farmacêutica Ltda.

Implante

68 mg


A 00

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**IMPLANON NXT®**
etonogestrel**APRESENTAÇÕES****IMPLANON NXT®**

Implante de

- 68 mg de etonogestrel em embalagem com 1 aplicador contendo 1 implante.

USO SUBDÉRMICO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

IMPLANON NXT® 68 mg:

Cada implante contém 68 mg de etonogestrel.

Excipientes: copolímero de etileno vinil acetato, sulfato de bário e estearato de magnésio.

A taxa de liberação é de aproximadamente 60-70 mcg/dia na 5ª-6ª semana e reduz a aproximadamente 35-45 mcg/dia no final do primeiro ano; 30-40 mcg/dia no final do segundo ano e 25-30 mcg/dia no final do terceiro ano. O aplicador inovador foi projetado para ser manuseado com uma mão e para facilitar a inserção subdérmica correta do implante.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÃO**

Anticoncepção.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O efeito anticoncepcional do etonogestrel é obtido principalmente por inibição da ovulação. Não foram observadas ovulações nos primeiros dois anos de uso do implante, e só raramente no terceiro ano.^{1,2} Além da inibição da ovulação, o etonogestrel também causa alterações no muco cervical que dificultam a passagem de espermatozoides.³ Os estudos clínicos foram conduzidos em mulheres com idades entre 18 e 40 anos. Embora não tenha sido feita uma comparação direta, a eficácia anticoncepcional pareceu ser, pelo menos, comparável à dos anticoncepcionais combinados orais (acima de 99%).⁴ O alto grau de proteção contra a gravidez é obtido porque, entre outras razões, a ação anticoncepcional de IMPLANON NXT® não depende da adesão da usuária a um regime diário, semanal ou mensal administrado por ela mesma. A ação anticoncepcional do etonogestrel é reversível, o que é perceptível pelo rápido retorno ao ciclo menstrual normal após a retirada do implante. Embora o etonogestrel iniba a ovulação, a atividade ovariana não é totalmente suprimida.² A concentração média de estradiol permanece acima do nível observado na fase folicular inicial.

Características da inserção e remoção do implante: Em um estudo clínico, IMPLANON NXT® foi inserido em 301 mulheres. O tempo médio de inserção (considerado desde a remoção da capa de proteção do aplicador até a retirada da agulha do braço) foi de 27,9 segundos (desvio padrão [DP] = 29,3; n = 291). Após a inserção, 300 dos 301 (99,7%) implantes de IMPLANON NXT® eram palpáveis. O único implante não palpável não havia sido inserido conforme as instruções. Dados sobre a palpabilidade do implante antes de sua remoção foram obtidos de 293 das 301 mulheres. Todas elas relataram que o implante estava palpável. Quatro mulheres não foram questionadas sobre a palpabilidade, e não foi feito acompanhamento das outras quatro antes da remoção do implante.⁵ Em dois estudos clínicos com IMPLANON NXT®, 116 mulheres realizaram avaliação por exame de raios X bidimensional na (após a) inserção e/ou (antes da) remoção. Em 101 de 103 mulheres (98,1%) que realizaram avaliação por exame de raios X na inserção e antes da remoção, IMPLANON NXT® estava claramente visível; em 2 mulheres o implante não estava claramente visível após a inserção, mas estava claramente visível antes da remoção. Os implantes de 13 mulheres avaliadas por exame de raio X somente na inserção (n = 12) ou somente na remoção (n = 1) estavam claramente visíveis.^{6,7}

Referências bibliográficas:

¹ Mäkkäräinen L, Van Beek A, Tuomivaara L, Asplund B, Coelingh Bennink H. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertility and Sterility* 1998;69:714-721.

² Croxatto HB and Mäkkäräinen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception* 1998;58:91S-97S.

³ Davies GC, Li XF, Newton JR. Release characteristics, ovarian activity and menstrual bleeding pattern with a single contraceptive implant releasing 3-ketodesogestrel. *Contraception* 1993;47:251-261.

⁴ Graesslin O and Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: A review of clinical trials and marketing experience. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2008;13(S1):4-12.

⁵ Mansour, Diana. Clinician satisfaction and insertion characteristics of a new applicator to insert radiopaque Implanon: an open-label, noncontrolled, multicenter trial. *Contraception* 2010; 82:243-249.

⁶ Clinical Trial Report of Protocol 34528 (Protocol P05720): A randomized, double-blind, parallel group, bioequivalence study of Implanon® and Radiopaque Implanon.

⁷ Protocol P05702: An open-label, non-controlled multicenter trial to evaluate the insertion characteristics of the radiopaque implant (SCH 9000415) using a next generation applicator.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas: Grupo farmacoterapêutico: progestagênicos, classificação ATC G03AC08. IMPLANON NXT® é um implante não biodegradável e radiopaco contendo etonogestrel, disponível em um aplicador inovador descartável e estéril para uso subdérmico. O etonogestrel é o metabólito biologicamente ativo do desogestrel, um progestagênio amplamente utilizado em anticoncepcionais orais. É estruturalmente derivado da 19-nortestosterona e liga-se com alta afinidade aos receptores de progesterona nos órgãos-alvo.

Em um estudo de 2 anos, no qual a densidade mineral óssea de 44 usuárias foi comparada com a do grupo-controle, que consistiu de 29 usuárias de DIU, não foram observados efeitos adversos sobre a massa óssea. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes sobre o metabolismo lipídico. O uso de anticoncepcionais contendo progestagênicos pode ter um efeito sobre a resistência à insulina e a tolerância à glicose. Estudos clínicos também mostraram que as usuárias de IMPLANON NXT® frequentemente têm sangramento menstrual menos doloroso (dismenorreia).

Propriedades farmacocinéticas: **Absorção** – após a inserção do implante, o etonogestrel é rapidamente absorvido, passando para a circulação. As concentrações que inibem a ovulação são atingidas em 1 dia. As concentrações séricas máximas (entre 472 e 1.270 pg/mL) são atingidas entre 1 e 13 dias. A taxa de liberação do implante diminui com o tempo. Como resultado, as concentrações séricas diminuem rapidamente durante os primeiros meses. No fim do primeiro ano, a concentração média é de cerca de 200 pg/mL (variação de 150 a 261 pg/mL), diminuindo lentamente para 156 pg/mL (variação de 111 a 202 pg/mL) no final do terceiro ano. As variações observadas nas concentrações séricas podem ser parcialmente atribuídas a diferenças no peso corporal. **Distribuição** – 95,5 a 99% do etonogestrel liga-se a proteínas séricas, predominantemente à albumina e, em menor extensão, à globulina ligadora de hormônios sexuais. Os volumes de distribuição central e total são de 27 e 220 litros, respectivamente, e dificilmente são alterados durante o uso de IMPLANON NXT®. **Metabolismo** – o etonogestrel sofre hidroxilação e redução. Os metabólitos são conjugados em sulfatos e glicuronídeos. Estudos em animais mostram que a circulação entero-hepática provavelmente não contribui para a atividade progestagênica do etonogestrel. **Eliminação** – após a administração intravenosa de etonogestrel, a meia-vida média de eliminação é de cerca de 25 horas e a depuração sérica é de aproximadamente 7,5 L/h. A depuração e a meia-vida de eliminação permanecem constantes durante o período de tratamento. O etonogestrel e seus metabólitos são excretados como esteroides livres ou conjugados através da urina e das fezes (1,5:1). Após a inserção em mulheres lactantes, o etonogestrel é excretado no leite na razão leite/soro de 0,44-0,50 durante os primeiros quatro meses. Em mulheres lactantes, a média de transferência de etonogestrel para o lactente é de, aproximadamente, 0,2% da dose materna diária de etonogestrel (2,2% quando os valores são normalizados por quilo de peso corporal). As concentrações apresentam declínio gradual e estatisticamente significativo ao longo do tempo.

Dados de segurança pré-clínicos: Estudos toxicológicos não revelaram quaisquer efeitos, a não ser aqueles que podem ser explicados com base nas propriedades hormonais do etonogestrel, independentemente da via de administração.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os anticoncepcionais de progestagênio isolado não devem ser usados na presença de quaisquer das condições listadas a seguir.

Se qualquer uma dessas condições ocorrer pela primeira vez durante o uso de IMPLANON NXT®, o produto deverá ser retirado imediatamente.

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

- Distúrbio tromboembólico venoso ativo.
- Presença ou histórico de tumor hepático (benigno ou maligno).
- Presença ou histórico de doença hepática grave, enquanto os valores dos testes de função hepática não retornarem ao normal.
- Presença ou suspeita de malignidades sensíveis a esteroide sexual.
- Sangramento vaginal não diagnosticado.
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer componente de IMPLANON NXT®.

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

IMPLANON NXT® não é indicado durante a gravidez. Caso ocorra gravidez durante o uso de IMPLANON NXT®, o implante deverá ser retirado. Estudos em animais mostraram que doses muito altas de substâncias progestagênicas podem causar masculinização de fetos femininos. Estudos epidemiológicos extensos não revelaram aumento do risco de defeitos congênitos em crianças nascidas de mulheres que usaram anticoncepcionais orais antes da gravidez, nem efeito teratogênico quando os anticoncepcionais orais foram utilizados inadvertidamente durante a gravidez.

Embora isso provavelmente se aplique a todos os anticoncepcionais orais, não está claro se também se aplica a IMPLANON NXT®. Dados de farmacovigilância com vários anticoncepcionais combinados orais contendo etonogestrel (metabólito do desogestrel) e desogestrel também não indicam aumento desse risco.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se quaisquer dos fatores de risco/condições mencionados a seguir estiverem presentes, os benefícios do uso de progestagênicos devem ser avaliados individualmente contra possíveis riscos, e discutidos com a paciente antes dela decidir pelo uso de IMPLANON NXT®. No caso de agravamento, exacerbação ou ocorrência pela primeira vez de quaisquer dessas condições, a usuária deve contatar o seu médico. Ele deve, então, decidir se o uso de IMPLANON NXT® deverá ser descontinuado.

- **Carcinoma das mamas:** O risco de câncer de mama aumenta, em geral, com o aumento da idade. Durante o uso de anticoncepcionais orais, o risco de ter câncer de mama diagnosticado aumenta levemente. Esse aumento de risco desaparece gradualmente em 10 anos após a descontinuação do uso de anticoncepcionais orais e não está relacionado à duração do uso, mas à idade da usuária quando os utilizava. O número esperado de casos diagnosticados por 10.000 mulheres que usam anticoncepcionais combinados orais (até 10 anos após a descontinuação do uso) em relação às que nunca usaram durante o mesmo período foi calculado para os respectivos grupos etários em: 4,5/4 (16-19 anos), 17,5/16 (20-24 anos), 48,7/44 (25-29 anos), 110/100 (30-34 anos), 180/160 (35-39 anos) e 260/230 (40-44 anos). O risco em usuárias de métodos anticoncepcionais que contêm somente progestagênicos é, possivelmente, de magnitude semelhante àquele associado a anticoncepcionais combinados orais. Entretanto, para esses métodos, a evidência é menos conclusiva. Comparado ao risco de ter câncer de mama em algum momento da vida, o aumento do risco associado aos anticoncepcionais orais é baixo. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias de anticoncepcionais orais tendem a ser menos avançados que naquelas que não os usaram. O aumento do risco observado nas usuárias de anticoncepcionais orais pode ser devido ao diagnóstico precoce, a efeitos biológicos do anticoncepcional oral ou à combinação dos dois.
- **Eventos trombóticos e outros vasculares:** Investigações epidemiológicas associaram o uso de anticoncepcionais orais combinados com uma maior incidência de tromboembolia venosa (TEV, trombose venosa profunda e embolia pulmonar). Embora a relevância clínica desse achado para etonogestrel (metabólito biologicamente ativo do desogestrel) usado como anticoncepcional na ausência de um componente estrogênico seja desconhecida, IMPLANON NXT® deve ser retirado em caso de trombose confirmada. A retirada de IMPLANON NXT® deve também ser considerada em caso de imobilização prolongada devido a cirurgia ou doença. Embora IMPLANON NXT® seja um anticoncepcional de progestagênio isolado, a avaliação dos fatores conhecidos por aumentarem o risco de tromboembolismo arterial e venoso é recomendada. Mulheres com histórico de distúrbios tromboembólicos devem ser alertadas sobre a possibilidade de recorrência.

Houve relatos pós-comercialização de eventos tromboembólicos arterial e venoso graves, incluindo casos de embolia pulmonar (alguns fatais), trombose venosa profunda, infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais, em mulheres que usavam implantes de etonogestrel. IMPLANON NXT® deve ser removido em caso de trombose.

- **Efeitos no metabolismo lipídico e dos carboidratos:** Embora os progestagênios possam apresentar efeito sobre a resistência periférica à insulina e a tolerância à glicose, não há evidência da necessidade de alterar o regime terapêutico de mulheres com diabetes que usem anticoncepcionais de progestagênio isolado. Entretanto, as mulheres com diabetes devem ser cuidadosamente observadas enquanto usarem anticoncepcionais de progestagênio isolado.
- Mulheres que estão em tratamento de hiperlipidemia devem ser rigorosamente acompanhadas se optarem por usar IMPLANON NXT®. Alguns progestagênios podem elevar as concentrações de LDL e tomar o controle da hiperlipidemia mais difícil.
- **Gravidez ectópica:** A proteção de anticoncepcionais de progestagênio isolado tradicionais contra gravidez ectópica não é tão boa quanto a de anticoncepcionais combinados orais, que foram associados à ocorrência frequente de ovulação durante o uso desses métodos. Apesar do fato de IMPLANON NXT® consistentemente inibir a ovulação, a gravidez ectópica deve ser considerada no diagnóstico diferencial se a mulher apresentar amenorreia ou dor abdominal.
- **Pressão sanguínea elevada:** Se durante o uso de IMPLANON NXT® ocorrer hipertensão persistente ou se um aumento significativo da pressão arterial não responder adequadamente ao tratamento anti-hipertensivo, IMPLANON NXT® deve ser retirado.
- **Doença no fígado:** Caso ocorram distúrbios crônicos ou agudos da função hepática, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para exame e orientação.
- **Cloasma:** Cloasma pode ocorrer ocasionalmente, especialmente em mulheres com histórico de cloasma gravídico. Mulheres com tendência a cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto usarem IMPLANON NXT®.
- **Peso corporal:** O efeito anticoncepcional de IMPLANON NXT® está relacionado às concentrações plasmáticas de etonogestrel, que são inversamente proporcionais ao peso corporal, e diminuem com o tempo após a inserção. A experiência clínica de IMPLANON NXT® durante o terceiro ano de uso em mulheres com peso corporal elevado é limitada. Assim, não se pode excluir a possibilidade de que o efeito anticoncepcional nessas mulheres durante o terceiro ano de uso seja menor que aquele em mulheres com peso normal. Portanto, o médico deve considerar a substituição do implante em um prazo menor em mulheres com sobrepeso.
- **Outras condições:** As seguintes condições foram relatadas durante a gravidez e durante o uso de esteroide sexual, mas a associação com o uso de progestagênios não foi estabelecida: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculo de vesícula; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada à otosclerose e angioedema (hereditário).
- **Complicações da inserção:** A expulsão pode ocorrer especialmente se o implante não for inserido de acordo com as instruções do item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR" ou devido à inflamação local. Há relatos de migração do implante do local de inserção no braço que pode estar relacionada com inserção profunda (veja "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como inserir IMPLANON NXT®?") ou forças externas (por exemplo, manipulação do implante ou esportes de contato). Há também, relatos raros pós-comercialização de localização do implante em um vaso do braço ou na artéria pulmonar, que pode estar relacionada à inserção profunda ou intravascular. Nos casos em que o implante tiver se deslocado do local de inserção, sua localização poderá ser mais difícil e sua retirada poderá requerer um pequeno procedimento cirúrgico com uma incisão maior ou um procedimento no centro cirúrgico. Nos casos em que o implante tiver migrado para a artéria pulmonar, um procedimento cirúrgico ou endovascular poderá ser necessário para a sua remoção (veja "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como retirar IMPLANON NXT®?"). Caso o implante não possa ser palpado, ele deverá ser localizado, e sua remoção é recomendada. Caso o implante não seja removido, a anticoncepção e o risco de reações adversas relacionadas ao progestagênio poderão continuar além do período desejado pela mulher.
- **Cistos ovarianos:** Com todos os anticoncepcionais hormonais de baixa dose o desenvolvimento folicular pode ocorrer e, ocasionalmente, o folículo pode continuar a crescer além do tamanho que poderia atingir em um ciclo normal. Normalmente, esses folículos aumentados desaparecem espontaneamente e são assintomáticos; em alguns casos, eles estão associados a dor abdominal leve; raramente requerem intervenção cirúrgica.

Lactação: IMPLANON NXT® não influencia a produção nem a qualidade (concentrações de proteína, lactose ou gordura) do leite materno. Entretanto, pequenas quantidades de etonogestrel são excretadas no leite. Com base na ingestão média diária de leite de 150 mL/kg, a dose média diária de etonogestrel para o lactente, calculada após um mês de liberação de etonogestrel, é de aproximadamente 27 ng/kg/dia. Isso corresponde a aproximadamente 0,2% da dose materna diária absoluta estimada (2,2% quando os valores são normalizados por kg de peso corporal). Subsequentemente, a concentração de etonogestrel no leite diminui com o tempo durante o período de lactação.

Dados de longo prazo sobre 38 crianças cujas mães tiveram um implante inserido durante a 4ª a 8ª semana pós-parto estão disponíveis. Os lactentes foram amamentados durante 14 meses, em média, e acompanhados até os 36 meses de idade. Avaliações do crescimento e do desenvolvimento físico e psicomotor não indicaram quaisquer diferenças em comparação a lactentes cujas mães utilizaram DIU (n = 33). Todavia, o desenvolvimento e o crescimento da criança devem ser acompanhados cuidadosamente. Com base nos dados disponíveis, IMPLANON NXT® pode ser utilizado durante a lactação e deve ser inserido após a 4ª semana pós-parto.

Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano: o uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.

Consultas e exames médicos: Antes do início do uso ou da reinserção de IMPLANON NXT®, deve-se conhecer a história médica completa (incluindo história médica familiar) da mulher e descartar a sua possibilidade de gravidez. Deve-se aferir a pressão arterial e realizar exame médico considerando-se as contraindicações (veja "4. CONTRAINDICAÇÕES") e as advertências (veja "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Recomenda-se que, três meses após a inserção de IMPLANON NXT®, a mulher retorne para um exame médico. Durante esse exame, a pressão arterial deve ser aferida e o médico deve ser informado sobre o estado da usuária, suas queixas ou ocorrências de eventos adversos. A frequência e a natureza dos próximos exames periódicos devem ser determinadas individualmente, com base no julgamento clínico.

As mulheres devem ser informadas de que IMPLANON NXT® não protege contra HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Redução da eficácia com o uso de medicação concomitante: A eficácia de IMPLANON NXT® pode ser reduzida quando forem usados medicamentos concomitantes que diminuam a concentração plasmática de etonogestrel (veja "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Alterações no padrão de sangramento vaginal: Durante o uso de IMPLANON NXT® pode haver alterações no padrão de sangramento da mulher. Isso pode incluir alterações na frequência (ausente, menos frequente, mais frequente ou contínuo), na intensidade (reduzida ou aumentada) ou na duração do sangramento. Amenorreia foi relatada por 1 a cada 5 mulheres, enquanto 1 a cada 5 mulheres relatou sangramento frequente e/ou prolongado. A dismenorreia tende a melhorar com o uso de IMPLANON NXT®. O padrão de sangramento dos três primeiros meses de tratamento é preditivo do padrão de sangramento futuro para muitas mulheres. A aceitação do padrão de sangramento da mulher pode ser melhorada pelo uso de um diário de sangramento, e por informação e aconselhamento cuidadoso às mulheres que escolheram IMPLANON NXT®. A avaliação do sangramento vaginal deve ser feita quando necessário e pode incluir exame para descartar a possibilidade de doença ginecológica ou gravidez.

Implante quebrado ou encurvado: Tem havido relatos de quebra ou encurvamento de implantes enquanto inseridos no braço da paciente, que podem estar relacionados a forças externas (por exemplo, manipulação do implante ou esportes de contato). Também houve relatos de migração de um fragmento de implante quebrado dentro do braço. Com base em dados *in vitro*, quando um implante é quebrado ou encurvado, a taxa de liberação do etonogestrel pode ficar levemente elevada. Essa alteração não possui efeitos clínicos significantes.

Quando um implante for removido, é importante removê-lo integralmente (veja "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como retirar IMPLANON NXT®").

Pacientes idosas: IMPLANON NXT® é um medicamento de uso exclusivo por pacientes em idade reprodutiva. Não se destina a uso por pacientes com idade ≥ 60 anos.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas: Nenhum efeito foi observado.

Informe à 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 interações potenciais.

Influência de outros medicamentos sobre IMPLANON NXT®: Interações entre anticoncepcionais hormonais e outros medicamentos podem levar ao sangramento menstrual e/ou à falha na anticoncepção. As interações a seguir foram relatadas na literatura (principalmente com anticoncepcionais combinados, mas, ocasionalmente, também com anticoncepcionais com progestagênio isolado).

Metabolismo hepático: podem ocorrer interações com medicamentos ou produtos fitoterápicos indutores de enzimas microsossomais, especificamente enzimas do citocromo P450 (CYP), que podem resultar em aumento da depuração, reduzindo a concentração plasmática de hormônios sexuais e podem diminuir a eficácia de IMPLANON NXT®. Esses produtos incluem fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentana, carbamazepina, rifampicina 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 *Hypericum perforatum* – erva-de-são-jão 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 descontinuação da terapia, a indução enzimática pode durar por até 28 dias.

Quando co-administradas com anticoncepcionais hormonais, 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 medicamentos utilizados no tratamento de hepatite C (por exemplo, boceprevir, telaprevir), podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas dos progestagênios, incluindo o etonogestrel. O efeito líquido dessas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos.

Mulheres que estejam recebendo quaisquer desses medicamentos indutores de enzimas hepáticas ou produtos fitoterápicos listados anteriormente devem ser informadas de que a eficácia de IMPLANON NXT® pode estar reduzida. Se for decidido continuar com o uso de IMPLANON NXT®, as mulheres devem ser orientadas a utilizar, adicionalmente, um método anticoncepcional não-hormonal durante o tempo de administração concomitante do medicamento e por 28 dias após a descontinuação.

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 dos progestagênios, incluindo o etonogestrel.

Influência de IMPLANON NXT® sobre outros medicamentos: Os anticoncepcionais hormonais podem interferir no metabolismo de outros medicamentos e, consequentemente, as concentrações plasmáticas e tissulares podem ser aumentadas (por exemplo, ciclosporina) ou diminuídas (por exemplo, lamotrigina).

Testes laboratoriais: Dados obtidos com anticoncepcionais combinados orais mostraram que os esteróides anticoncepcionais podem influenciar os resultados de certos testes de laboratório, incluindo os parâmetros bioquímicos do fígado, da tireoide, das funções adrenal e renal, das concentrações séricas de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina transportadora de corticosteróides e frações de lipídeo/lipoproteína, parâmetros de metabolismo de carboidrato, e de coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro da variação normal. Não se sabe em que extensão isso também se aplica aos anticoncepcionais de progestagênio isolado.

Informações de segurança para imagens de ressonância magnética (RM): IMPLANON NXT® é seguro para ressonância magnética.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

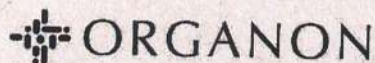
O prazo de validade do medicamento é de 60 meses a partir da data de fabricação.

IMPLANON NXT® não deve ser inserido após a data de validade indicada na embalagem.

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.

Após aberto, IMPLANON NXT® deve ser inserido imediatamente.



IMPLANON NXT® é um pequeno bastão macio e flexível, radiopaco, não biodegradável, branco a levemente amarelo ou levemente marrom, mede 4 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro, e está presente em um aplicador estéril, descartável e pronto para uso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Antes da inserção de IMPLANON NXT® deve-se descartar a possibilidade de gravidez.

Recomenda-se enfaticamente que os profissionais de saúde habilitados pelas normas técnicas regulamentares da sua categoria a realizar a inserção ou a retirada de implantes subdérmicos (designado "Profissional de Saúde Habilitado") participem de sessões de treinamento para se familiarizarem com o uso do aplicador e as técnicas de inserção e remoção de IMPLANON NXT®, e, se necessário, solicitem supervisão antes de praticar a inserção ou a remoção de IMPLANON NXT®.

Antes da inserção de IMPLANON NXT®, recomenda-se enfaticamente a leitura cuidadosa das instruções para inserção e retirada do implante que constam em "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como inserir IMPLANON NXT®" e "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como retirar IMPLANON NXT®".

Vídeos demonstrando a inserção e a remoção do implante estão disponíveis. Favor contatar a empresa por meio da Central de Atendimento se você tiver alguma dúvida.

Se você não tiver certeza das etapas necessárias para inserir e/ou remover IMPLANON NXT® com segurança, não tente executar o procedimento.

Como usar IMPLANON NXT®: IMPLANON NXT® é um implante anticoncepcional de longa duração com inserção por via subdérmica que pode ser mantido por três anos. A usuária deve ser informada de que pode solicitar a retirada de IMPLANON NXT® a qualquer momento, mas que o implante não deve permanecer inserido por mais de três anos da data de inserção. Os médicos podem considerar a substituição precoce do implante em mulheres com sobrepeso (veja "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Após a retirada do implante, a imediata inserção de outro implante resultará em proteção anticoncepcional continuada. Caso a mulher não queira continuar a usar IMPLANON NXT®, mas deseje continuar a prevenir a gravidez, deve-se recomendar a ela outro método anticoncepcional. A base para que o uso e a subsequente remoção de IMPLANON NXT® sejam bem-sucedidos é a inserção subdérmica correta e cuidadosa do implante, conforme instruções. **Caso o implante não tenha sido inserido no dia correto e conforme as instruções dadas (veja "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR" – "Como inserir IMPLANON NXT®" e "Quando inserir IMPLANON NXT®"), isso poderá acarretar uma gravidez não planejada.** Um implante inserido mais profundamente que subdermicamente (inserção profunda) pode não ser palpável e a localização e/ou remoção pode ser difícil (ver itens "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como retirar IMPLANON NXT®" e "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

IMPLANON NXT® deve ser inserido subdermicamente logo abaixo da pele, na face medial da porção superior do braço não dominante. O local de inserção é sobrejacente ao músculo tríceps a cerca de 8-10 cm do epicôndilo medial do úmero e 3-5 cm posterior (abaixo) ao sulco entre os músculos bíceps e tríceps. Esta localização destina-se a evitar os grandes vasos sanguíneos e nervos que se encontram dentro e ao redor do sulco (veja Figuras 2a e 2b).

A presença do implante deve ser verificada por palpação logo após a inserção. Caso o implante não possa ser localizado ou quando houver dúvida da presença do implante veja "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como inserir IMPLANON NXT®". A embalagem de IMPLANON NXT® contém um CARTÃO DA USUÁRIA destinado à paciente em que consta o número do lote do implante inserido. O "Profissional de Saúde Habilitado" deve registrar a data de inserção do implante, o braço em que houve a inserção e a data prevista para a retirada do implante no CARTÃO DA USUÁRIA. A embalagem contém ainda etiquetas adesivas destinadas ao prontuário médico que também contém o número do lote do implante inserido.

Quando inserir IMPLANON NXT®?

IMPORTANTE: Descartar a possibilidade de gravidez antes de inserir o implante.

O período de inserção depende do histórico de anticoncepção recente da paciente, como a seguir:

Em caso de não ter sido usado anticoncepcional hormonal no último mês - IMPLANON NXT® deve ser inserido entre o dia 1 (primeiro dia de sangramento menstrual) e o dia 5 do ciclo menstrual, mesmo se a paciente ainda estiver com sangramento menstrual. Se inserido como recomendado, outro método anticoncepcional não é necessário. Se divergir do período de inserção recomendado, a paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de gravidez deve ser descartada.

Troca de método anticoncepcional por IMPLANON NXT®

Em substituição a um método anticoncepcional hormonal combinado [anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO), anel vaginal ou adesivo transdérmico] - IMPLANON NXT® deve ser inserido preferivelmente no dia seguinte ao da ingestão do último comprimido ativo (o último comprimido contendo substância ativa) do AHCO prévio, mas pode ser inserido, o mais tardar, no dia seguinte após o intervalo usual sem uso de comprimido ou após a ingestão do último comprimido de placebo do AHCO prévio. No caso de ter sido utilizado um anel vaginal ou adesivo transdérmico, IMPLANON NXT® deve ser inserido preferivelmente no dia da retirada, mas pode ser inserido, o mais tardar, na data da próxima colocação do anel ou do adesivo.

Se inserido como recomendado, outro método anticoncepcional não é necessário. Se divergir do período de inserção recomendado, a paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de gravidez deve ser descartada.

Em substituição a um método anticoncepcional somente com progestagênicos [pílula somente com progestagênicos, injetável, um outro implante, ou sistema intrauterino de liberação de progesterona (SIU)] - Como existem vários tipos de métodos anticoncepcionais somente com progestagênicos, a inserção do implante deve ser realizada como segue:

- Anticoncepcionais injetáveis: inserir o implante na data da próxima injeção.
- Pílula somente com progestagênicos: a paciente deve substituir a pílula somente com progestagênicos por IMPLANON NXT® em qualquer dia do mês. O implante deve ser inserido dentro de 24 horas após a ingestão do último comprimido.
- Implante /sistema intrauterino (SIU): inserir o implante no mesmo dia da retirada do implante anterior ou do SIU.

Se inserido como recomendado, outro método anticoncepcional não é necessário. Se divergir do período de inserção recomendado, a paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de gravidez deve ser descartada.

Após abortamento

Após abortamento no primeiro trimestre de gestação: IMPLANON NXT® deve ser inserido dentro de 5 dias após o abortamento no primeiro trimestre de gestação.

Após abortamento no segundo trimestre de gestação: IMPLANON NXT® deve ser inserido entre 21 e 28 dias após o abortamento no segundo trimestre de gestação.

Se inserido como recomendado, outro método anticoncepcional não é necessário. Se divergir do período de inserção recomendado, a paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de gravidez deve ser descartada.

Pós-parto

Para lactantes: IMPLANON NXT® deve ser inserido após a 4ª semana pós-parto (veja “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Lactação”). A paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de gravidez deve ser descartada.

Para não lactantes: IMPLANON NXT® deve ser inserido entre os dias 21 e 28 após o parto. Se inserido como recomendado, outro método anticoncepcional não é necessário. Se o implante foi inserido após 28 dias pós-parto, a paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de gravidez deve ser descartada.

Como inserir IMPLANON NXT®?

A base para que o uso e a subsequente remoção de IMPLANON NXT® sejam bem-sucedidos é a inserção subdérmica correta e cuidadosa do implante no braço não dominante (aquele que não utiliza para escrever), conforme instruções descritas nesta bula. Tanto o “Profissional de Saúde Habilitado” quanto a paciente, devem ser capazes de sentir o implante sob a pele da paciente após a inserção.

O implante deve ser inserido subdermicamente logo abaixo da pele no lado medial da parte superior do braço não-dominante.

- Um implante inserido em plano mais profundo que o subdérmico (inserção profunda) pode não ser palpável e a localização e/ou remoção pode ser difícil (ver itens “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como remover IMPLANON NXT®” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- Se o implante for inserido profundamente, poderá ocorrer dano nervoso ou vascular. Inserção profunda ou incorreta tem sido associada à parestesia (devido à lesão nervosa), migração do implante (devido à inserção intramuscular ou fascial) e, em casos raros, inserção intravascular.

A inserção de IMPLANON NXT® deve ser feita sob condições assépticas e somente por um “Profissional de Saúde Habilitado” que esteja familiarizado com o procedimento. A inserção de IMPLANON NXT® só deve ser realizada com o aplicador pré-carregado.

Procedimento de inserção: Para ajudar a garantir que o implante seja inserido logo abaixo da pele, o “Profissional de Saúde Habilitado” deve estar posicionado de modo que possa ver o avanço da agulha observando o aplicador pelo lado e não por cima do braço. A partir da visão lateral, o local de inserção e o movimento da agulha logo abaixo da pele podem ser claramente visualizados.

Para fins ilustrativos, as Figuras representam a face medial do braço esquerdo.

- A paciente deve estar deitada na mesa de exame em decúbito dorsal com o braço não-dominante flexionado na altura do cotovelo e voltado externamente para que sua mão fique embaixo da cabeça (ou o mais próximo possível) (Figura 1).

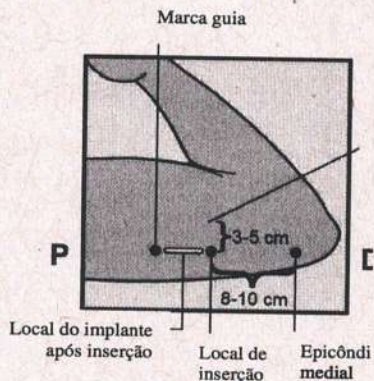


Figura 1



Identificar o local da inserção na face medial do braço não dominante. O local de inserção é sobrejacente ao músculo tríceps a cerca de 8-10 cm a partir do epicôndilo medial do úmero e 3-5 cm posterior (abaixo) ao sulco entre os músculos bíceps e tríceps (Figuras 2a, 2b e 2c). Esta localização destina-se a evitar os grandes vasos sanguíneos e nervos que se encontram no interior e ao redor do sulco. Se não for possível inserir o implante neste local (por exemplo, em mulheres com braços finos), ele deve ser inserido o mais distante possível do sulco.

- Fazer duas marcas com o marcador cirúrgico na pele: primeiro, marcar o ponto onde o implante será inserido, e segundo, marcar um ponto a 5 centímetros de distância (em direção ao ombro) do primeiro ponto (Figura 2a e Figura 2b). O segundo ponto (marca guia) orientará a direção durante a inserção.



P, proximal (em direção ao ombro)
D, distal (em direção ao cotovelo)

Figura 2a

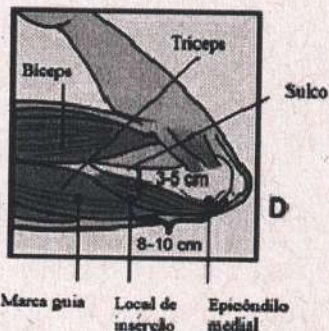
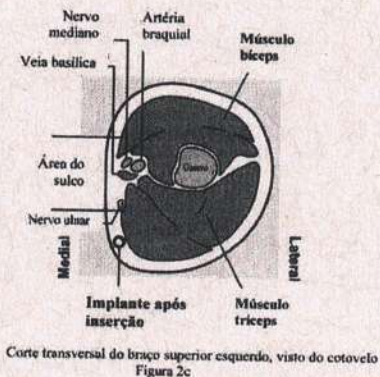


Figura 2b



Medial (lado interno do braço)
Lateral (lado externo do braço)

- Após marcar o braço, confirmar se o local está na posição correta na face medial do braço.
- Limpar a pele desde o local da inserção até a marca guia com um antisséptico.
- Anestesiar a área de inserção (por exemplo, com um spray anestésico ou com uma injeção de 2 mL de lidocaína (1%) logo abaixo da pele ao longo do "canal de inserção" planejado).
- Retirar do blister o aplicador preenchido descartável estéril de IMPLANON NXT® contendo o implante. Inspeccionar visualmente quanto a violações da integridade da embalagem antes de usar para verificar se há danos (por exemplo, rasgos, perfurações, etc). Se a embalagem apresentar algum dano visual que possa comprometer a esterilidade, não utilize o aplicador.
- Segurar o aplicador logo acima da agulha, na superfície texturizada. Remover a capa de proteção transparente, deslizando-a horizontalmente na direção da seta demonstrada na Figura 3, isto é, se afastando da agulha. Caso a capa não saia facilmente, o aplicador não deverá ser utilizado. O implante de cor branca deve ser visualizado na ponta da agulha. Não tocar o deslizador roxo até que toda a agulha esteja inserida subdermicamente, ao fazê-lo ele irá retraindo a agulha e o implante será liberado prematuramente do aplicador.
- Se o deslizador roxo for liberado prematuramente, reinicie o procedimento com um novo aplicador.

Deslizador roxo
(Não tocar ainda)

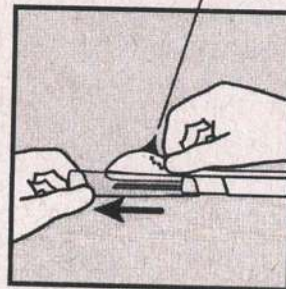


Figura 3

- Com a mão livre, esticar a pele em torno do local da inserção em direção ao cotovelo (Figura 4).

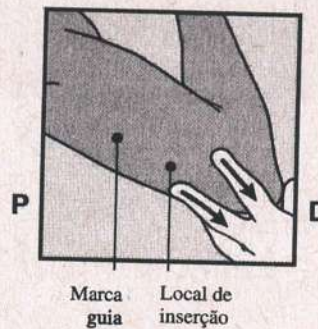


Figura 4

- O implante deve ser inserido subdermicamente logo abaixo da pele (veja seção "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Para ajudar a garantir que o implante seja inserido logo abaixo da pele, posicionar-se para ver o avanço da agulha observando o aplicador pela lateral e não por cima do braço. A partir da vista lateral, pode-se ver claramente o local de inserção e o movimento da agulha logo abaixo da pele (veja Figura 6).
- Perfurar a pele com a ponta da agulha levemente angulada, em um ângulo menor que 30° (Figura 5a).

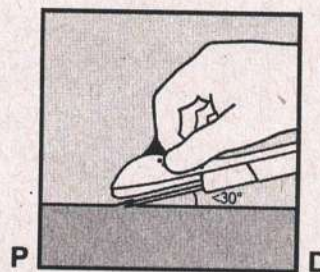


Figura 5a



- Inserir a agulha até que o bisel (abertura inclinada da ponta) esteja logo abaixo da pele (e não mais profunda) (Figura 5b). Se a agulha for inserida mais profundamente do que o bisel, retire a agulha até que apenas o bisel fique abaixo da pele.

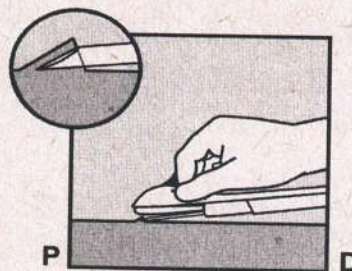


Figura 5b

- Abaixar o aplicador para uma posição quase horizontal. Para facilitar a colocação subdérmica, levantar a pele com a agulha, enquanto insere a agulha em toda sua extensão (Figura 6). Alguma resistência será sentida, mas não se deve exercer muita força. Caso a agulha não esteja inserida em toda sua extensão, o implante não será inserido adequadamente.

Se a ponta da agulha sair da pele antes da inserção completa da agulha, a agulha deve ser puxada para trás e reajustada para a posição subdérmica antes de completar o procedimento de inserção.

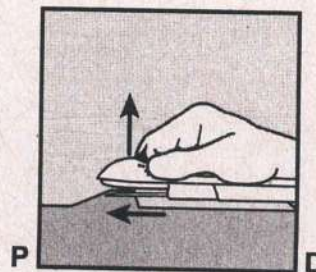


Figura 6

- Manter o aplicador na mesma posição, com a agulha inserida em toda sua extensão (Figura 7). Se necessário, utilizar a mão livre para estabilizar o aplicador.

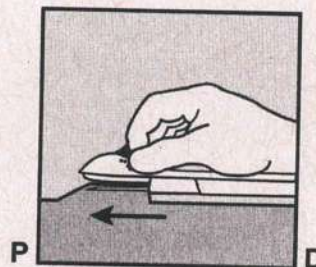


Figura 7

- Destravar o deslizante roxo empurrando-o levemente para baixo (Figura 8a). Movê-lo totalmente para trás até que ele pare. Não mover (↻) o aplicador enquanto o deslizante roxo é movimentado (Figura 8b). O implante estará em sua posição subdérmica final, e a agulha estará travada dentro do aplicador. O aplicador poderá então ser removido (Figura 8c).

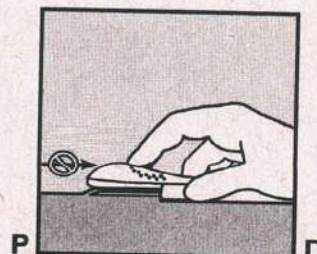


Figura 8a

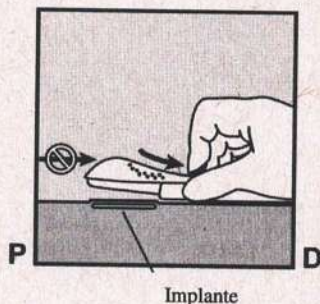


Figura 8b

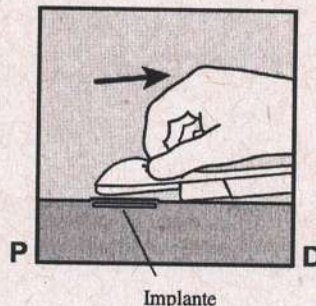


Figura 8c

Se o aplicador não for mantido na mesma posição durante este procedimento ou se o deslizante roxo não for totalmente movido para trás até que ele pare, o implante não será inserido corretamente e a extremidade do implante poderá ficar fora da pele. Se o implante estiver aparente, remover o implante e executar um novo procedimento no mesmo local de inserção usando um novo aplicador. **Não empurrar o implante em direção à incisão.**

- Aplicar um pequeno curativo adesivo sobre o local de inserção.
- **Sempre verificar a presença do implante no braço da paciente por palpação imediatamente após a inserção.** Ao palpar ambas as extremidades do implante, deve ser possível confirmar a presença do bastão de 4 cm (Figura 9). Veja a seção a seguir, "Caso o implante não esteja palpável após a inserção".

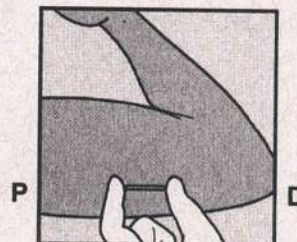


Figura 9

- Solicitar que a paciente palpe o implante.
- Aplicar uma gaze estéril e uma faixa compressiva para minimizar a formação de equimose. A paciente pode retirar a faixa compressiva em 24 horas e o pequeno curativo adesivo sobre o local da inserção em 3 a 5 dias.
- Preencher o CARTÃO DA USUÁRIA e entregá-lo à paciente para que ela possa guardá-lo. Completar também a etiqueta adesiva e fixá-la no prontuário médico da paciente.
- O aplicador é de uso único e deve ser adequadamente descartado, de acordo com os procedimentos para manuseio de lixo biológico perigoso.

Caso o implante não esteja palpável após a inserção

Caso não seja possível palpar o implante ou quando a sua presença for duvidosa, o implante pode não ter sido inserido ou pode ter sido inserido profundamente:

- Checar o aplicador. A agulha deverá ter sido totalmente retraída e somente a ponta roxa do obturador deverá estar visível.
- Usar outros métodos para confirmar a presença do implante. Dada a natureza radiopaca do implante, os métodos apropriados para localizar o implante são exames de raios X bidimensional e a tomografia computadorizada. A ultrassonografia (US) com uma alta frequência de transdutor linear (10 MHz ou superior) ou a ressonância magnética (RM) também podem ser utilizadas. Caso esses métodos de imagem falhem, recomenda-se verificar a presença do implante pela dosagem de etonogestrel em uma amostra de sangue da mulher. Nesse caso, a empresa fornecerá o protocolo apropriado.
- **Até que seja confirmada a presença de IMPLANON NXT®, a paciente deve utilizar um método anticoncepcional não hormonal, tal como preservativos.**
- Implantes inseridos profundamente devem ser localizados e removidos assim que possível para evitar o risco de migração distante (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").



Como retirar IMPLANON NXT®?

A remoção do implante só deve ser realizada sob condições assépticas por um "Profissional de Saúde Habilitado" que esteja familiarizado com a técnica de remoção. **Se você não estiver familiarizado com a técnica de remoção, entrar em contato com a empresa para mais informações.**

Antes de iniciar o procedimento de retirada, o "Profissional de Saúde Habilitado" deve avaliar a localização do implante. Se o implante não estiver palpável, consultar o CARTÃO DA USUÁRIA ou registro médico para verificar o braço que contém o implante. Se o implante não estiver palpável, ele pode estar profundamente localizado ou ter migrado. Considerar que ele pode estar perto de vasos e nervos. A remoção de implante não palpável só deve ser realizada por um "Profissional de Saúde Habilitado" com experiência na remoção de implantes profundamente posicionados e familiarizado em localizar o implante e com a anatomia do braço. Entrar em contato com a empresa para obter mais informações.

Caso o implante não seja palpável, ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Localização e remoção de implante não palpável".

Procedimento de remoção de implante palpável

Para fins ilustrativos, as Figuras representam a face medial do braço esquerdo.



- A paciente deve estar deitada em decúbito dorsal. O braço deve estar posicionado com o cotovelo flexionado e a mão embaixo da sua cabeça (ou o mais próximo possível) (Figura 1).
- Localizar o implante por palpação. Empurrar a extremidade do implante mais perto do ombro (Figura 10) para estabilizá-lo; uma saliência deve aparecer na pele indicando a ponta do implante que está mais próxima do cotovelo. **Se a saliência não aparecer na pele, a remoção do implante pode ser mais difícil e deve ser realizada por profissionais experientes na remoção de implantes mais profundos. Contatar a empresa para mais informações.**
- Marcar a extremidade distal (extremidade mais próxima do cotovelo) com uma caneta cirúrgica, por exemplo.
- Limpar o local com um antisséptico.
- Anestesiá-lo local com, por exemplo, 0,5 a 1 mL de lidocaína (1%) no local de incisão (Figura 11). Certificar-se de injetar o anestésico **abaixo** do implante para manter o implante próximo à superfície da pele. A injeção do anestésico local sobre o implante pode tornar a remoção mais difícil.

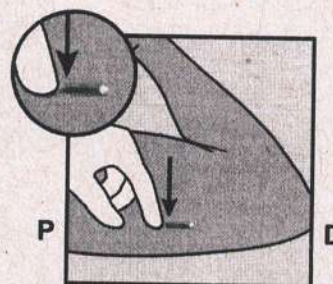


Figura 10

P, proximal (em direção ao ombro)
D, distal (em direção ao cotovelo)



Figura 11

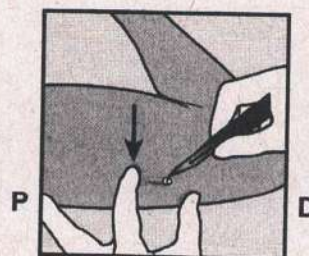


Figura 12

- Empurrar para baixo a extremidade do implante mais perto do ombro para fixá-lo durante o procedimento (Figura 12). Iniciando sobre a extremidade do implante mais perto do cotovelo, fazer uma incisão longitudinal (paralela ao implante) de 2 mm em direção ao cotovelo. Cuidado para não cortar a ponta do implante.
- A ponta do implante deve sair da incisão. Caso não ocorra, empurrar suavemente o implante em direção à incisão até que a sua extremidade seja visível. Segurar o implante com uma pinça e se possível remover o implante (Figura 13). Se necessário, remover cuidadosamente o tecido aderente da ponta do implante usando dissecação roma. Se a ponta do implante não ficar exposta após a dissecação roma, fazer uma incisão na bainha do tecido cicatricial e, em seguida, remover o implante com uma pinça (Figuras 14 e 15).

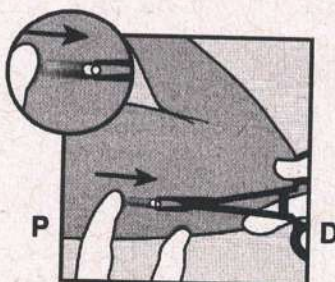


Figura 13

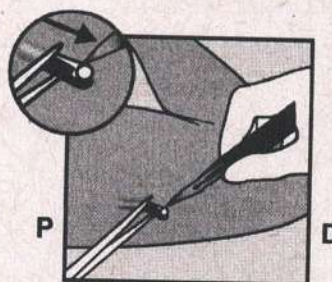


Figura 14

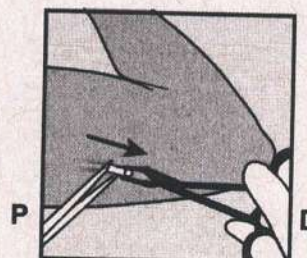


Figura 15



Se a ponta do implante ainda não estiver visível na incisão, introduzir a pinça (de preferência do tipo "mosquito curva", com as pontas para cima), superficialmente na incisão (Figura 16). Pinçar com cuidado o implante e então passar a pinça para a outra mão (Figura 17). Com uma segunda pinça, dissecar cuidadosamente o tecido que envolve o implante e segurar o implante (Figura 18). O implante pode então ser removido. **Se o implante não puder ser pinçado, interromper o procedimento e encaminhar a paciente para um "Profissional de Saúde Habilitado" experiente em remoções complexas ou entrar em contato com a empresa.**

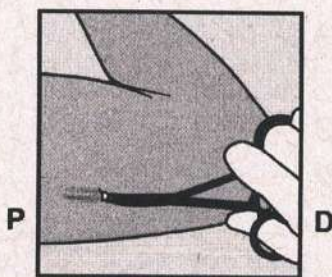


Figura 16



Figura 17

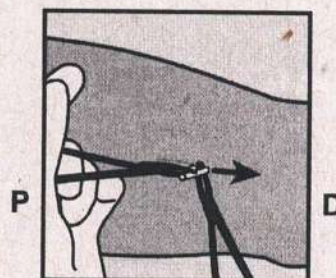


Figura 18

- Certificar-se de que todo o implante, que mede 4 centímetros, tenha sido retirado, pela medida de seu comprimento. Tem havido relatos de implantes quebrados enquanto inseridos no braço da paciente. Em alguns casos, relatou-se dificuldade na remoção de implantes quebrados. Se parte do implante (menos de 4 cm) foi retirada, o pedaço remanescente deverá também ser retirado conforme as instruções que constam em “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como retirar IMPLANON NXT®”.
- Caso a paciente deseje continuar usando IMPLANON NXT®, um novo implante deve ser inserido imediatamente após a retirada do implante antigo, utilizando a mesma incisão desde que o local esteja correto (veja “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como substituir IMPLANON NXT®”).
- Após a retirada do implante, fechar a incisão com um curativo estéril para fechamento de ferida.
- Aplicar uma gaze estéril com uma faixa compressiva para minimizar a formação de equimose. A paciente poderá remover a faixa em 24 horas e o curativo de fechamento de ferida após 3 a 5 dias.

Localização e remoção de implante não palpável: Houve relatos ocasionais de deslocamento do implante; normalmente isso envolve pequenos movimentos em relação à posição original (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”), o que pode implicar a não palpação do implante no local em que foi inserido. Um implante que foi inserido profundamente ou que se deslocou pode não ser palpável e dessa forma, os procedimentos de imagem descritos a seguir podem ser necessários para a sua localização. Um implante não palpável sempre deve ser localizado antes da tentativa de retirada. Dada a natureza radiopaca do implante, os métodos apropriados para sua localização incluem exames de raios X bidimensional e tomografia computadorizada (TC). A ultrassonografia (US) com uma alta frequência de transdutor linear (10 MHz ou superior) ou a ressonância magnética (RM) também podem ser utilizadas. Assim que o implante for localizado no braço, ele deve ser removido por um “Profissional de Saúde Habilitado” com experiência na remoção de implantes profundamente posicionados e familiarizado com a anatomia do braço. O uso de orientação por ultrassonografia durante a remoção deve ser considerado.

Caso o implante não possa ser localizado no braço após tentativas de localização detalhada, considerar a utilização de técnicas de imagem no tórax, uma vez que há relatos raros de eventos de migração para a vasculatura pulmonar. Caso o implante esteja localizado no tórax, um procedimento cirúrgico ou endovascular pode ser necessário para a remoção. Nesse caso, um especialista familiarizado com a anatomia do tórax deve ser consultado.

Caso esses métodos de imagem falhem na localização do implante, a presença do implante pode ser verificada pela dosagem sanguínea de etonogestrel. Para maiores orientações, entrar em contato com a empresa.

Caso o implante migre no braço, a remoção pode requerer uma pequena cirurgia com uma incisão maior ou um procedimento em centro cirúrgico. A retirada de implantes inseridos profundamente deve ser realizada com cautela para evitar lesões às estruturas nervosas ou vasculares profundas do braço. Implantes não palpáveis e inseridos profundamente devem ser removidos por especialista familiarizado com a anatomia do braço e a remoção de implantes inseridos profundamente.

A cirurgia exploratória sem o conhecimento da exata localização do implante é rigorosamente desencorajada. Entrar em contato com a Empresa para mais orientações.

Como substituir IMPLANON NXT®?

A substituição imediata pode ser realizada após a retirada do implante anterior e é similar ao procedimento de inserção descrito em “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como inserir IMPLANON NXT®”.

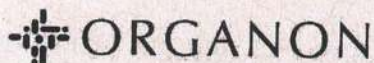
O novo implante pode ser inserido no mesmo braço e na mesma incisão pela qual o implante anterior foi removido desde que o local esteja correto, isto é, 8-10 cm do epicôndilo medial do úmero e 3-5 cm posterior (abaixo) ao sulco (ver Seção “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como inserir IMPLANON NXT®”). Caso a mesma incisão seja usada para inserir um novo implante, anestesiá-lo localmente com 2 mL de lidocaína (1%), aplicada logo abaixo da pele, iniciando no local da incisão de retirada e ao longo do canal de inserção, e seguir as próximas etapas descritas nas instruções de inserção.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas graves: Veja “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

Outras reações adversas possíveis: Durante o uso de IMPLANON NXT®, as mulheres ficam suscetíveis a mudanças no padrão de sangramento menstrual que podem incluir alterações na frequência (ausente, menos frequente, mais frequente ou contínua), na intensidade (reduzida ou aumentada) ou na duração do sangramento. Amenorreia foi relatada por aproximadamente 1 a cada 5 mulheres, enquanto 1 a cada 5 mulheres relatou sangramento frequente e/ou prolongado. Ocasionalmente, sangramento intenso tem sido relatado. Em estudos clínicos, alterações no sangramento foram as razões mais comuns para interromper o tratamento com IMPLANON NXT® (em torno de 11%). A dismenorreia tende a melhorar durante o uso de IMPLANON NXT®. O padrão de sangramento durante os três primeiros meses é preditivo do padrão de sangramento futuro para muitas mulheres. Os possíveis eventos adversos relatados nos estudos clínicos são apresentados a seguir (reações adversas com termos MedDRA¹).

MUITO COMUM (> 1/10): Infecções e infestações: infecção vaginal. Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia. Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: acne. Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: sensibilidade mamária, dor mamária, menstruação irregular. Investigações: aumento de peso.



COMUM (< 1/10, ≥ 1/100): Distúrbios nutricionais e do metabolismo: aumento de apetite. Distúrbios psiquiátricos: instabilidade emocional, humor depressivo, nervosismo, redução da libido. Distúrbios do sistema nervoso: vertigem. Distúrbios vasculares: fogachos. Distúrbios gastrintestinais: dor abdominal, náusea, flatulência. Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: alopecia. Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: dismenorreia, cistos ovarianos. Distúrbios gerais e condições no local de administração: dor no local do implante, reação no local do implante, fadiga, sintomas de gripe, dor. Investigações: redução de peso.

INCOMUM (< 1/100, ≥ 1/1.000): Infecções e infestações: faringite, rinite, infecção do trato urinário. Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade. Distúrbios psiquiátricos: ansiedade, insônia. Distúrbios do sistema nervoso: enxaqueca, sonolência. Distúrbios gastrintestinais: vômito, constipação, diarreia. Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: hipertricose, exantema e prurido. Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo: dor nas costas, artralgia, mialgia, dor musculoesquelética. Distúrbios renais e urinários: disúria. Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: secreção genital, desconforto vulvovaginal, galactorreia, hipertrofia das mamas, prurido genital. Distúrbios gerais e condições no local de administração: pirexia, edema.

¹ Termo MedDRA mais apropriado (versão 10.1) para descrever certas reações adversas. Sinônimos ou condições relacionadas não estão listados, mas também devem ser levados em consideração.

Em um estudo clínico de IMPLANON NXT® no qual os investigadores foram requisitados a examinar o local do implante após a inserção, foram relatadas reações no local do implante por 8,6% das mulheres. Eritema foi a complicação no local do implante mais frequente, reportada durante e/ou logo após a inserção, e que ocorreu em 3,3% das pacientes. Além disso, foram relatados hematoma (3,0%), equimose (2,0%), dor (1,0%) e edema (0,7%).

Durante a vigilância pós-comercialização observou-se um aumento clinicamente relevante da pressão arterial em alguns casos raros. Seborreia também tem sido relatada. Além disso, foi relatada hipertensão intracraniana idiopática. Podem ocorrer reações anafiláticas, urticária, angioedema, agravamento de angioedema e/ou piora de angioedema hereditário. A inserção ou retirada de IMPLANON NXT® pode causar reações vasovagais (por exemplo: hipotensão, tontura ou síncope), equimose, leve irritação local, dor ou prurido. Pode ocorrer fibrose, formação de cicatriz ou desenvolvimento de abscesso no local da inserção. Podem ocorrer, também, parestesia ou sintomas semelhantes à parestesia. A migração ou a expulsão do implante têm sido relatadas, incluindo raramente, migração para a parede torácica. Em casos raros, foram encontrados implantes no interior de vasos sanguíneos, inclusive na artéria pulmonar. Em alguns casos de implantes encontrados na artéria pulmonar, as pacientes relataram dor torácica e/ou distúrbios respiratórios (tais como dispneia, tosse ou hemoptise); outros casos foram relatados como assintomáticos (veja "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Intervenções cirúrgicas podem ser necessárias para a retirada de IMPLANON NXT®.

Foram relatadas gravidezes ectópicas em raras ocasiões (veja "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Em mulheres usando anticoncepcionais (combinados orais), vários efeitos indesejáveis (graves) foram relatados. Esses incluem distúrbios tromboembólicos venosos, distúrbios tromboembólicos arteriais, tumores dependentes de hormônio (por exemplo, tumor de fígado, câncer de mama) e cloasma, alguns dos quais são discutidos com mais detalhes em "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES".

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

10. SUPERDOSE

O implante sempre deve ser retirado antes da inserção de um novo. Dados sobre superdose com etonogestrel não estão disponíveis. Não houve relatos de efeitos deletérios graves decorrentes de superdose de anticoncepcionais em geral.

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

DIZERES LEGAIS

Registro 1.0029.0211

Produzido por: N.V. Organon - Oss, Holanda

Importado e Registrado por: Organon Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

Central de Atendimento: 0800 00 00 149 / contate@organon.com

Venda sob prescrição

Copyright 2024 Grupo de empresas Organon. Todos os direitos reservados.

IMPLANON NXT_BU21_072023_VPS

Histórico de Alteração da Bula

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
		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	na	na	na	na	APRESENTAÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC
							APRESENTAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	
22/02/2024	0211110/24-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12			10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12		NA	VP VPS	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC
27/09/2023	1030328/23-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/09/2023	1030328/23-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/09/2023	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS	VP	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC
							9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	
22/05/2023	0513894/23-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	22/05/2023	0513894/23-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	22/05/2023	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC

								8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	
09/05/2023	0466819/23-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	09/05/2023	0466819/23-4		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	09/05/2023	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC
23/05/2022	4192026/22-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	23/05/2022	4192026/22-8		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	23/05/2022	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	
19/04/2022	2466767/22-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	19/04/2022	2466767/22-8		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	19/04/2022	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC
19/04/2022	2466767/22-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	19/04/2022	2466767/22-8		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	19/04/2022	4. O QUE EU DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	
19/04/2022	2466767/22-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	19/04/2022	2466767/22-8		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	19/04/2022	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC
03/11/2020	3848958/20-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	03/11/2020	3848958/20-9		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	03/11/2020	4. O QUE EU DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC

		RDC 60/12				RDC 60/12			2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
10/06/2020	1839842/20-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	07/08/2019	1944437/19-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	13/05/2020		6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QQUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC	
11/06/2019	0516310/19-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	12/03/2019	0216347/19-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	03/06/2019		8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP VPS	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC	
29/04/2019	0382043/19-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	16/09/2016	2297419/16-9	10278 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração de texto de bula	02/04/2019		4. O QUE EU DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QQUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC	
19/07/2017	1498412/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A		5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC	

22/03/2017	0461167/17-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/05/2015	0395992/15-9	Mudanças paralelas: - MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO MODERADA DO PROCESSO DE PRODUÇÃO	01/08/2016	Inclusão inicial de texto de bula	VP	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC
				0395981/15-3	- MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO MODERADA DE EXCIPIENTE			VPS	
				0396009/15-9	MEDICAMENTO NOVO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS				
				0396001/15-3	- MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO				