drospirenona + etinilestradiol

NOVA QUIMICA FARMACÊUTICA S/A

Comprimido revestido

3 mg + 0,03 mg

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

drospirenona + etinilestradiol
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999"

Forma Farmacêutica e Apresentação
Comprimido revestido de 3 mg + 0,03 mg.
Embalagem contendo 21 ou 63 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição
Cada comprimido revestido contém:
drospirenona……..…......3,000 mg
etinilestradiol……..…......0,030 mg
excipiente* qsp.....1 com rev
* celulose microcristalina, crospovidona, lactose monoidratada, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, óxido de ferro amarelo, talco e dióxido de titânio.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÃO:
Contraceptivo oral, com efeitos antimineralocorticoide e antiandrogênico que beneficiam tanto as mulheres que apresentam retenção de líquido de origem hormonal e seus sintomas, como as que apresentam acne e seborreia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:
Os contraceptivos orais combinados (COCs) são utilizados para prevenir a gravidez. Quando usados corretamente, o índice de falha é de aproximadamente 1% ao ano. O índice de falha pode aumentar quando há esquecimento de tomada dos comprimidos ou quando estes são tomados incorretamente, ou ainda em casos de vômitos dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido ou diarreia intensa, bem como na vigência de interações medicamentosas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Farmacodinâmica
O efeito contraceptivo dos contraceptivos orais combinados (COCs) baseia-se na interação de diversos fatores, sendo que os mais importantes são inibição da ovulação e alterações na secreção cervical.
Estudos de segurança de pós-comercialização (PASS) demonstraram que a frequência de diagnóstico de TEV (Tromboembolismo Venoso) varia entre 7 e 10 por 10.000 mulheres por ano que utilizam COC com baixa dose de estrogênio (< 0,05 mg de etinilestradiol). Dados mais recentes sugerem que a frequência de diagnóstico de TEV é de aproximadamente 4 por 10.000 mulheres por ano não usuárias de COCs e não grávidas. Essa faixa está entre 20 a 30 por 10.000 mulheres grávidas ou no pós-parto.
O risco aumentado de TEV associado ao uso de COC é atribuído ao componente estrogênico. Ainda há discussões científicas referentes a qualquer efeito modulador do componente progestogênico dos COCs sob o risco de TEV. Estudos epidemiológicos que compararam o risco de TEV associado ao uso de COCs contendo etinilestradiol / drospirenona ao risco com o uso de COCs contendo levonorgestrel relataram resultados que variam desde nenhuma diferença no risco ao aumento de três vezes no risco. A maioria dos estudos avaliaram **drospirenona + etinilestradiol**.
Dois estudos pós-aprovação foram concluídos especificamente para etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3 mg (**drospirenona + etinilestradiol**). Em um deles, estudo prospectivo de vigilância ativa, verificou-se que a incidência de TEV em mulheres com ou sem outros fatores de risco para TEV, que usaram **drospirenona + etinilestradiol**, esta na mesma faixa de usuárias de COCs com o componente levonorgestrel ou de outros COCs (de várias outras marcas). O outro estudo prospectivo e controlado, comparando usuárias de **drospirenona + etinilestradiol** a usuárias de outros COCs, também confirmou uma incidência similar de TEV entre todas as coortes.
Além da ação contraceptiva, os COCs apresentam diversas propriedades positivas que são próximas das propriedades negativas (veja itens: "Precauções e advertências" e "Reações adversas") e podem ser úteis na decisão do melhor método contraceptivo. O ciclo menstrual torna-se mais regular, a menstruação apresenta-se frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso, o que, neste último caso, pode reduzir a possibilidade de ocorrência de deficiência de ferro.
Além da ação contraceptiva, a drospirenona apresenta outras propriedades: atividade antimineralocorticoide, que pode prevenir o ganho de peso e outros sintomas causados pela retenção de líquido; neutraliza a retenção de sódio relacionada ao estrogênio, proporcionando tolerabilidade muito boa e efeitos positivos na síndrome pré-menstrual. Em combinação com o etinilestradiol, a drospirenona exibe um perfil lipídico favorável caracterizado pelo aumento do HDL. Sua atividade antiandrogênica produz efeito positivo sobre a pele, reduzindo as lesões acneicas e a produção sebácea. Além disso, a drospirenona não se contrapõe ao aumento das globulinas de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) induzido pelo etinilestradiol, o que auxilia a ligação e a inativação dos andrógenos endógenos.
A drospirenona é desprovida de qualquer atividade androgênica, estrogênica, glicocorticoide e antiglicocorticoide. Isto, em conjunto com suas propriedades antimineralocorticoide e antiandrogênica, lhe confere um perfil bioquímico e farmacológico muito similar ao do hormônio natural progesterona. Além disso, há evidência da redução do risco de ocorrência de câncer de endométrio e de ovário. Os COCs de dose mais elevada (0,05 mg de etinilestradiol) também diminuem a incidência de cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica, doenças benignas de mama e gravidez ectópica. Ainda não existe confirmação de que isto também se aplique aos contraceptivos orais de dose mais baixa.

Farmacocinética
- drospirenona

Absorção:
A drospirenona é rápida e quase que totalmente absorvida quando administrada por via oral.
Os níveis séricos máximos do fármaco, de aproximadamente 37 ng/ml, são alcançados 1 a 2 horas após a ingestão de uma dose única. Sua biodisponibilidade está compreendida entre 76 e 85% e não sofre influência da ingestão concomitante de alimentos.

Distribuição:
A drospirenona liga-se à albumina sérica e não à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) ou à globulina transportadora de corticosteroides (CBG). Somente 3 a 5% das concentrações séricas totais do fármaco estão presentes na forma de esteroides livres, sendo que 95 a 97% encontram-se ligadas à albumina de forma inespecífica. O aumento da SHBG induzido pelo etinilestradiol não afeta a ligação da drospirenona às proteínas séricas. O volume aparente de distribuição da drospirenona é de 3,7 a 4,2 l/kg.

Metabolismo:
A drospirenona é extensivamente metabolizada após a administração oral. No plasma, seus principais metabólitos são a forma ácida da drospirenona, formada pela abertura do anel de lactona e o 4,5-diidro-drospirenona-3-sulfato, formado pela redução e subsequente sulfatação. A drospirenona está também sujeita ao metabolismo oxidativo catalisado pelo CYP3A4. A taxa de depuração sérica da drospirenona é de 1,2 a 1,5 ml/min/kg.

Eliminação:
Os níveis séricos da drospirenona diminuem em duas fases. A fase de disposição terminal é caracterizada por uma meia-vida de aproximadamente 31 horas. A drospirenona não é eliminada na forma inalterada. Seus metabólitos são eliminados pelas vias biliar e urinária em uma proporção de aproximadamente 1,2 a 1,4. A meia-vida de eliminação dos metabólitos pela urina e fezes é de cerca de 1,7 dias.

Condições no estado de equilíbrio:
A farmacocinética da drospirenona não é influenciada pelos níveis de SHBG. Durante a ingestão diária, os níveis séricos do fármaco aumentam cerca de 2 a 3 vezes, atingindo o estado de equilíbrio durante a segunda metade de um ciclo de utilização.

Populações especiais:
-Efeito na insuficiência renal: os níveis séricos da drospirenona no estado de equilíbrio, em mulheres com insuficiência renal leve (depuração de creatinina CLcr, 50 a 80 ml/min), foram comparáveis àquelas mulheres com função renal normal (CLcr, > 80 ml/min). Os níveis séricos da drospirenona foram em média 37% mais elevados em mulheres com insuficiência renal moderada (CLcr, 30 a 50 ml/min) comparado àquelas mulheres com função renal normal. O tratamento com drospirenona foi bem tolerado em todos os grupos e não mostrou qualquer efeito clinicamente significativo na concentração sérica de potássio.
-Efeito na insuficiência hepática: em mulheres com função hepática moderada, (Child-Pugh B) os perfis de tempo da concentração sérica média da drospirenona foram comparáveis àquelas mulheres com função hepática normal, durante as fases de absorção/distribuição, com valores similares de Cmax. A meia-vida terminal média da drospirenona foi 1,8 vezes maior nas voluntárias com insuficiência hepática moderada do que nas voluntárias com função hepática normal. Uma diminuição de aproximadamente 50% na depuração oral aparente (CL/f) foi verificada nas voluntárias com insuficiência hepática moderada quando comparada àquelas com função hepática normal. A diminuição observada na depuração da drospirenona em voluntárias com insuficiência hepática moderada, comparada às voluntárias normais, não foi traduzida em qualquer diferença aparente nas concentrações séricas de potássio entre os dois grupos de voluntárias. Mesmo na presença de diabetes e tratamento concomitante com espironolactona (dois fatores que podem predispor a uma usuária a hipercalemia), não foi observado aumento nas concentrações séricas de potássio, acima do limite permitido da variação normal. Pode-se concluir que a drospirenona é bem tolerada em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child-Pugh B).
-Grupos étnicos: o impacto de fatores étnicos na farmacocinética da drospirenona e do etinilestradiol foi avaliado após administração de doses orais únicas e repetidas a mulheres jovens e saudáveis, caucasianas e japonesas. Os resultados mostraram que as diferenças étnicas entre mulheres japonesas e caucasianas não tiveram influência clinicamente relevante na farmacocinética da drospirenona e do etinilestradiol.

- etinilestradiol
Absorção:
O etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. Os níveis séricos máximos de 54 a 100 pg/ml são alcançados em 1 a 2 horas. Durante a absorção e metabolismo de primeira passagem, o etinilestradiol é metabolizado extensivamente, resultando em biodisponibilidade oral média de aproximadamente 45%, com ampla variação interindividual de cerca de 20 a 65%. A ingestão concomitante de alimentos reduziu a biodisponibilidade do etinilestradiol em cerca de 25% dos indivíduos estudados, enquanto nenhuma alteração foi observada nos outros indivíduos.

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

Metabolismo:
O etinilestradiol está sujeito a um significativo metabolismo de primeira passagem no intestino e fígado. O etinilestradiol e seus metabólitos oxidativos são conjugados primariamente com glicuronídios ou sulfato. A taxa de depuração metabólica do etinilestradiol é de cerca de 2,3 a 7 ml/min/kg.

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

Condições no estado de equilíbrio:
As condições no estado de equilíbrio são alcançadas durante a segunda metade de um ciclo de utilização, quando os níveis séricos de etinilestradiol elevam-se em 40 a 110%, quando comparados com dose única.

Dados de segurança pré-clínica
Os dados pré-clínicos obtidos através de estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para a reprodução mostraram que não há risco especialmente relevante para humanos.
No entanto, deve-se ter em mente que esteroides sexuais podem estimular o crescimento de determinados tecidos e tumores dependentes de hormônio.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

Os contraceptivos orais combinados (COCs) não devem ser utilizados na presença de qualquer uma das seguintes condições:
- presença ou história de processos trombóticos/tromboembólicos (arteriais ou venosos) como, por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio; ou de acidente vascular cerebral;
- presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (p.ex., episódio isquêmico transitório, angina pectoris);
- alto risco de trombose arterial ou venosa (veja item "Advertências e Precauções");
- história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;
- diabetes mellitus com alterações vasculares;
- doença hepática grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;
- uso de medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações destes medicamentos (veja item "Interações medicamentosas").
- insuficiência renal grave ou insuficiência renal aguda;
- presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- diagnóstico ou suspeita de neoplasias malignas dependentes de esteroides sexuais (p.ex., dos órgãos genitais ou das mamas);
- sangramento vaginal não-diagnosticado;
- suspeita ou diagnóstico de gravidez;
- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos componentes do produto.

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso de COCs, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

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

Distúrbios circulatórios
Estudos epidemiológicos sugerem uma associação entre a utilização de COCs e um aumento do risco de distúrbios tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, como infarto do miocárdio, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidentes vasculares cerebrais. A ocorrência destes eventos é rara.
O risco de ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) é mais elevado durante o primeiro ano de uso do contraceptivo hormonal. Este risco aumentado está presente após iniciar pela primeira vez o uso de COC ou ao reiniciar o uso (após um intervalo de 4 semanas ou mais sem uso de pílula) do mesmo COC ou de outro COC. Dados de um grande estudo coorte prospectivo, de 3 braços, sugerem que este risco aumentado está presente principalmente durante os 3 primeiros meses. O risco geral de TEV em usuárias de contraceptivos orais contendo estrogênio em baixa dose (< 0,05 mg de etinilestradiol) é duas a três vezes maior que em não usuárias de COCs que não estejam grávidas e continua a ser menor do que o risco associado à gravidez e ao parto.
O TEV pode provocar risco para a vida da usuária ou pode ser fatal (em 1 a 2% dos casos).
O tromboembolismo venoso (TEV) se manifesta como trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar, e pode ocorrer durante o uso de qualquer COC.
Em casos extremamente raros, tem sido relatada a ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos como, por exemplo, em veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas em usuárias de COCs. Não há consenso sobre a associação da ocorrência destes eventos e o uso de COCs.

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

Sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir: início súbito e inexplicável de dispneia ou taquipneia, tosse de início abrupto que pode levar a hemoptise, angina aguda que pode aumentar com a respiração profunda; ansiedade; tontura severa ou vertigem; taquicardia ou arritmia cardíaca. Alguns destes sintomas (p.ex., dispneia, tosse) não são específicos e podem ser erroneamente interpretados como eventos mais comuns ou menos graves (p.ex., infecções do trato respiratório).

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

Sintomas de infarto do miocárdio (IM) podem incluir: dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou estufamento no peito, braço ou abaixo do esterno; desconforto que se irradia para as costas, mandíbula, garganta, braços, estômago; saciedade, indigestão ou sensação de asfixia, sudorese, náuseas, vômitos ou tontura, fraqueza extrema, ansiedade ou dispneia, taquicardia ou arritmia cardíaca.
Eventos tromboembólicos arteriais podem provocar risco para a vida da usuária ou podem ser fatais.
O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentem um fator de risco individual mais grave. Este risco aumentado pode ser maior que um simples risco cumulativo de fatores. Um COC não deve ser prescrito em caso de uma avaliação risco-benefício negativa (veja item "Contraindicações").

O risco de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, aumenta com:
- idade;
- obesidade (índice de massa corpórea superior a 30 Kg/m^2);
- história familiar positiva (isto é, tromboembolismo venoso ou arterial detectado em um(a) irmão(ã)) ou em um dos progenitores em idade relativamente jovem). Se há suspeita ou conhecimento de predisposição hereditária, a usuária deve ser encaminhada a um especialista antes de decidir pelo uso de qualquer COC;
- imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer intervenção cirúrgica em membros inferiores ou trauma extenso. Nestes casos, é aconselhável descontinuar o uso do COC(em casos de cirurgia programada com pelo menos 4 semanas de antecedência) e não reiniciá-lo até duas semanas após o total restabelecimento;
- tabagismo (com consumo elevado de cigarros e aumento da idade, o risco torna-se ainda maior, especialmente em mulheres com idade superior a 35 anos);
- dislipoproteinemia;
- hipertensão;
- enxaqueca;
- valvopatia;
- fibrilação atrial.

Não há consenso quanto à possível influência de veias varicosas e de tromboflebite superficial na gênese do tromboembolismo venoso.
Deve-se considerar o aumento do risco de tromboembolismo no puerpério (para informações sobre gravidez e lactação veja também item "Gravidez e Lactação").
Outras condições clínicas que também têm sido associadas aos eventos adversos circulatórios são: diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, patologia intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.
O aumento da frequência ou da intensidade de enxaquecas durante o uso de COCs pode ser motivo para a suspensão imediata do mesmo, dada a possibilidade deste quadro representar o início de um evento vascular cerebral.
Os fatores bioquímicos que podem indicar predisposição hereditária ou adquirida para trombose arterial ou venosa incluem: resistência à proteína C ativada (PCA), hiper-homocisteinemia, deficiências de antitrombina III, de proteína C e de proteína S, anticorpos antifosfolipídios (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
Na avaliação da relação risco-benefício, o médico deve considerar que o tratamento adequado de uma condição clínica pode reduzir o risco associado de trombose e que o risco associado à gestação é mais elevado do que aquele associado ao uso de COCs de baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol).

Tumores
O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção persistente por HPV (papilomavírus humano). Alguns estudos epidemiológicos indicaram que o uso de COCs por período prolongado pode contribuir para este risco aumentado, mas continua existindo controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos efeitos concorrentes, por exemplo, da realização de citologia cervical e do comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira.
Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que existe pequeno aumento do risco relativo (RR = 1,24) para câncer de mama diagnosticado em mulheres que estejam usando COCs. Este aumento desaparece gradualmente nos 10 anos subsequentes à suspensão do uso do COC. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno, se comparado ao risco total de câncer de mama. Estes estudos não fornecem evidências de causalidade. O padrão observado de aumento do risco pode ser devido ao diagnóstico precoce de câncer de mama em usuárias de COCs, aos efeitos biológicos dos COCs ou à combinação de ambos.
Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias já utilizaram de alguma vez os COCs tendem a serem clinicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs.
Foram relatadas, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, malignos em usuárias de COCs. Em casos isolados, estes tumores provocaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da paciente. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial de usuárias de COCs que apresentarem dor intensa em abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal.
Tumores malignos podem provocar risco para a vida da usuária ou podem ser fatais.

Outras condições
A capacidade de excretar potássio pode estar limitada em pacientes com insuficiência renal. Em estudo clínico, a ingestão de drospirenona não apresentou efeito sobre a concentração sérica de potássio em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada.
Pode ser assumido risco teórico de hipercalemia apenas em pacientes com insuficiência renal, cujo nível de potássio sérico, antes do início do uso do COC, encontre-se no limite superior da normalidade e naquelas pacientes que estejam utilizando medicamentos poupadores de potássio.
Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar da mesma, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COCs. Embora tenham sido relatados discretos aumentos da pressão arterial em muitas usuárias de COCs, os casos de relevância clínica são raros. O efeito antimineralocorticoide da drospirenona pode neutralizar o aumento da pressão arterial induzido pelo etinilestradiol, observado em mulheres normotensas que utilizam outros COCs.
Entretanto, no caso de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa, durante o uso de COC, é prudente que o médico descontinue o uso do produto e trate a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do COC pode ser reiniciado, caso os níveis pressóricos se normalizem com o uso de terapia anti-hipertensiva.

Foi descrita a ocorrência ou agravamento das seguintes condições, tanto durante a gestação quanto durante o uso de COC, no entanto, a evidência de uma associação com o uso de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada com a otosclerose. Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema. Os distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso de COC, até que os marcadores da função hepática retornem aos valores normais. A recorrência de icterícia colestática que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação, ou durante o uso anterior de esteroides sexuais, requer a descontinuação do uso de COCs.
Embora os COCs possam exercer efeito sobre a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose, não há qualquer evidência da necessidade de alteração do regime terapêutico em usuárias de COCs de baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol) que sejam diabéticas. Entretanto, deve-se manter cuidadosa vigilância enquanto estas pacientes estiverem utilizando COCs.
O uso de COCs tem sido associado à doença de Crohn e a colite ulcerativa.
Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, sobretudo em usuárias com história de cloasma gravídico. Mulheres predispostas ao desenvolvimento de cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem usando COCs.

Consultas/exames médicos
Antes de iniciar ou retomar o uso do COC, é necessário obter história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em "Contraindicações" e "Advertências e Precauções"; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso de COCs. A avaliação médica periódica é igualmente importante porque as contraindicações (p.ex., episódio isquêmico transitório, etc.) ou fatores de risco (p.ex., história familiar de trombose arterial ou venosa) podem aparecer pela primeira vez durante a utilização do COC. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas nas condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada usuária, mas, em geral, devem incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.
As usuárias devem ser informadas de que os contraceptivos orais não protegem contra infecções causadas pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Redução da eficácia
A eficácia dos COCs pode ser reduzida nos casos de esquecimento de tomada dos comprimidos (veja subitem "Comprimidos esquecidos"), distúrbios gastrintestinais (veja subitem "Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais") durante a tomada dos comprimidos ou tratamento concomitante com outros medicamentos (veja itens "Posologia e modo de usar" e "Interações medicamentosas").

Redução do controle do ciclo
Como ocorre com todos os COCs, pode surgir sangramento irregular (gotejamento ou sangramento de escape), especialmente durante os primeiros meses de uso. Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular somente será significativa após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.
Se o sangramento irregular persistir ou ocorrer após ciclos anteriormente regulares, devem ser consideradas causas não-hormonais e, nestes casos, são indicados procedimentos diagnósticos apropriados para exclusão de neoplasia ou gestação. Estas medidas podem incluir a realização de curetagem.
É possível que em algumas usuárias não ocorra o sangramento por privação durante o intervalo de pausa. Se a usuária ingeriu os comprimidos segundo as instruções descritas no item "Posologia e modos de usar", é pouco provável que esteja grávida. Porém, se o COC não tiver sido ingerido corretamente no ciclo em que houve ausência de sangramento por privação ou se não ocorrer sangramento por privação em dois ciclos consecutivos, deve-se excluir a possibilidade de gestação antes de continuar a utilização do COC.

Gravidez e lactação
Gravidez
O etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3mg é contraindicado durante a gravidez. Caso a paciente engravide durante o uso de etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3mg, deve-se descontinuar o seu uso. Entretanto, estudos epidemiológicos abrangentes não revelaram risco aumentado de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres que tenham utilizado COC antes da gestação. Também não foram verificados efeitos teratogênicos decorrentes da ingestão acidental de COCs no início da gestação.
Os dados disponíveis sobre o uso de etinilestradiol 0,03 mg + drospirenona 3mg durante a gravidez são muito limitados para extrair conclusões sobre efeitos negativos do produto na gravidez, saúde do feto ou do neonato. Ainda não existem dados epidemiológicos relevantes.
"Categoria X (Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente) – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento."

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

Alterações em exames laboratoriais
O uso de esteroides presentes nos contraceptivos pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoidiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado normal.
A drospirenona provoca aumento na aldosterona plasmática e na atividade da renina plasmática, induzidos pela sua leve atividade antimineralocorticoide.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas
Não foram conduzidos estudos e não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas em usuárias de COCs.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Efeitos de outros medicamentos sobre etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3mg
As interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos indutores das enzimas microssomais o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais e pode produzir sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia do contraceptivo oral. A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias de tratamento. Geralmente, a indução enzimática máxima é observada dentro de poucas semanas. Após a interrupção da administração do medicamento a indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas.

Usuárias sob tratamento com qualquer uma das substâncias acima citadas devem utilizar temporária e adicionalmente método contraceptivo de barreira ou escolher outro método contraceptivo. O método de barreira deve ser usado concomitantemente, assim como nos 28 dias posteriores à sua descontinuação. Se o período de utilização do método de barreira estender-se além do final da cartela do COC, a usuária deverá iniciar a cartela seguinte imediatamente após o término da cartela em uso, sem proceder ao intervalo de pausa habitual.

Substâncias que aumentam a depuração dos COCs (eficácia dos COCs diminuída por indução enzimática), por exemplo: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e também possivelmente com oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João.

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

Substâncias que diminuem a depuração dos COCs (inibidores enzimáticos)
Inibidores potentes e moderados do CYP 3A4 tais como antifúngicos azólicos (como por exemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, antibióticos macrolídeos (como por exemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem e suco de toranja ("grapefruit") podem aumentar as concentrações plasmáticas do estrogênio ou progestógeno ou de ambos.

Em um estudo de múltiplas doses com uma combinação de drospirenona (3 mg/dia) / etinilestradiol (0,02 mg/dia), coadministrada com cetoconazol, um potente inibidor do CYP 3A4, por 10 dias, resultou em um aumento da ASC (0 – 24h) de 2,68 vezes (90%IC: 2,44 – 2,95) para drospirenona e 1,40 vezes (90%IC: 1,31 – 1,49) para o etinilestradiol.

Doses de 60 a 120 mg/dia de etoricoxibe têm demonstrado aumento na concentração plasmática do etinilestradiol de 1,4 – 1,6 vezes, respectivamente, quando administrado concomitantemente com um contraceptivo hormonal combinado contendo 0,035 mg de etinilestradiol.

Efeitos dos COCs sobre outros medicamentos:
COCs podem afetar o metabolismo de alguns outros fármacos. Consequentemente, as concentrações plasmática e tecidual podem aumentar (p.ex., ciclosporina) ou diminuir (p.ex., lamotrigina). A drospirenona, in vitro, é capaz de inibir fraca a moderadamente enzimas do citocromo P450, CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

Observou-se em estudo de interações in vivo, em voluntárias que utilizavam omeprazol, sinvastatina ou midazolam como substratos marcadores, que é pouco provável uma interação clinicamente relevante da drospirenona, em doses de 3 mg, com o metabolismo de outros fármacos mediados pelo citocromo P450.
O etinilestradiol, in vitro, é um inibidor reversível do CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2, bem como um inibidor, baseado no mecanismo do CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2.
Em estudos clínicos, a administração de contraceptivos hormonais contendo etinilestradiol não levou a qualquer aumento ou somente um discreto aumento das concentrações plasmáticas dos substratos do CYP3A4 (por exemplo, midazolam) enquanto que as concentrações plasmáticas dos substratos do CYP1A2 podem aumentar discretamente (por exemplo, teofilina) ou moderadamente (por exemplo, melatonina e tizanidina).

Interações farmacodinâmicas:
A coadministração de medicamentos contendo etinilestradiol com medicamentos antivirais de ação direta, como ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações destes medicamentos, tem demonstrado o aumento dos níveis de ALT maiores que 20 vezes o limite superior, considerado normal para mulheres saudáveis e mulheres infectadas por HCV (veja item "Contraindicações").

Outras interações:
Potássio sérico:
Existe um potencial teórico para aumento no potássio sérico em usuárias de etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3mg que estejam tomando outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos de potássio. Tais medicamentos incluem antagonistas do receptor de angiotensina II, diuréticos poupadores de potássio e antagonistas da aldosterona. Entretanto, em estudos avaliando a interação da drospirenona (combinada com estradiol) com um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou indometacina, nenhuma diferença clínica ou estatística significativa nas concentrações séricas de potássio foi observada.
Deve-se avaliar também as informações contidas na bula do medicamento utilizado concomitantemente a fim de identificar interações em potencial.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15ºC e 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características Organolépticas
Comprimido revestido na cor amarela, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:

Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos na ordem indicada na cartela, por 21 dias consecutivos, mantendo-se aproximadamente o mesmo horário e, se necessário, com pequena quantidade de líquido. Cada nova cartela é iniciada após um intervalo de pausa de 7 dias sem a ingestão de comprimidos, durante o qual deve ocorrer sangramento por privação hormonal (em 2-3 dias após a ingestão do último comprimido). Este sangramento pode não haver cessado antes do início de uma nova cartela.

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

- Mudando de outro contraceptivo oral combinado, anel vaginal ou adesivo transdérmico (contraceptivo) para drospirenona + etinilestradiol
A usuária deve começar preferencialmente no dia posterior a ingestão do último comprimido ativo (último comprimido contendo hormônio) do contraceptivo usado anteriormente ou, no máximo, no dia seguinte ao último dia de pausa ou de tomada de comprimidos inativos (sem hormônio). Se estiver mudando de anel vaginal ou adesivo transdérmico, deve começar preferencialmente no dia da retirada do último anel ou adesivo do ciclo ou, no máximo, no dia previsto para a próxima aplicação.

- Mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante) ou Sistema Intrauterino (SIU) com liberação de progestógeno para drospirenona + etinilestradiol
A usuária poderá iniciar o COC em qualquer dia no caso da minipílula, ou no dia da retirada do implante ou do SIU, ou no dia previsto para a próxima injeção. Em todos esses casos (uso anterior de minipílula, injeção, implante ou Sistema Intrauterino com liberação de progestógeno), recomenda-se usar adicionalmente um método de barreira nos 7 primeiros dias de ingestão de drospirenona + etinilestradiol.

- Após abortamento de primeiro trimestre
Pode-se iniciar o uso de drospirenona + etinilestradiol imediatamente, sem necessidade de adotar medidas contraceptivas adicionais.

- Após parto ou abortamento no segundo trimestre
Após parto ou abortamento de segundo trimestre, é recomendável iniciar o COC no período entre o 21º e o 28º dia após o procedimento. Se começar em período posterior, deve-se aconselhar o uso adicional de um método de barreira nos 7 dias iniciais de ingestão. Se já tiver ocorrido relação sexual, deve certificar-se de que a mulher não esteja grávida antes de iniciar o uso do COC ou, então, aguardar a primeira menstruação.
Para amamentação, veja "Gravidez e Lactação" no item "Advertências e Precauções".

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

Esquecimento na 1ª semana
A usuária deve ingerir imediatamente o último comprimido esquecido, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de 2 comprimidos. Os comprimidos restantes devem ser tomados no horário habitual. Além disso, deve-se adotar um método de barreira (p.ex., preservativo) durante os 7 dias subsequentes. Se tiver ocorrido relação sexual nos 7 dias anteriores, deve-se considerar a possibilidade de gravidez. Quanto mais comprimidos forem esquecidos e mais perto estiverem do intervalo normal sem tomada de comprimidos (pausa), maior será o risco de gravidez.

Esquecimento na 2ª semana
A usuária deve tomar imediatamente o último comprimido esquecido, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos e deve continuar tomando o restante da cartela no horário habitual. Se, nos 7 dias precedentes ao primeiro comprimido esquecido, todos os comprimidos tiverem sido tomados conforme as instruções, não é necessária qualquer medida contraceptiva adicional. Porém, se isto não tiver ocorrido, ou se mais do que um comprimido tiver sido esquecido, deve-se aconselhar a adoção de precauções adicionais por 7 dias.

Esquecimento na 3ª semana
O risco de redução da eficácia é iminente pela proximidade do intervalo sem ingestão de comprimidos (pausa). No entanto, ainda se pode minimizar a redução da proteção contraceptiva ajustando o esquema de ingestão dos comprimidos. Se nos 7 dias anteriores ao primeiro comprimido esquecido a ingestão foi feita corretamente, a usuária poderá seguir qualquer uma das duas opções abaixo, sem precisar usar métodos contraceptivos adicionais.
Se não for este o caso, ela deve seguir a primeira opção e usar medidas contraceptivas adicionais durante os 7 dias seguintes.
1) Tomar o último comprimido esquecido imediatamente, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos e continuar tomando os comprimidos seguintes no horário habitual. A nova cartela deve ser iniciada assim que acabar a cartela atual, isto é,

sem o intervalo de pausa habitual entre elas. É pouco provável que ocorra sangramento por privação até o final da segunda cartela, mas pode ocorrer gotejamento ou sangramento de escape durante os dias de ingestão dos comprimidos.
2) Suspender a ingestão dos comprimidos da cartela atual, fazer um intervalo de pausa de até 7 dias sem ingestão de comprimidos (incluindo os dias em que esqueceu de tomá-los) e, a seguir, iniciar uma nova cartela.
Se não ocorrer sangramento por privação no primeiro intervalo normal sem ingestão de comprimido (pausa), deve-se considerar a possibilidade de gravidez.

Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais
No caso de distúrbios gastrintestinais graves, a absorção pode não ser completa e medidas contraceptivas adicionais devem ser tomadas.
Se ocorrer vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido, deve-se seguir o mesmo procedimento usado no item "Comprimidos esquecidos". Se a usuária não quiser alterar seu esquema habitual de ingestão, deve retirar o(s) comprimido(s) adicional (is) de outra cartela.

Informações adicionais para populações especiais
- Crianças e adolescentes
A drospirenona + etinilestradiol é indicado apenas para uso após a menarca. Não há dados que sugerem a necessidade de ajuste de dose.

- Pacientes idosas
Não aplicável. drospirenona + etinilestradiol não é indicado para uso após a menopausa.

- Pacientes com insuficiência hepática
A drospirenona + etinilestradiol é contraindicado em mulheres com doença hepática grave. Veja item "Contraindicações" e "Características Farmacológicas"..

- Pacientes com insuficiência renal
A drospirenona + etinilestradiol é contraindicado em mulheres com insuficiência renal grave ou com insuficiência renal aguda. Veja itens "Contraindicações" e "Características Farmacológicas".

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS:
- Resumo do perfil de segurança:
As reações adversas relatadas mais frequentemente com etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3mg são náuseas e dor nas mamas. Estas reações ocorrem em mais de 6% das usuárias.

As reações adversas graves são tromboembolismo venoso e arterial.
- Resumo tabulado das reações adversas:
A frequência das reações adversas relatadas nos estudos clínicos com etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3mg (N = 4.897) está resumida na tabela abaixo. As reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade, de acordo com cada grupo de frequência. As frequências são definidas como comum (≥1/100 a < 1/10) e rara (≥1/10.000 a <1/1.000). Reações adversas adicionais identificadas somente após a comercialização, e para as quais, portanto não se pode estimar uma frequência, estão descritas na coluna "frequência desconhecida".

Classificação por sistema corpóreo (MedDRA)	Comum	Rara	Frequência desconhecida
Distúrbios psiquiátricos	Instabilidade emocional, depressão/estados depressivos, diminuição e perda da libido		
Distúrbios no sistema nervoso	Enxaqueca		
Distúrbios vasculares		Eventos tromboembólicos arteriais e venosos*	
Distúrbios gastrintestinais	Náuseas		
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos			Eritema multiforme
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	Dor nas mamas, sangramento uterino inesperado, sangramento não específico do trato genital		

As reações adversas provenientes de estudos clínicos foram descritas utilizando termo MedDRA (versão 12.1). Diferentes termos MedDRA que representem o mesmo fenômeno foram agrupados como uma única reação adversa para evitar diluir ou ocultar o verdadeiro efeito.
*frequência estimada, a partir de estudos epidemiológicos envolvendo um grupo de usuárias de contraceptivo oral combinado. A frequência foi limítrofe a muito rara.

- “Eventos tromboembólicos arteriais e venosos” resumem as seguintes entidades médicas: oclusão venosa periférica profunda, trombose e embolia/ oclusão vascular pulmonar, trombose, embolia e infarto/ infarto do miocárdio/ infarto cerebral/ e acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico.
Para os eventos tromboembólicos arteriais e venosos e enxaqueca veja itens “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”.
O termo MedDRA preferencial é usado para determinadas reações e seus sinônimos e condições relacionadas. As reações adversas foram baseadas na versão 12.1 do MedDRA.
Descrição das reações adversas selecionadas:
As reações adversas com frequência muito baixa ou com início tardio dos sintomas relatadas no grupo de usuárias de contraceptivo oral combinado estão listadas abaixo, veja também itens “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”.

Tumores:
- A frequência de diagnóstico de câncer de mama é ligeiramente maior em usuárias de CO. Como o câncer de mama é raro em mulheres abaixo de 40 anos o aumento do risco é pequeno em relação ao risco geral de câncer de mama. A causalidade com uso de COC é desconhecida.
- Tumores hepáticos (benignos e malignos)

Outras condições:
- eritema nodoso;
- mulheres com hipertrigliceridemia (aumento do risco de pancreatite em usuárias de COCs);
- hipertensão;
- ocorrência ou piora de condições para as quais a associação com o uso de COC não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico urêmica, Coreia de Sydenham, herpes gestacional, otosclerose – relacionada à perda de audição;
- em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar sintomas de angioedema;
- distúrbios das funções hepáticas;
- alterações na tolerância à glicose ou efeitos sobre a resistência periférica a insulina;
- doença de Crohn, colite ulcerativa;
- cloasma;
- hipersensibilidade (incluindo sintomas como rash, urticária).

Interações:
Sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia contraceptiva podem ser resultado de interações medicamentosas entre contraceptivos orais e outros fármacos (indutores enzimáticos), veja item “Interações medicamentosas”.

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

10. SUPERDOSE:

Não existe ainda experiência clínica de superdose com **drospirenona + etinilestradiol**. Baseando-se na experiência geral com contraceptivos orais combinados, os sintomas que podem ocorrer nestes casos são: náuseas, vômitos e sangramento por privação, que pode ocorrer até em meninas antes da menarca, se elas ingerirem acidentalmente o medicamento Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

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

III. DIZERES LEGAIS

Registro M.S.: nº 1.2675.0195
Farm.Resp.: Dr. Carlos Alberto Fonseca de Moraes
CRF - SP nº 14.546

Registrado por: NOVA QUÍMICA FARMACÊUTICA S/A
Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Chácara Assay
Bairro Tamboré
Barueri – SP - CEP: 06.460-120CEP 13186-901 – Hortolândia / SPC.N.P.J. : 72.593.791/0001-11
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: EMS S/A
Brasília/DF

Atendimento ao Consumidor – SAC
0800-0262274
www.novaquimicafarma.com.nr

“Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho”

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
10/08/2016	2170484/16-8	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Embalagem contendo 1 blisters com 21 comprimidos revestidos. Embalagem contendo 3 blisters com 21 comprimidos revestidos cada.
30/10/2017	2158436/17-2	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	- Como devo usar este medicamento? - O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	Comprimidos revestidos em cartucho com 1 ou 3 blísteres-calendário de 21 comprimidos revestidos.
							- Características farmacológicas. - Contraindicações. - Advertências e precauções. - Interações medicamentosas. - Superdose.	VPS	
26/06/2019	0563668/19-0	(10452) - GENÉRICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/05/2019	0468520/19-2	10506 - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro - CLONE / 11022 -	27/05/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos em cartucho com 1 ou 3 blísteres-calendário de 21 comprimidos revestidos.

					RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional				
07/04/2021	1333006/21-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos em cartucho com 1 ou 3 blísteres-calendário de 21 comprimidos revestidos.
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4-O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III-DIZERES LEGAIS	VP	Comprimidos revestidos em cartucho com 1 ou 3 blísteres-calendário de 21 comprimidos revestidos.
							3-CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: III-DIZERES LEGAIS	VPS	

drospirenona + etinilestradiol 21 +7

NOVA QUIMICA FARMACÊUTICA S/A

Comprimido revestido

3 mg + 0,03 mg

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

drospirenona + etinilestradiol 21+ 7
"Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999"

Forma Farmacêutica e Apresentação
Comprimidos revestidos de 3 mg + 0,03 mg.
Embalagem contendo 21 comprimidos revestidos ativos + 7 comprimidos revestidos inativos.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição
Cada comprimido revestido contém:
drospirenona……..….....3,000 mg
etinilestradiol……..….....0,030 mg
excipiente* qsp.....1 com rev
* celulose microcristalina, crospovidona, lactose monoidratada, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, óxido de ferro amarelo, talco e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido branco (inativo) contém:
Excipientes: lactose, amido, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO
Contraceptivo oral, com efeitos antimineralocorticoide e antiandrogênico que beneficiam tanto as mulheres que apresentam retenção de líquido de origem hormonal e seus sintomas, como as que apresentam acne e seborreia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os contraceptivos orais combinados (COCs) são utilizados para prevenir a gravidez. Quando usados corretamente, o índice de falha é de aproximadamente 1% ao ano. O índice de falha pode aumentar quando há esquecimento de tomada dos comprimidos ou quando estes são tomados incorretamente, ou ainda em casos de vômitos dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido ou diarreia intensa, bem como na vigência de interações medicamentosas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- Farmacodinâmica
O efeito contraceptivo dos contraceptivos orais combinados (COCs) baseia-se na interação de diversos fatores, sendo que os mais importantes são inibição da ovulação e alterações na secreção cervical.
Estudos de segurança pós-aprovação demonstraram que a frequência de diagnóstico de TEV (Tromboembolismo Venoso) varia entre 7 e 10 por 10.000 mulheres por ano que utilizam COC com baixa dose de estrogênio (< 0,05 mg de etinilestradiol). Dados mais recentes sugerem que a frequência de diagnóstico de TEV é de aproximadamente 4 por 10.000 mulheres por ano não usuárias de COCs e não grávidas. Essa faixa está entre 20 a 30 por 10.000 mulheres grávidas ou no pós-parto.
O risco aumentado de TEV associado ao uso de COC é atribuído ao componente estrogênico. Ainda há discussões científicas referentes a qualquer efeito modulador do componente progestogênico dos COCs sob o risco de TEV. Estudos epidemiológicos que compararam o risco de TEV associado ao uso de etinilestradiol / drospirenona ao risco do uso de COCs contendo levonorgestrel relataram resultados que variam desde nenhuma diferença no risco ao aumento de três vezes no risco. A maioria dos estudos avaliaram **drospirenona + etinilestradiol**.
Dois estudos pós-aprovação foram concluídos especificamente para etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3mg (**drospirenona + etinilestradiol**). Em um deles, estudo prospectivo de vigilância ativa, verificou-se que a incidência de TEV em mulheres com ou sem outros fatores de risco para TEV, que usaram **drospirenona + etinilestradiol**, esta na mesma faixa de usuárias de COCs com o componente levonorgestrel ou de outros COCs (de várias outras marcas). O outro estudo prospectivo e controlado, comparando usuárias de **drospirenona + etinilestradiol** a usuárias de outros COCs, também confirmou uma incidência similar de TEV entre todas as coortes.
Além da ação contraceptiva, as combinações estrogênio/progestógeno apresentam diversas propriedades positivas. O ciclo menstrual torna-se mais regular, a menstruação apresenta-se frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso, o que, neste último caso, pode reduzir a possibilidade de ocorrência de deficiência de ferro.
Além da ação contraceptiva, a drospirenona apresenta outras propriedades: atividade antimineralocorticoide, que pode prevenir o ganho de peso e outros sintomas causados pela retenção de líquido; neutraliza a retenção de sódio relacionada ao estrogênio, proporcionando tolerabilidade muito boa e efeitos positivos na síndrome pré-menstrual. Em combinação com o etinilestradiol, a drospirenona exibe um perfil lipídico favorável caracterizado pelo aumento do HDL. Sua atividade antiandrogênica produz efeito positivo sobre a pele, reduzindo as lesões acneicas e a produção sebácea. Além disso, a drospirenona não se contrapõe ao aumento das globulinas de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) induzido pelo etinilestradiol, o que auxilia a ligação e a inativação dos andrógenos endógenos.
A drospirenona é desprovida de qualquer atividade androgênica, estrogênica, glicocorticoide e antiglicocorticoide. Isto, em conjunto com suas propriedades antimineralocorticoide e antiandrogênica, lhe confere um perfil bioquímico e farmacológico muito similar ao do hormônio natural progesterona. Além disso, há evidência da redução do risco de ocorrência de câncer de endométrio e de ovário. Os COCs de dose mais elevada (0,05 mg de etinilestradiol) também diminuem a incidência de cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica, doenças benignas de mama e gravidez ectópica. Ainda não existe confirmação de que isto também se aplique aos contraceptivos orais de dose mais baixa.

Farmacocinética

- drospirenona
Absorção:
A drospirenona é rápida e quase que totalmente absorvida quando administrada por via oral. Os níveis séricos máximos do fármaco, de aproximadamente 37 ng/ml, são alcançados 1 a 2 horas após a ingestão de uma dose única. Sua biodisponibilidade está compreendida entre 76 e 85% e não sofre influência da ingestão concomitante de alimentos.
Distribuição:
A drospirenona liga-se à albumina sérica e não à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) ou à globulina transportadora de corticosteroides (CBG). Somente 3 a 5% das concentrações séricas totais do fármaco estão presentes na forma de esteroides livres, sendo que 95 a 97% encontram-se ligadas à albumina de forma inespecífica. O aumento da SHBG, induzido pelo etinilestradiol, não afeta a ligação da drospirenona às proteínas séricas. O volume aparente de distribuição da drospirenona é de 3,7 a 4,2 l/kg.
Metabolismo:
A drospirenona é extensivamente metabolizada após a administração oral. No plasma, seus principais metabólitos são a forma ácida da drospirenona, formada pela abertura do anel de lactona e o 4,5-diidro-drospirenona-3-sulfato, formado pela redução e subsequente sulfatação. A drospirenona está também sujeita ao metabolismo oxidativo catalisado pelo CYP 3A4. A taxa de depuração sérica da drospirenona é de 1,2 a 1,5 ml/min/kg.
Eliminação:
Os níveis séricos da drospirenona diminuem em duas fases. A fase de disposição terminal é caracterizada por uma meia-vida de aproximadamente 31 horas. A drospirenona não é eliminada na forma inalterada. Seus metabólitos são eliminados pelas vias biliar e urinária em uma proporção de aproximadamente 1,2 a 1,4. A meia-vida de eliminação dos metabólitos pela urina e fezes é de cerca de 1,7 dias.
Condições no estado de equilíbrio:
A farmacocinética da drospirenona não é influenciada pelos níveis de SHBG. Durante a ingestão diária, os níveis séricos do fármaco aumentam cerca de 2 a 3 vezes, atingindo o estado de equilíbrio durante a segunda metade de um ciclo de utilização.
Populações especiais:
- Efeito na insuficiência renal: os níveis séricos da drospirenona no estado de equilíbrio, em mulheres com insuficiência renal leve (depuração de creatinina CLcr, 50 a 80 ml/min), foram comparáveis àquelas mulheres com função renal normal (CLcr, > 80 ml/min). Os níveis séricos da drospirenona foram em média 37% mais elevados em mulheres com insuficiência renal moderada (CLcr, 30 a 50 ml/min) comparado àquelas mulheres com função renal normal. O tratamento com drospirenona foi bem tolerado em todos os grupos e não mostrou qualquer efeito clinicamente significativo na concentração sérica de potássio.
- Efeito na insuficiência hepática: em mulheres com função hepática moderada, (Child-Pugh B) os perfis de tempo da concentração sérica média da drospirenona foram comparáveis àquelas mulheres com função hepática normal, durante as fases de absorção/distribuição, com valores similares de Cmáx. A meia-vida terminal média da drospirenona foi 1,8 vezes maior nas voluntárias com insuficiência hepática moderada do que nas voluntárias com função hepática normal.
Uma diminuição de aproximadamente 50% na depuração oral aparente (CL/f) foi verificada nas voluntárias com insuficiência hepática moderada quando comparada àquelas com função hepática normal. A diminuição observada na depuração da drospirenona em voluntárias com insuficiência hepática moderada, comparada às voluntárias normais, não foi traduzida em qualquer diferença aparente nas concentrações séricas de potássio entre os dois grupos de voluntárias. Mesmo na presença de diabetes e tratamento concomitante com espironolactona (dois fatores que podem predispor a uma usuária a hipercalemia), não foi observado aumento nas concentrações séricas de potássio, acima do limite permitido da variação normal. Pode-se concluir que a drospirenona é bem tolerada em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child-Pugh B).
- Grupos étnicos: o impacto de fatores étnicos na farmacocinética da drospirenona e do etinilestradiol foi avaliado após administração de doses orais únicas e repetidas a mulheres jovens e saudáveis, caucasianas e japonesas. Os resultados mostraram que as diferenças étnicas entre mulheres japonesas e caucasianas não tiveram influência clinicamente relevante na farmacocinética da drospirenona e do etinilestradiol.

- etinilestradiol
Absorção:
O etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. Os níveis séricos máximos de 54 a 100 pg/ml são alcançados em 1 a 2 horas. Durante a absorção e metabolismo de primeira passagem, o etinilestradiol é metabolizado extensivamente, resultando em biodisponibilidade oral média de aproximadamente 45%, com ampla variação interindividual de cerca de 20 a 65%. A ingestão concomitante de alimentos reduziu a biodisponibilidade do etinilestradiol em cerca de 25% dos indivíduos estudados, enquanto nenhuma alteração foi observada nos outros indivíduos.
Distribuição:
O etinilestradiol liga-se alta e inespecificamente à albumina sérica (aproximadamente 98%) e induz aumento das concentrações séricas de SHBG. Foi determinado o volume aparente de distribuição de cerca de 2,8 a 8,6 l/kg.
Metabolismo:
O etinilestradiol está sujeito a um significativo metabolismo de primeira passagem no intestino e fígado. O etinilestradiol e seus metabólitos oxidativos são conjugados primariamente com glicuronídios ou sulfato. A taxa de depuração metabólica do etinilestradiol é de cerca de 2,3 a 7 ml/min/kg.
Eliminação:
Os níveis séricos de etinilestradiol diminuem em duas fases de disposição, caracterizadas por meias-vidas de cerca de 1 hora e 10 a 20 horas, respectivamente. O etinilestradiol não é eliminado na forma inalterada; seus metabólitos são eliminados com meia-vida de aproximadamente um dia. A proporção de excreção é de 4 (urina): 6 (bile).
Condições no estado de equilíbrio:
As condições no estado de equilíbrio são alcançadas durante a segunda metade de um ciclo de utilização, quando os níveis séricos de etinilestradiol elevam-se em 40 a 110%, quando comparados com dose única.

Dados de segurança pré-clínica
Os dados pré-clínicos obtidos através de estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para a reprodução mostraram que não há risco especialmente relevante para humanos. No entanto, deve-se ter em mente que esteroides sexuais podem estimular o crescimento de determinados tecidos e tumores dependentes de hormônio.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraceptivos orais combinados (COCs) não devem ser utilizados na presença de qualquer uma das seguintes condições:
- presença ou história de processos trombóticos/tromboembólicos (arteriais ou venosos) como, por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio; ou de acidente vascular cerebral;
- presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (por exemplo: episódio isquêmico transitório, angina pectoris);
- um alto risco de trombose arterial ou venosa (veja item "Advertências e Precauções");
- história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;
- diabetes mellitus com alterações vasculares;
- doença hepática grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;
- uso de medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações destes medicamentos (veja item "Interações medicamentosas");
- insuficiência renal grave ou insuficiência renal aguda;
- presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- diagnóstico ou suspeita de neoplasias malignas dependentes de esteroides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas);
- sangramento vaginal não diagnosticado;
- suspeita ou diagnóstico de gravidez;
- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos componentes do produto.

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso de COCs, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

- Distúrbios circulatórios
Estudos epidemiológicos sugerem associação entre a utilização de COCs e um aumento do risco de distúrbios tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, como infarto do miocárdio, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidentes vasculares cerebrais. A ocorrência destes eventos é rara.
O risco de ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) é mais elevado durante o primeiro ano de uso do contraceptivo hormonal. Este risco aumentado está presente após iniciar pela primeira vez o uso de COC ou ao reiniciar o uso (após um intervalo de 4 semanas ou mais sem uso de pílula) do mesmo COC ou de outro COC. Dados de um grande estudo coorte prospectivo, de 3 braços, sugerem que este risco aumentado está presente principalmente durante os 3 primeiros meses. O risco geral de TEV em usuárias de contraceptivos orais contendo estrogênio em baixa dose (< 0,05 mg de etinilestradiol) é duas a três vezes maior que em não usuárias de COCs que não estejam grávidas e continua a ser menor do que o risco associado à gravidez e ao parto.
O TEV pode provocar risco para a vida da usuária ou pode ser fatal (em 1 a 2% dos casos). O tromboembolismo venoso (TEV) se manifesta como trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar, e pode ocorrer durante o uso de qualquer COC.
Em casos extremamente raros, tem sido relatada a ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos como, por exemplo, em veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas em usuárias de COCs.
Sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir: inchaço unilateral em membro inferior ou ao longo da veia da perna, dor ou sensibilidade na perna que pode ser sentida apenas quando se está em pé ou andando, calor aumentado na perna afetada, descoloração ou hiperemia da pele da perna.
Sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir: início súbito e inexplicável de dispneia ou taquipneia; tosse de início abrupto que pode levar a hemoptise; angina aguda que pode aumentar com a respiração profunda; ansiedade; tontura severa ou vertigem; taquicardia ou arritmia cardíaca. Alguns destes sintomas (por exemplo, dispneia, tosse) não são específicos e podem ser erroneamente interpretados como eventos mais comuns ou menos graves (por exemplo, infecções do trato respiratório).
Um evento troboembólico arterial pode incluir acidente vascular cerebral, oclusão vascular ou infarto do miocárdio (IM). Sintomas de um acidente vascular cerebral podem incluir: diminuição da sensibilidade ou da força motora afetando, de forma súbita, a face, braço ou perna, especialmente em um lado do corpo; confusão súbita, dificuldade para falar ou compreender; dificuldade repentina para enxergar com um ou ambos os olhos; súbita dificuldade para caminhar, tontura, perda de equilíbrio ou de coordenação, cefaleia repentina, intensa ou prolongada, sem causa conhecida, perda de consciência ou desmaio, com ou sem convulsão. Outros sinais de oclusão vascular podem incluir: dor súbita, inchaço e cianose de uma extremidade; abdome agudo.
Sintomas de infarto do miocárdio (IM) podem incluir: dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou estufamento no peito, braço ou abaixo do esterno; desconforto que se irradia para as costas, mandíbula, garganta, braços, estômago; saciedade, indigestão ou sensação de asfixia, sudorese, náuseas, vômitos ou tontura, fraqueza extrema, ansiedade ou dispneia, taquicardia ou arritmia cardíaca.
Eventos tromboembólicos arteriais podem provocar risco para a vida da usuária ou podem ser fatais.
O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentem um fator de risco individual mais grave. Este risco aumentado pode ser maior que um simples risco cumulativo de fatores. Um COC não deve ser prescrito em caso de uma avaliação risco-benefício negativa (veja item "Contraindicações").

O risco de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, aumenta com:
- idade;
- obesidade (índice de massa corpórea superior a 30 Kg/m^2);

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

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

Deve-se considerar o aumento do risco de tromboembolismo no puerpério (para informações sobre gravidez e lactação veja também item "Gravidez e Lactação"). Outras condições clínicas que também têm sido associadas aos eventos adversos circulatórios são: diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, patologia intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.
O aumento da frequência ou da intensidade de enxaquecas durante o uso de COCs pode ser motivo para a suspensão imediata do mesmo, dada a possibilidade deste quadro representar o início de um evento vascular cerebral.
Os fatores bioquímicos que podem indicar predisposição hereditária ou adquirida para trombose arterial ou venosa incluem: resistência à proteína C ativada (PCA), hiper-homocisteinemia, deficiências de antitrombina III, de proteína C e de proteína S, anticorpos antifosfolipídios (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
Na avaliação da relação risco-benefício, o médico deve considerar que o tratamento adequado de uma condição clínica pode reduzir o risco associado de trombose e que o risco associado à gestação é mais elevado do que aquele associado ao uso de COCs de baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol).

- Tumores
O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção persistente por HPV (papilomavírus humano). Alguns estudos epidemiológicos indicaram que o uso de COCs, por período prolongado, pode contribuir para este risco aumentado, mas continua existindo controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos efeitos concorrentes, por exemplo, da realização de citologia cervical e do comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira.
Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que existe pequeno aumento do risco relativo (RR = 1,24) para câncer de mama diagnosticado em mulheres que estejam usando COCs. Este aumento desaparece gradualmente nos 10 anos subsequentes à suspensão do uso do COC. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno, se comparado ao risco total de câncer de mama. Estes estudos não fornecem evidências de causalidade. O padrão observado de aumento do risco pode ser devido ao diagnóstico precoce de câncer de mama em usuárias de COCs, aos efeitos biológicos dos COCs ou à combinação de ambos. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias que já utilizaram alguma vez os COCs tendem a serem clinicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs.
Foram relatados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, malignos em usuárias de COCs. Em casos isolados, estes tumores provocaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da paciente. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial de usuárias de COCs que apresentarem dor intensa em abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal.
Tumores malignos podem provocar risco para a vida da usuária ou podem ser fatais.

- Outras condições
A capacidade de excretar potássio pode estar limitada em pacientes com insuficiência renal. Em estudo clínico, a ingestão de drospirenona não apresentou efeito sobre a concentração sérica de potássio em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Pode ser assumido risco teórico de hipercalemia apenas em pacientes com insuficiência renal, cujo nível de potássio sérico, antes do início do uso do COC, encontre-se no limite superior da normalidade e naquelas pacientes que estejam utilizando medicamentos poupadores de potássio.
Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar da mesma, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COCs. Embora tenham sido relatados discretos aumentos da pressão arterial em muitas usuárias de COCs, os casos de relevância clínica são raros. O efeito antimineralocorticoide da drospirenona pode neutralizar o aumento da pressão arterial induzido pelo etinilestradiol, observado em mulheres normotensas que utilizam outros COCs. Entretanto, no caso de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa, durante o uso de COC, é prudente que o médico descontinue o uso do produto e trate a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do COC pode ser reiniciado, caso os níveis pressóricos se normalizem com o uso de terapia anti-hipertensiva.
Foi descrita a ocorrência ou agravamento das seguintes condições, tanto durante a gestação quanto durante o uso de COC, no entanto, a evidência de uma associação com o uso de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada com a otosclerose. Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema. Os distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso de COC, até que os marcadores da função hepática retornem aos valores normais. A recorrência de icterícia colestática que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação, ou durante o uso anterior de esteroides sexuais, requer a descontinuação do uso de COCs. Embora os COCs possam exercer efeito sobre a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose, não há qualquer evidência da necessidade de alteração do regime terapêutico em usuárias de COCs de baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol) que sejam diabéticas. Entretanto, deve-se manter cuidadosa vigilância enquanto estas pacientes estiverem utilizando COCs.

O uso de COCs tem sido associado à doença de Crohn e à colite ulcerativa. Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, sobretudo em usuárias com história de cloasma gravídico. Mulheres predispostas ao desenvolvimento de cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem usando COCs.

- Consultas/exames médicos
Antes de iniciar ou retomar o uso do COC, é necessário obter história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em "Contraindicações" e "Advertências e Precauções"; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso de COCs. A avaliação médica periódica é igualmente importante porque as contraindicações (por exemplo, episódio isquêmico transitório, etc.) ou fatores de risco (por exemplo, história familiar de trombose arterial ou venosa) podem aparecer pela primeira vez durante a utilização do COC. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas nas condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada usuária, mas, em geral, devem incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.
As usuárias devem ser informadas de que os contraceptivos orais não protegem contra infecções causadas pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

- Redução da eficácia
A eficácia dos COCs pode ser reduzida nos casos de esquecimento de tomada dos comprimidos amarelo claro ativos (contendo hormônio) (veja subitem "Comprimidos esquecidos"), distúrbios gastrintestinais (veja subitem "Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais") durante a tomada dos comprimidos amarelo claro ativos (contendo hormônio) ou tratamento concomitante com outros medicamentos (veja itens "Posologia e modo de usar" e "Interações medicamentosas").

- Redução do controle do ciclo
Como ocorre com todos os COCs, pode surgir sangramento irregular (gotejamento ou sangramento de escape), especialmente durante os primeiros meses de uso. Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular somente será significativa após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.
Se o sangramento irregular persistir ou ocorrer após ciclos anteriormente regulares, devem ser consideradas causas não-hormonais e, nestes casos, são indicados procedimentos diagnósticos apropriados para exclusão de neoplasia ou gestação. Estas medidas podem incluir a realização de curetagem.
É possível que em algumas usuárias não ocorra o sangramento por privação durante o período de ingestão dos comprimidos branco (inativos). Se a usuária ingeriu os comprimidos segundo as instruções descritas no item "Posologia e modo de usar", é pouco provável que esteja grávida. Porém, se o COC não tiver sido ingerido corretamente no ciclo em que houve ausência de sangramento por privação ou se não ocorrer sangramento por privação em dois ciclos consecutivos, deve-se excluir a possibilidade de gestação antes de continuar a utilização do COC.

- Gravidez e lactação
drospirenona + etinilestradiol é contraindicado durante a gravidez. Caso a paciente engravide durante o uso de **drospirenona + etinilestradiol**, deve-se descontinuar o seu uso. Entretanto, estudos epidemiológicos abrangentes não revelaram risco aumentado de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres que tenham utilizado COC antes da gestação. Também não foram verificados efeitos teratogênicos decorrentes da ingestão acidental de COCs no início da gestação.
Os dados disponíveis sobre o uso de **drospirenona + etinilestradiol** durante a gravidez são muito limitados para extrair conclusões sobre efeitos negativos do produto na gravidez, saúde do feto ou do neonato. Ainda não existem dados epidemiológicos relevantes.
"Categoria X (Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente) – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento."
Os COCs podem afetar a lactação, uma vez que podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Portanto, em geral, não é recomendável o uso de COCs até que a lactante tenha suspendido completamente a amamentação do seu filho. Pequenas quantidades dos esteroides contraceptivos e/ou de seus metabólitos podem ser excretadas com leite.

- Alterações em exames laboratoriais
O uso de esteroides presentes nos contraceptivos pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoidiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado normal. A drospirenona provoca aumento na aldosterona plasmática e na atividade da renina plasmática, induzidos pela sua leve atividade antimineralocorticoide.

- Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas
Não foram conduzidos estudos e não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas em usuárias de COCs.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros produtos medicinais sobre drospirenona + etinilestradiol
As interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos indutores das enzimas microssomais o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais e pode produzir sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia do contraceptivo oral. A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias de tratamento. Geralmente, a indução enzimática máxima é observada dentro de poucas semanas. Após a interrupção da administração do medicamento a indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas.

Usuárias sob tratamento com qualquer uma destas substâncias acima citadas devem utilizar temporária e adicionalmente um método contraceptivo de barreira ou escolher outro método contraceptivo. O método de barreira deve ser usado concomitantemente, assim como nos 28 dias posteriores à sua descontinuação. Se a necessidade de utilização do método de barreira estender-se além do final dos comprimidos amarelo claro ativos (contendo hormônio) da cartela do COC, a usuária deverá iniciar a cartela seguinte, descartando os comprimidos branco inativos (sem hormônio).

- Substâncias que aumentam a depuração dos COCs (eficácia dos COCs diminuída por indução enzimática), por exemplo:
fenitoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e também possivelmente com oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João.

- Substâncias com efeito variável na depuração dos COCs, por exemplo:
Quando coadministrados com COCs, muitos inibidores das HIV/HCV proteases e inibidores não nucleosídios da transcriptase reversa podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios ou progestógenos. Essas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos.

- Substâncias que diminuem a depuração dos COCs (inibidores enzimáticos):
Inibidores potentes e moderados do CYP 3A4 tais como antifúngicos azólicos (como por exemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, macrolídeos (como por exemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem e suco de toranja ("grapefruit") podem aumentar as concentrações plasmáticas do estrogênio ou progestógeno ou de ambos.
Em um estudo de múltiplas doses com uma combinação de drospirenona (3 mg/dia) / etinilestradiol (0,02 mg/dia), coadministrada com cetoconazol, um potente inibidor do CYP 3A4, por 10 dias, resultou em um aumento da ASC (0 – 24h) de 2,68 vezes (90%IC: 2,44 – 2,95) para drospirenona e 1,40 vezes (90%IC: 1,31 – 1,49) para o etinilestradiol.
Doses de 60 a 120 mg/dia de etoricoxibe têm demonstrado um aumento na concentração plasmática do etinilestradiol de 1,4 – 1,6 vezes, respectivamente quando administrado concomitantemente com um contraceptivo hormonal combinado contendo 0,035 mg de etinilestradiol.

- Efeitos dos COCs nos outros produtos medicinais:
COCs podem afetar o metabolismo de alguns outros fármacos. Consequentemente, as concentrações plasmática e tecidual podem aumentar (por exemplo, ciclosporina) ou diminuir (por exemplo, lamotrigina).
A drospirenona, in vitro, é capaz de inibir fraca ou moderadamente enzimas do citocromo P450, CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.
Observou-se em estudos de interações in vivo, em voluntárias que utilizavam omeprazol, sinvastatina ou midazolam como substratos marcadores, que é pouco provável uma interação clinicamente relevante da drospirenona, em doses de 3 mg, com o metabolismo de outros fármacos mediados pelo citocromo P450.
O etinilestradiol, in vitro, é um inibidor reversível do CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2, bem como um inibidor, baseado no mecanismo do CYP3A4/5, CYP2C8, e CYP2J2. Em estudos clínicos, a administração de contraceptivos hormonais contendo etinilestradiol não levou a qualquer aumento ou somente um discreto aumento das concentrações plasmáticas dos substratos do CYP3A4 (por exemplo, midazolam) enquanto que as concentrações plasmáticas dos substratos do CYP1A2 podem aumentar discretamente (por exemplo, teofilina) ou moderadamente (por exemplo, melatonina e tizanidina).

Interações Farmacodinâmicas
A coadministração de medicamentos contendo etinilestradiol com medicamentos antivirais de ação direta, como ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações destes medicamentos, tem demonstrado o aumento dos níveis de ALT maiores que 20 vezes o limite superior, considerado normal para mulheres saudáveis e mulheres infectadas por HCV (veja item "Contraindicações").

Outras interações
Potássio sérico:
Existe um potencial teórico para aumento no potássio sérico em usuárias de **drospirenona + etinilestradiol** que estejam tomando outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos de potássio. Tais medicamentos incluem antagonistas do receptor de angiotensina II, diuréticos poupadores de potássio e antagonistas da aldosterona. Entretanto, em estudos avaliando a interação da drospirenona (combinada com estradiol) com um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou indometacina, nenhuma diferença clínica ou estatística significativa nas concentrações séricas de potássio foi observada.
Deve-se avaliar também as informações contidas na bula do medicamento utilizado concomitantemente a fim de identificar interações em potencial.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15ºC e 30ºC). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

"Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem."
"Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original."

Características Organolépticas:
Comprimidos ativos: comprimido revestido na cor amarela, circular e biconvexo.
Comprimidos inativos: comprimido revestido na cor branca, circular e biconvexo.

"Antes de usar, observe o aspecto do medicamento."
"Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças."

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos na ordem indicada na cartela, por 28 dias consecutivos, mantendo-se aproximadamente o mesmo horário e, se necessário, com pequena quantidade de líquido. Cada nova cartela é iniciada no dia seguinte após a ingestão do último comprimido da cartela anterior. O sangramento por privação hormonal deve ocorrer em 2-3 dias após o início da ingestão dos comprimidos branco (inativos). Este sangramento pode não haver cessado antes do início de uma nova cartela.

Início do uso de drospirenona + etinilestradiol
- Quando nenhum outro contraceptivo hormonal foi utilizado no mês anterior ao uso de drospirenona + etinilestradiol

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

- Mudando de outro contraceptivo oral combinado, anel vaginal ou adesivo transdérmico (contraceptivo) para drospirenona + etinilestradiol
Se a usuária estiver mudando de um outro COC, deve começar preferencialmente no dia posterior à ingestão do último comprimido ativo (contendo hormônio) do contraceptivo usado anteriormente ou, no máximo, no dia seguinte ao último dia de pausa ou de tomada de comprimidos inativos (sem hormônio).
Se estiver mudando de anel vaginal ou adesivo transdérmico, deve começar preferencialmente no dia da retirada do último anel ou adesivo do ciclo ou, no máximo, no dia previsto para a próxima aplicação.

- Mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante ou Sistema Intrauterino com liberação de progestógeno) para drospirenona + etinilestradiol
Se a usuária estiver mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante ou Sistema Intrauterino (SIU) com liberação de progestógeno), poderá iniciar o COC em qualquer dia no caso da minipílula, ou no dia da retirada do implante ou do SIU, ou no dia previsto para a próxima injeção. Em todos estes casos (uso anterior de minipílula, injeção, implante ou Sistema Intrauterino com liberação de progestógeno), recomenda-se usar adicionalmente um método de barreira nos 7 primeiros dias de ingestão de **drospirenona + etinilestradiol**.

- Após abortamento de primeiro trimestre:
Pode-se iniciar o uso de **drospirenona + etinilestradiol** imediatamente, sem necessidade de adotar medidas contraceptivas adicionais.

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

- Comprimidos esquecidos
Caso haja esquecimento da tomada de comprimidos revestidos brancos inativos (sem hormônio):
Estes devem ser excluídos da cartela a fim de evitar que o período de ingestão de comprimidos branco inativos (sem hormônio) seja prolongado equivocadamente.

Caso haja esquecimento da tomada de comprimidos revestidos amarelo claro ativos (contendo hormônio):
Se houver transcorrido **menos de 12 horas** do horário habitual de ingestão, a proteção contraceptiva não será reduzida. A usuária deve tomar imediatamente o comprimido amarelo claro ativo (contendo hormônio) esquecido e continuar o restante da cartela no horário habitual.
Se houver transcorrido **mais de 12 horas**, a proteção contraceptiva pode estar reduzida neste ciclo. Neste caso, deve-se ter em mente duas regras básicas: 1) a ingestão dos comprimidos amarelo claro ativos (contendo hormônio) nunca deve ser interrompida por mais de 7 dias; 2) são necessários 7 dias de ingestão contínua dos comprimidos amarelo claro ativos (contendo hormônio) para conseguir supressão adequada do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Consequentemente, na prática diária, pode-se usar a seguinte orientação:

- Se o esquecimento ocorreu na 1ª semana
A usuária deve ingerir imediatamente o último comprimido amarelo claro ativo (contendo hormônio) esquecido, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de 2 comprimidos. Os comprimidos restantes devem ser tomados no horário habitual. Além disso, deve-se adotar um método de barreira (por exemplo: preservativo) durante os 7 dias subsequentes. Se tiver ocorrido relação sexual nos 7 dias anteriores, deve-se considerar a possibilidade de gravidez. Quanto mais comprimidos amarelo claro ativos (contendo hormônio) forem esquecidos e mais perto estiver da ingestão dos comprimidos branco inativos (sem hormônio), maior será o risco de gravidez.

- Se o esquecimento ocorreu na 2ª semana
A usuária deve tomar imediatamente o último comprimido amarelo claro ativo (contendo hormônio) esquecido, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos e deve continuar tomando o restante da cartela no horário habitual. Se, nos 7 dias precedentes ao primeiro comprimido amarelo claro ativo (contendo hormônio) esquecido, todos os comprimidos tiverem sido tomados conforme as instruções, não é necessária qualquer medida contraceptiva adicional. Porém, se isto não tiver ocorrido, ou se mais do que um comprimido amarelo claro ativo (contendo hormônio) tiver sido esquecido, deve-se aconselhar a adoção de precauções adicionais por 7 dias.

- Se o esquecimento ocorreu na 3ª semana
O risco de redução da eficácia é iminente pela proximidade da ingestão dos comprimidos brancos inativos (sem hormônio). No entanto, ainda se pode minimizar a redução da proteção contraceptiva ajustando o esquema de ingestão dos comprimidos. Se, nos 7 dias anteriores ao primeiro comprimido esquecido, a ingestão foi feita corretamente, a usuária poderá seguir qualquer uma das duas opções abaixo, sem precisar usar métodos contraceptivos adicionais.
Se não for este o caso, ela deve seguir a primeira opção e usar medidas contraceptivas adicionais durante os 7 dias seguintes.
1)Tomar o último comprimido amarelo claro ativo (contendo hormônio) esquecido imediatamente, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos e continuar tomando os comprimidos seguintes no horário habitual, até o término dos comprimidos amarelo claro ativos (contendo hormônio), descartando os comprimidos branco inativos (sem hormônio). A nova cartela deve ser iniciada assim que acabar a ingestão dos comprimidos amarelo claro ativos (contendo hormônio). É pouco provável que ocorra sangramento por privação até o final da tomada dos comprimidos amarelo claro ativos (contendo hormônio) da segunda cartela, mas pode ocorrer gotejamento ou sangramento de escape durante os dias de ingestão dos comprimidos.
2)Suspender a ingestão dos comprimidos amarelo claro ativos (contendo hormônio) da cartela atual, fazer um intervalo de até 7 dias sem ingestão de comprimidos (incluindo os dias em que esqueceu de tomá-los) e, a seguir, iniciar uma nova cartela. Se não ocorrer

sangramento por privação durante a ingestão dos comprimidos branco inativos (sem hormônio), deve-se considerar a possibilidade de gravidez.

Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais.
No caso de distúrbios gastrintestinais graves após a ingestão de um comprimido amarelo claro ativo (contendo hormônio), a absorção pode não ser completa e medidas contraceptivas adicionais devem ser tomadas.
Se ocorrer vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido amarelo claro ativo (contendo hormônio), deve-se seguir o mesmo procedimento usado no item "Comprimidos esquecidos". Se a usuária não quiser alterar seu esquema habitual de ingestão, deve retirar o(s) comprimido(s) adicional(is) de outra cartela. A ocorrência de vômito ou diarreia intensa após a ingestão de um comprimido branco inativo (sem hormônio) de **drospirenona + etinilestradiol** não interfere em sua eficácia contraceptiva.

Informações adicionais para populações especiais
- Crianças e adolescentes
drospirenona + etinilestradiol é indicado apenas para uso após a menarca. Não há dados que sugerem a necessidade de ajuste de dose.

- Pacientes idosas
Não aplicável. **drospirenona + etinilestradiol** não é indicado para uso após a menopausa.

- Pacientes com insuficiência hepática
drospirenona + etinilestradiol é contraindicado em mulheres com doença hepática grave. Veja itens "Contraindicações" e "Características Farmacológicas".

- Pacientes com insuficiência renal
drospirenona + etinilestradiol é contraindicado em mulheres com insuficiência renal grave ou com insuficiência renal aguda. Veja itens "Contraindicações" e "Características Farmacológicas".

"Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado."

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Resumo do perfil de segurança:
As reações adversas relatadas mais frequentemente com **drospirenona + etinilestradiol** são náuseas e dor nas mamas. Estas reações ocorrem em mais de 6% das usuárias.
As reações adversas graves são tromboembolismo venoso e arterial.

- Resumo tabulado das reações adversas:
A frequência das reações adversas relatadas nos estudos clínicos com **drospirenona + etinilestradiol** (N = 4.897) está resumida na tabela abaixo. As reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade, de acordo com cada grupo de frequência. As frequências são definidas como comum (≥1/100 a < 1/10) e rara (≥1/10.000 a <1/1.000). Reações adversas adicionais identificadas somente após a comercialização, e para as quais, portanto não se pode estimar uma frequência, estão descritas na coluna "frequência desconhecida".

Classificação por sistema corpóreo (MedDRA)	Comum	Rara	Frequência desconhecida
Distúrbios psiquiátricos	Instabilidade emocional, depressão/estados depressivos, diminuição e perda da libido		
Distúrbios no sistema nervoso	Enxaqueca		
Distúrbios vasculares		Eventos tromboembólicos arteriais e venosos*	
Distúrbios gastrintestinais	Náuseas		
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos			Eritema multiforme
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	Dor nas mamas, sangramento uterino inesperado, sangramento não específico do trato genital		

As reações adversas provenientes de estudos clínicos foram descritas utilizando termo MedDRA (versão 12.1). Diferentes termos MedDRA que representem o mesmo fenômeno foram agrupados como uma única reação adversa para evitar diluir ou ocultar o verdadeiro efeito.

*- frequência estimada, a partir de estudos epidemiológicos envolvendo um grupo de usuárias de contraceptivo oral combinado. A frequência foi limítrofe a muito rara.

- “Eventos tromboembólicos arteriais e venosos” resumem as seguintes entidades médicas: oclusão venosa periférica profunda, trombose e embolia/ oclusão vascular pulmonar , trombose, embolia e infarto/ infarto do miocárdio/ infarto cerebral e acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico.
Para os eventos tromboembólicos arteriais e venosos e enxaqueca veja itens “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”.
O termo MedDRA preferencial é usado para determinadas reações e seus sinônimos e condições relacionadas. As reações adversas foram baseadas na versão 12.1 do MedDRA.

Descrição das reações adversas selecionadas:
As reações adversas com frequência muito baixa ou com início tardio dos sintomas relatadas no grupo de usuárias de contraceptivo oral combinado estão listadas abaixo, veja também itens “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”.

Tumores:
- A frequência de diagnóstico de câncer de mama é ligeiramente maior em usuárias de CO. Como o câncer de mama é raro em mulheres abaixo de 40 anos o aumento do risco é pequeno em relação ao risco geral de câncer de mama. A causalidade com uso de COC é desconhecida.
- Tumores hepáticos (benignos e malignos)

Outras condições:
- eritema nodoso;
- mulheres com hipertrigliceridemia (aumento do risco de pancreatite em usuárias de COCs);
- hipertensão;
- ocorrência ou piora de condições para as quais a associação com o uso de COC não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico urêmica, Coreia de Sydenham, herpes gestacional, otosclerose – relacionada à perda de audição;
- em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar sintomas de angioedema;
- distúrbios das funções hepáticas;
- alterações na tolerância à glicose ou efeitos sobre a resistência periférica a insulina;
- doença de Crohn, colite ulcerativa;
- cloasma;
- hipersensibilidade (incluindo sintomas como rash, urticária).

Interações:
Sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia contraceptiva podem ser resultado de interações medicamentosas entre contraceptivos orais e outros fármacos (indutores enzimáticos), veja item “Interações medicamentosas”.

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

10. SUPERDOSE

Não existe ainda experiência clínica de superdose com **drospirenona + etinilestradiol**. Não houve relatos de efeitos deletérios sérios de superdose nos estudos pré-clínicos. Baseando-se na experiência geral com contraceptivos orais combinados, os sintomas que podem ocorrer em caso de superdose de comprimidos amarelo claro (ativos) são: náuseas, vômitos e sangramento vaginal por privação, que podem ocorrer até em meninas antes da menarca, se elas ingerirem acidentalmente o medicamento. Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

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

III. DIZERES LEGAIS

Registro M.S.: nº 1.2675.0195
Farm.Resp.: Dr. Carlos Alberto Fonseca de Moraes
CRF - SP nº 14.546

Registrado por: NOVA QUÍMICA FARMACÊUTICA S/A
Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Chácara Assay
CEP 13186-901 – Hortolândia / SPC.N.P.J. : 72.593.791/0001-11
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: EMS S/A
Brasília/DF

Atendimento ao Consumidor – SAC
0800-0262274
www.novaquimicafarma.com.nr

“Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho”

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
30/10/2017	2158436/17-2	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	02/06/2015	0486422/15-1	10506 - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro - CLONE / 1413 - GENÉRICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	02/01/2017	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário.	VP/VPS	Embalagem contendo1 blisters com 21 comprimidos revestidos ativos + 7 comprimidos revestidos inativos.
26/06/2019	0563668/19-0	(10452) - GENÉRICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/05/2019	0468520/19-2	10506 - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro - CLONE / 11022 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	27/05/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	Embalagem contendo1 blisters com 21 comprimidos revestidos ativos + 7 comprimidos revestidos inativos.
07/04/2021	1333006/21-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem contendo1 blisters com 21 comprimidos revestidos ativos + 7 comprimidos revestidos inativos.

-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	III-DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Embalagem contendo1 blisters com 21 comprimidos revestidos ativos + 7 comprimidos revestidos inativos.

Histórico de alteração de bula