

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Drosurall 3 mg + 0,02mg comprimido revestido por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Drosurall

Comprimidos cor-de-rosa:

Cada comprimido revestido por película contém 0,02 mg de etinilestradiol e 3 mg de drospirenona

Excipientes

Lactose mono-hidratada: 44 mg

Comprimidos brancos (comprimidos de placebo):

O comprimido não contém substâncias ativas

Excipientes

Lactose, anidra: 89,5 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos ativos: Comprimidos revestidos por película cor-de-rosa redondos.

Comprimidos de placebo: Comprimidos revestidos por película brancos redondos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção oral

4.2 Posologia e modo de administração

Via de administração: via oral.

Como tomar Drosurall

Os comprimidos devem ser tomados todos os dias, aproximadamente à mesma hora, se necessário com algum líquido, pela ordem indicada na embalagem blister.

A toma dos comprimidos é contínua. Tomar um comprimido todos os dias, durante 28 dias consecutivos. Cada embalagem subsequente deve ser iniciada após o último comprimido da embalagem anterior. A hemorragia de privação tem início, normalmente, no dia 2-3 após o início dos comprimidos de placebo (última fila) e pode não ter terminado antes de iniciar a embalagem seguinte.

Como iniciar Drosurall

- Sem uso prévio de contraceptivos hormonais (no último mês)

A toma dos comprimidos deve ser iniciada no dia 1 do ciclo natural da mulher (i. e., no primeiro dia da sua hemorragia menstrual).

- Quando muda de outro contraceptivo oral combinado (COC, anel vaginal, penso transdérmico)
A mulher deve iniciar Drosurall preferivelmente no dia após o último comprimido ativo (o último comprimido que contém as substâncias ativas) do seu método contraceptivo oral combinado anterior, mas o mais tardar no dia seguinte ao intervalo habitual sem comprimidos ou de comprimidos placebo do seu contraceptivo oral combinado anterior. No caso de ter utilizado anel vaginal ou sistema transdérmico, a mulher deve começar a utilizar Drosurall, preferencialmente, no dia em que é retirado mas, no máximo, quando fosse altura da aplicação seguinte.

-Quando muda de um método apenas com progestagénio (pílula apenas com progestagénio, injeção, implante) ou de um dispositivo intrauterino com progestagénio (DIU).

A mulher pode mudar, em qualquer dia, da pílula apenas com progestagénio (de um implante ou do DIU no dia em que é retirado, de um injetável no dia em que fosse altura da próxima injeção) mas deve, em todos estes casos, ser aconselhada a utilizar adicionalmente, um método de barreira durante, pelo menos, os primeiros 7 dias de toma dos comprimidos.

- Após um aborto durante o primeiro trimestre
A mulher pode começar a tomar imediatamente. Ao fazê-lo, não necessita de tomar medidas anticoncepcionais adicionais.

- Após um parto ou aborto durante o segundo trimestre
A mulher deve ser aconselhada a começar entre os dias 21 a 28 após o parto ou aborto durante o segundo trimestre. Se começar mais tarde, a mulher deve ser aconselhada a utilizar, adicionalmente, um método de barreira durante os primeiros 7 dias. No entanto, se já tiver tido relações sexuais, a gravidez deve ser excluída antes de iniciar a utilização do COC ou a mulher deve aguardar até à sua primeira menstruação.

Para mulheres a amamentar, consulte a Secção 4.6.

O que fazer quando houver esquecimento dos comprimidos

Os comprimidos não tomados da última fila do blister são comprimidos de placebo e, por isso, podem ser ignorados. No entanto, devem ser deitados fora para evitar prolongar inadvertidamente a fase do comprimido de placebo.

Os aconselhamentos seguintes referem-se apenas a comprimidos ativos não tomados (filas 1-3 do blister):

Se a utilizadora se atrasar menos de 12 horas na toma do comprimido ativo, a proteção contraceptiva não está reduzida. A mulher deve tomar o comprimido assim que se lembrar e deve tomar os restantes comprimidos à hora habitual.

Se se atrasar **mais de 12 horas** na toma de um comprimido ativo, a proteção contraceptiva pode estar reduzida. Existem duas regras básicas que podem ser respeitadas quanto ao esquecimento dos comprimidos:

1. A toma dos medicamentos nunca deve ser interrompida durante mais de 7 dias consecutivos
2. São necessários 7 dias de toma ininterrupta dos comprimidos para atingir uma supressão adequada do eixo hipotalâmico-pituitário-ovariano.

Desta forma, fazem-se as seguintes recomendações para a prática diária:

- **Semana 1**

A utilizadora deve tomar o último comprimido esquecido assim que se lembrar, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Depois, deve continuar a tomar os comprimidos restantes à hora habitual. Para além disso, deve ser utilizado um método de barreira como, por exemplo, um preservativo nos 7 dias seguintes. Se tiver tido relações sexuais nos 7 dias anteriores, deve ser considerada a possibilidade de gravidez. Quanto maior for o número de comprimidos esquecidos e quanto mais próximo se estiver do intervalo habitual sem comprimidos, maior é o risco de gravidez.

- **Semana 2**

A utilizadora deve tomar o último comprimido esquecido assim que se lembrar, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Depois, deve continuar a tomar os comprimidos restantes à hora habitual. Desde que a mulher tenha tomado os comprimidos corretamente nos 7 dias anteriores ao primeiro comprimido não tomado, não há necessidade de tomar precauções contraceptivas adicionais. No entanto, se não tiver tomado mais de 1 comprimido, a mulher deve ser aconselhada a utilizar precauções adicionais durante 7 dias.

- **Semana 3**

O risco de fiabilidade reduzida está iminente devido à proximidade da fase de comprimidos de placebo de 7 dias.

No entanto, ao ajustar o horário de toma dos medicamentos, ainda pode ser prevenida a redução da proteção contraceptiva. Seguindo qualquer uma das duas opções que se seguem, não existe necessidade de tomar precauções contraceptivas adicionais, desde que nos 7 dias anteriores ao primeiro comprimido não tomado, a mulher tenha tomado todos os comprimidos corretamente. Se não for este o caso, deve seguir a primeira destas duas opções e tomar, também, precauções adicionais durante os 7 dias seguintes.

1. A utilizadora deve tomar o último comprimido esquecido assim que se lembrar, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo.

Depois, continua a tomar os comprimidos à hora habitual até ter tomado todos os comprimidos ativos. Os 7 comprimidos da última fila (comprimidos de placebo) devem ser deitados fora. O blister seguinte deve ser imediatamente iniciado.

É pouco provável que a utilizadora tenha hemorragia de privação até ao final da secção de comprimidos ativos da segunda embalagem, mas pode ter spotting ou hemorragia de disrupção nos dias de toma dos comprimidos.

2. A mulher pode também ser aconselhada a descontinuar a toma de comprimidos ativos do blister atual. Deve, então, tomar os comprimidos da última fila (comprimidos de placebo) durante até 7 dias, incluindo os dias em que não tomou os comprimidos e, posteriormente, continuar com o blister seguinte.

Se a mulher não tiver tomado alguns comprimidos e, posteriormente, não tiver hemorragia de privação na fase dos comprimidos de placebo, deve ser considerada a possibilidade de uma gravidez.

Recomendações no caso de perturbações gastrointestinais

No caso de perturbações gastrointestinais graves (por ex., vômito ou diarreia intensa), a absorção pode não ser completa e devem ser tomadas medidas contraceptivas adicionais. Se o vômito ocorrer 3-4 horas após a toma do comprimido ativo, deve ser tomado outro comprimido assim que possível.

Se possível, o novo comprimido deve ser tomado dentro de 12 horas do horário habitual de toma dos comprimidos.

Se passarem mais de 12 horas, aplicam-se os conselhos relativos a comprimidos não tomados da secção 4.2 “Comprimidos não tomados”. Se a mulher não quiser alterar o seu horário normal de toma dos medicamentos, tem de tomar o(s) comprimido(s) extra de outro blister.

Como adiar a hemorragia de privação

Para retardar uma menstruação, a mulher deve continuar com outro blister de Drosurall sem tomar os comprimidos de placebo da sua embalagem atual. O adiamento pode ser realizado durante o tempo que quiser até ao final dos comprimidos ativos da segunda embalagem. Durante o adiamento, a mulher pode ter hemorragia de disrupção ou spotting. A ingestão normal de Drosurall é, então, retomada depois da fase de comprimidos de placebo.

Para mudar a sua menstruação para outro dia da semana, diferente do habitual com o esquema atual, a mulher pode ser aconselhada a reduzir a próxima fase de comprimidos de placebo os dias que quiser. Quanto mais curto o intervalo, maior o risco de não ter hemorragia de privação e de ter hemorragia de disrupção e spotting durante a embalagem seguinte (tal como quando atrasa a menstruação).

4.3 Contraindicações

Os contraceptivos orais combinados (COC) não devem ser utilizados na presença de qualquer uma das condições indicadas na lista abaixo. Caso qualquer uma das condições apareça pela primeira vez durante a utilização de COC, o produto deve ser interrompido imediatamente.

- Trombose venosa atual ou anterior (trombose venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Trombose arterial atual ou anterior (por ex., enfarte do miocárdio) ou sintomas prodrómicos (por ex., angina pectoris e acidente isquémico transitório).
- Acidente vascular cerebral atual ou anterior
- A presença de um ou de vários fatores de risco graves de trombose arterial
 - Diabetes mellitus com sintomas vasculares
 - Hipertensão grave
 - Dislipoproteinemia grave
- Predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial, tal como resistência APC, deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, hiperhomocisteinemia e anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Pancreatite ou história da mesma, se associada a hipertrigliceridemia grave
- Presença ou história de doença hepática grave, desde que os valores da função hepática não tenham regressado ao normal
- Insuficiência renal grave ou insuficiência renal aguda.
- Presença ou história de tumores do fígado (benignos ou malignos).
- Existência ou suspeita de neoplasias influenciadas por esteroides sexuais (por ex., dos órgãos genitais ou da mama).
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.
- História de enxaqueca com sintomas neurológicos focais
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes de Drosurall comprimidos revestidos por película.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Se estiverem presentes algumas das condições/fatores de risco abaixo, os benefícios da utilização de COC devem ser ponderados em relação aos possíveis riscos para cada mulher em particular e discutidos com ela antes de começar a utilizá-los. No caso de agravamento, exacerbação ou primeiro aparecimento de qualquer uma destas condições ou fatores de risco, a mulher deve contactar o seu médico. O médico deve, então, decidir se a utilização de COC deve ser interrompida.

Perturbações circulatórias

A utilização de qualquer contraceptivo oral combinado acarreta um risco acrescido de tromboembolismo venoso (TEV) quando comparado com a não utilização. O risco adicional de TEV é maior durante o primeiro ano em que uma mulher utiliza um contraceptivo oral combinado.

Foi demonstrado em estudos epidemiológicos que a incidência de TEV em utilizadoras sem fatores de risco conhecidos para o TEV, que utilizam contraceptivos orais com baixo teor de estrogénio (< 50 µg etinilestradiol) (incluindo Drosurall) situa-se entre 20 casos por 100.000 mulheres/ano (para COCs contendo levonorgestrel) até 40 casos por 100.000 mulheres/ano (para COCs contendo desogestrel/gestodeno). Esta estimativa compara-se com 5 a 10 casos por 100.000 mulheres/ano para não utilizadoras e 60 casos por 100.000 gravidezes. O TEV é fatal em 1-2% dos casos.

Estudos epidemiológicos têm mostrado que o risco de TEV para contraceptivos orais (COs) contendo drospirenona é maior do que para os contraceptivos orais contendo levonorgestrel (chamados COs de “segunda” geração) e pode ser semelhante ao risco de CO contendo desogestrel/gestodeno (chamados COs de “terceira” geração).

Estudos epidemiológicos também associaram a utilização de COC combinados a um maior risco de tromboembolismo arterial (enfarte do miocárdio, acidente isquémico transitório).

Muito raramente, foi comunicada a ocorrência de tromboes noutros vasos sanguíneos, por ex., hepáticos, mesentéricos, renais, cerebrais ou veias e artérias retinianas, nas utilizadoras de pílulas contraceptivas. Não existe consenso sobre se a ocorrência destes eventos está associada à utilização de contraceptivos hormonais.

Os sintomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos ou arteriais ou de um acidente vascular cerebral podem incluir:

- dor e/ou inchaço unilateral pouco comum na perna
- dor intensa súbita no peito, com extensão ou não ao braço esquerdo
- falta de ar súbita
- início de tosse súbita sem causa óbvia
- qualquer dor de cabeça não habitual, intensa e prolongada
- perda de visão parcial ou total súbita
- diplopia
- discurso pouco claro ou afasia
- vertigem
- colapso com ou sem crises focais
- fraqueza ou dormência muito acentuada que afeta subitamente um lado ou uma parte do corpo
- perturbações motoras
- “abdómen agudo”.

O risco de complicações tromboembólicas venosas nas utilizadoras de COC aumenta com:

- o avanço da idade.
- uma história familiar positiva (tromboembolismo venoso, já ocorrido, de um irmão ou pais numa idade relativamente jovem). Se se suspeitar de uma predisposição hereditária, a mulher deve ser encaminhada para um especialista para obter conselhos antes de decidir sobre a utilização de qualquer COC.
- imobilização prolongada, cirurgia significativa, qualquer cirurgia nas pernas ou traumatismo significativo. Nestas situações é aconselhável interromper a toma da pílula (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos, com quatro semanas de antecedência) e continuar apenas duas semanas após a recuperação total da mobilidade. Se a toma das pílulas não tiver sido descontinuada antecipadamente, deve considerar-se o tratamento antitrombótico.
- obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m²).
- não existe consenso sobre o possível papel das varizes e da tromboflebite superficial no aparecimento ou na progressão da trombose venosa.

O risco de complicações tromboembólicas arteriais ou de um acidente vascular cerebral nas utilizadoras de COC aumenta com:

- aumento da idade.
- fumo (as mulheres com mais de 35 anos devem ser fortemente aconselhadas a deixarem de fumar, caso pretendam usar um COC).
- dislipoproteinemia.
- hipertensão.
- enxaqueca.
- obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m²).
- antecedentes familiares positivos (tromboembolismo arterial já ocorrido num irmão ou num dos pais em idade relativamente jovem). Se suspeitar de uma predisposição hereditária, a mulher deverá recorrer a um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre a utilização de qualquer COC
- doença das válvulas cardíacas.
- fibrilação auricular.

A presença de um fator de risco grave ou de vários fatores de risco de doença venosa ou arterial, respetivamente, pode também constituir uma contra-indicação. A possibilidade de terapêutica anticoagulante deve também ser considerada. As utilizadoras de COC devem ser especificamente aconselhadas a contactarem o seu médico em caso de possíveis sintomas de trombose. Em caso de suspeita ou confirmação de trombose, a utilização do COC deve ser descontinuada. Deve ser iniciada contraceção alternativa adequada devido à teratogenicidade da terapêutica anticoagulante (cumarinas).

Deve ser considerado o risco acrescido de tromboembolismo no puerpério (para obter mais informações sobre "Gravidez e aleitamento", consulte a secção 4.6).

Outras condições médicas que foram associadas a eventos vasculares adversos incluem a diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistémico, síndrome hemolítica urémica, doença intestinal inflamatória crónica (doença de Crohn ou colite ulcerosa) e drepanocitose.

Um aumento da frequência ou da gravidade da enxaqueca durante a utilização de COC (que pode ser prodromica de um evento vascular cerebral) pode ser motivo para a descontinuação imediata do COC.

Tumores

Alguns estudos epidemiológicos comunicaram um maior risco de cancro do colo do útero em utilizadoras de longo prazo de COC (> 5 anos), mas permanece a controvérsia sobre até que ponto estas conclusões podem ser atribuídas aos efeitos de confusão do comportamento sexual e de outros fatores, tais como o vírus do papiloma humano (VPH).

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos indicou que existe um risco relativo (RR = 1,24) ligeiramente maior de diagnóstico de cancro da mama em mulheres que estão a utilizar COC. O aumento do risco desaparece gradualmente ao longo de 10 anos após a cessação da utilização de COC. Como o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos, o aumento do número de diagnósticos do cancro da mama em utilizadoras atuais e recentes de COC é pequeno em relação ao risco global de cancro da mama. Estes estudos não fornecem evidências de causalidade. O padrão observado de maior risco pode dever-se a um diagnóstico mais precoce do cancro da mama em utilizadoras de COC, aos efeitos biológicos dos COC ou a uma combinação de ambos. Os cancros da mama diagnosticados em utilizadoras sistemáticas estão tendencialmente menos avançados clinicamente do que os diagnosticados em mulheres que nunca foram utilizadoras.

Em casos raros, foram comunicados tumores benignos do fígado e, ainda mais raramente, tumores malignos do fígado em utilizadoras de COCs. Em casos isolados, estes tumores levaram a hemorragias intra-abdominais com risco de vida. Deve ser considerado um tumor hepático no diagnóstico diferencial quando ocorrem dores abdominais superiores intensas, aumento do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres que tomam COC.

Com a utilização dos COCs de maiores dosagens (50 µg de etinilestradiol), o risco de cancro do endométrio e dos ovários é reduzido. Permanece por confirmar se este facto também se aplica a COCs de baixa dosagem.

Outras condições

O componente progestina em Drosurall é um antagonista da aldosterona com propriedades de poupança de potássio. Na maioria dos casos, não é esperado qualquer aumento dos níveis de potássio. No entanto, num estudo clínico, em algumas doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada e utilização concomitante de medicamentos poupadores de potássio, os níveis de potássio aumentaram ligeiramente, mas não significativamente, durante a ingestão de drospirenona. Assim, recomenda-se a verificação do potássio sérico durante o primeiro ciclo de tratamento em doentes com insuficiência renal sujeitos a pré-tratamento ao nível do potássio sérico no intervalo de referência superior e, especialmente, durante o uso concomitante de medicamentos poupadores de potássio. Consulte também a secção 4.5.

As mulheres com hipertrigliceridemia, ou uma história familiar da mesma, podem ter um maior risco de pancreatite se utilizarem COC.

Embora tenham sido comunicados pequenos aumentos da tensão arterial em muitas mulheres que tomam COC, os aumentos clinicamente relevantes são raros. Apenas nestes casos raros se justifica uma descontinuação imediata da utilização de COC. Se, durante a utilização de um COC em hipertensão pré-existente, os valores de tensão arterial constantemente altos ou um aumento significativo da tensão arterial não responderem de forma adequada ao tratamento anti-hipertensivo, os COC devem ser retirados. Se for considerado adequado, a utilização de COC pode ser retomada se for possível obter valores normotensos com terapêutica anti-hipertensiva.

Foi comunicada a ocorrência ou deterioração das seguintes condições tanto com a gravidez, como com a utilização de COC, mas a evidência de uma associação à utilização de COC é inconclusiva: icterícia e/ou

prurido relacionado com colestase; cálculos biliares; porfíria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítica urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestationis; perda da audição relacionada com otosclerose.

Nas mulheres com angioedema hereditário os estrogénios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema.

As perturbações agudas ou crónicas da função hepática podem requerer a descontinuação da utilização de COC até que os marcadores da função hepática regressem ao normal. O reaparecimento de icterícia colestática e/ou prurido relacionado com colestase que tenha ocorrido durante a gravidez ou durante a utilização anterior de esteroides sexuais, requer a descontinuação dos COC.

Embora os COCs possam ter um efeito sobre a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose, não existe evidência da necessidade de alterar o regime terapêutico das diabéticas que utilizam doses baixas de COC (com < 0,05 mg de etinilestradiol). No entanto, as mulheres diabéticas devem ser cuidadosamente observadas, principalmente na fase inicial da utilização de COC.

Foi comunicado o agravamento da depressão endógena, da epilepsia, da doença de Crohn e da colite ulcerosa durante a utilização de COC.

Pode ocorrer, ocasionalmente, cloasma, principalmente em mulheres com uma história de cloasma gravídico. As mulheres com tendência para terem cloasma devem evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta quando estão a tomar COC.

Os comprimidos cor-de-rosa deste medicamento contêm 44 mg de lactose por comprimido, os comprimidos brancos contêm 89.5 mg.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, a deficiência de lactase de Lapp ou a malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Exame/consulta médica

Antes do início ou da reintrodução de Drosurall deve ser realizada um historial médico completo (incluindo história familiar) e deve ser excluída a gravidez. Deve ser medida a tensão arterial e realizado um exame físico, orientados para as contraindicações (consulte a secção 4.3) e para as advertências (consulte a secção 4.4). Deve ser recomendado à mulher que leia atentamente o folheto informativo do utilizador e que cumpra os conselhos dados. A frequência e natureza dos exames devem basear-se nas linhas orientadoras da prática estabelecida e adaptar-se à mulher em particular.

As mulheres devem ser informadas de que os contraceptivos orais não protegem contra as infeções de VIH (SIDA) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Eficácia reduzida

A eficácia dos COC pode ser reduzida no caso de, por ex., comprimidos ativos não tomados (consulte a secção 4.2), perturbações gastrointestinais, (consulte a secção 4.2) ou medicação concomitante (consulte a secção 4.5).

Controlo reduzido do ciclo

Durante a utilização de qualquer COC, podem ocorrer hemorragias irregulares (spotting ou hemorragia de disrupção), principalmente durante os primeiros meses de utilização. Assim, a avaliação de qualquer hemorragia irregular só é significativa após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.

Se as irregularidades hemorrágicas persistirem ou ocorrerem após ciclos anteriormente regulares, então devem ser consideradas causas não hormonais e são indicadas medidas de diagnóstico adequadas de forma a excluir neoplasias ou gravidez. Estas podem incluir uma raspagem.

Em algumas mulheres pode não ocorrer a hemorragia de privação durante a fase dos comprimidos de placebo. Se os COC tiverem sido tomados de acordo com as instruções descritas na secção 4.2, é pouco provável que a mulher esteja grávida. No entanto, se os COC não tiverem sido tomados de acordo com estas instruções antes da primeira hemorragia de privação em falta, ou se tiverem faltado duas hemorragias de privação, a gravidez deve ser excluída antes da continuação da utilização de COC.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nota: Devem ser consultadas as informações de prescrição das medicações concomitantes para identificar potenciais interações.

- Influência de outros medicamentos sobre Drosurall

As interações entre os contraceptivos orais e outros medicamentos podem conduzir a hemorragia de interrupção e/ou insucesso do contraceptivo. Foram comunicadas as seguintes interações na literatura.

Metabolismo hepático

Podem ocorrer interações com fármacos que induzem enzimas hepáticas, o que pode resultar na depuração aumentada de hormonas sexuais (por ex. fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, bosentano e medicação para o VIH (por ex. ritonavir, nevirapina) e possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos à base de plantas contendo a erva de São João (*Hipericum perforatum*). A indução enzimática máxima é, normalmente, observada em cerca de 10 dias, mas se ocorrer pode permanecer pelo menos, durante 4 semanas após a suspensão da terapêutica medicamentosa.

Interferência com a Circulação Enterohepática

As falhas contraceptivas também foram relatadas com antibióticos, tais como penicilinas e tetraciclina. O mecanismo deste efeito não está esclarecido.

O que fazer.

As mulheres em tratamento de curto prazo com qualquer uma das classes de medicamentos ou substâncias ativas individuais (fármacos indutores de enzimas hepáticas) acima mencionadas, com exceção da rifampicina, deverão utilizar, temporariamente, um método de barreira em adição ao COC, ou seja, durante o período de administração concomitante dos medicamentos e durante 7 dias após a sua descontinuação.

As mulheres que tomam rifampicina devem utilizar um método de barreira, para além dos COC, durante o período de administração da rifampicina e durante 28 dias após a sua descontinuação.

Em mulheres sob tratamento prolongado com substâncias ativas indutoras de enzimas hepáticas, recomenda-se outro método de contraceção fiável, não hormonal.

Mulheres sob tratamento com antibióticos (com exceção da rifampicina, ver acima), deverão utilizar o método de barreira até 7 dias após suspensão.

Se a administração do medicamento concomitante se prolongar para além do fim dos comprimidos ativos do blister de COC, os comprimidos de placebo devem ser deitados fora e a embalagem de COC seguinte deve ser iniciada imediatamente.

Os principais metabolitos de drospirenona no plasma humano são criados sem envolvimento do sistema citocromo P450. Desta forma, é pouco provável que os inibidores deste sistema enzimático influenciem o metabolismo da drospirenona.

- **Influência de Drosurall noutros medicamentos**

Os contraceptivos orais podem afetar o metabolismo de algumas outras substâncias ativas. Desta forma, as concentrações de plasma e tecidos podem aumentar (por ex., ciclosporina) ou diminuir (por ex. lamotrigina).

Com base em estudos de inibição *in vitro* e em estudos de interação *in vivo* em voluntárias que utilizam omeprazole, simvastatina e midazolam como substrato marcador, é pouco provável a ocorrência de uma interação da drospirenona em doses de 3 mg com o metabolismo de outras substâncias ativas.

- **Outras interações**

Em doentes sem insuficiência renal, a utilização concomitante de drospirenona e de inibidores da ECA ou AINEs não demonstrou um efeito significativo no potássio sérico. No entanto, a utilização concomitante de Drosurall com antagonistas da aldosterona ou diuréticos poupadores de potássio não foi estudada. Neste caso, o potássio sérico deve ser testado durante o primeiro ciclo de tratamento. Consulte também a secção 4.4

- **Testes laboratoriais**

A utilização de esteroides contraceptivos pode influenciar os resultados de determinados testes laboratoriais, incluindo os parâmetros bioquímicos do fígado, tireoide, função adrenal e renal, níveis de proteínas plasmáticas (transportadoras), por ex., globulina de ligação aos corticosteroides e frações de lípidos/lipoproteínas, parâmetros do metabolismo de hidratos de carbono e parâmetros de coagulação e fibrinólise. As alterações permanecem, normalmente, dentro dos valores laboratoriais normais. A drospirenona provoca um aumento da atividade da renina plasmática e da aldosterona plasmática, induzido pela sua ligeira atividade antiminerlocorticoide.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Drosurall não está indicado durante a gravidez.

Se ocorrer uma gravidez durante a utilização de Drosurall, o medicamento deve ser imediatamente retirado. Estudos epidemiológicos extensivos não revelaram qualquer aumento do risco de malformações congénitas em crianças nascidas de mulheres que utilizaram COC antes da gravidez, nem um efeito teratogénico devido à toma inadvertida de COC durante a gravidez.

Os estudos em animais revelaram efeitos indesejáveis durante a gravidez e o aleitamento (consulte a secção 5.3). Com base nestes estudos em animais, não podem ser excluídos efeitos indesejáveis devido à ação hormonal dos compostos ativos. No entanto, a experiência geral com COC durante a gravidez não forneceu qualquer evidência de um efeito indesejável efetivo em humanos.

Os dados disponíveis relativos à utilização de Drosurall durante a gravidez são demasiado limitados para permitir chegar a conclusões sobre efeitos adversos de Drosurall sobre a gravidez, a saúde do feto ou do recém-nascido. Até à data, não se encontram disponíveis quaisquer dados epidemiológicos relevantes.

Aleitamento

O aleitamento pode ser influenciado pelos COC, pois estes podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Assim, a utilização de COC não deve ser recomendada até que a mãe que

está a amamentar tenha desmamado totalmente o seu filho. Pequenas quantidades dos esteroides contraceptivos e/ou dos respetivos metabolitos podem ser excretadas com o leite durante a utilização de COC. Estas quantidades podem afetar a criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não foram observados quaisquer efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas em utilizadoras de COC.

4.8 Efeitos indesejáveis

Para efeitos indesejáveis graves em utilizadoras de COC ver secção 4.4.

Foram descritas as seguintes reações medicamentosas adversas durante a utilização de Drosurall:

A tabela abaixo apresenta as reações adversas das classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA (MedDRA SOC).

Classe de sistemas de órgãos	Frequência dos efeitos indesejáveis		
		Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)>	Raros ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$)
	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)>		
Infeções e infestações		Candidíase Herpes simplex	
Doenças do sistema imunitário		Reação alérgica	Asma
Doenças do metabolismo e da nutrição		Aumento do apetite	
Perturbações do foro psiquiátrico	Instabilidade emocional	Depressão Nervosismo Perturbações do sono Diminuição da libido	
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Parestesia Vertigem	
Afeções do ouvido e do labirinto			hipoacusia
Afeções oculares		Perturbações visuais	
Cardiopatias		Extrassístoles Taquicardia	
Vasculopatias		Embolismo pulmonar Hipertensão Hipotensão Enxaqueca Variz	Tromboembolismo
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Faringite	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal	Náuseas	

		Vômito Gastroenterite Diarreia Obstipação Doença gastrointestinal	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Acne	Angioedema Alopecia Eczema Prurido Erupção cutânea Pele seca Seborreia Afeção cutânea	Eritema nodoso Eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor no pescoço Dor nas extremidades Cãibras musculares	
Doenças renais e urinárias		Cistite	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Mastalgia Aumento do peito Dismenorreia Metrorragia	Neoplasma da mama Mastopatia fibrocística Galactorreia Quisto no ovário Afrontamentos Rubor Perturbação menstrual Amenorreia Menorragia Candidíase vaginal Vaginite Aumento do muco cervical Perturbação vulvovaginal Secura vaginal Dor pélvica Esfregaço Papanicolaou suspeito	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Edema Astenia Dor Sede excessiva Aumento da sudção	
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso	Diminuição de peso	

O termo MedDRA mais apropriado é utilizado para descrever uma certa reação e os seus sinónimos e situações relacionadas.

Foram reportados os seguintes efeitos adversos em mulheres que utilizavam COC e que são debatidos na secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização:

- Perturbações tromboembólicas venosas;
- Perturbações tromboembólicas arteriais;
- Hipertensão;

- Tumores do fígado;
- Ocorrência ou deterioração de doenças para as quais a associação com COC não é conclusiva: doença de Crohn, colite ulcerosa, epilepsia, enxaqueca, mioma uterino, porfíria, lúpus eritematoso sistêmico, herpes gestationis, coreia de Sydenham, síndrome hemolítica urêmica, icterícia colestática;
- Cloasma;
- As perturbações agudas ou crônicas da função hepática podem requerer a descontinuação da utilização de COC até que os marcadores da função hepática regressem ao normal.
- nas mulheres com angioedema hereditário os estrogénios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema.

A frequência do diagnóstico de cancro da mama é ligeiramente maior entre utilizadoras de contraceptivos orais. Como o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos, o aumento do número é pequeno em relação ao risco global de cancro da mama. A causalidade com a utilização de COC é desconhecida. Para obter mais informações, consulte as secções 4.3 e 4.4.

4.9 Sobredosagem

Não houve ainda qualquer experiência com sobredosagem de Drosurall. Com base na experiência geral com contraceptivos orais combinados, os sintomas que podem ocorrer neste caso raro são: náusea, vômito e, em raparigas jovens, ligeira hemorragia vaginal. Não existem antídotos e quaisquer outros tratamentos devem ser sintomáticos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico (ATC): 8.5.1.2.. Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas sexuais. Estrogénios e progestagénios. Anticoncepcionais. Código ATC: G03AA12

Índice de Pearl para falha do método: 0,11 (bilateral superior 95% limite de confiança: 0,60)

Índice de Pearl total (falha do método + falha da utilizadora): 0,31 (bilateral superior 95% limite de confiança: 0,91).

O efeito contraceptivo de Drosurall baseia-se na interação de vários fatores, considerando-se como os mais importantes a inibição da ovulação e as alterações do endométrio.

Drosurall é um contraceptivo oral combinado com etinilestradiol e o progestagénio drospirenona. Numa dose terapêutica, a drospirenona também possui propriedades antiandrogénicas e antiminerlocorticóides ligeiras. Não tem qualquer atividade estrogénica, glucocorticóide e antiglucocorticóide. Isto confere à drospirenona um perfil farmacológico semelhante à hormona natural progesterona.

Existem indicações de estudos clínicos de que as propriedades antiminerlocorticóides ligeiras de Drosurall resultem num efeito antiminerlocorticóide ligeiro.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Drospirenona

Absorção

A drospirenona administrada oralmente é rápida e quase totalmente absorvida. As concentrações máximas da substância ativa no soro de cerca de 38 ng/ml são atingidas entre 1 - 2 h após uma única ingestão. A biodisponibilidade situa-se entre 76% e 85%.

A ingestão concomitante de alimentos não tem influência na biodisponibilidade da drospirenona.

Distribuição

Após a administração oral, os níveis de drospirenona no soro diminuem com uma semivida terminal de 31 h.

A drospirenona está ligada à albumina sérica e não se liga à globulina de ligação à hormona sexual (SHBG) ou à globulina de ligação corticoide (CBG). Apenas 3% - 5 % das concentrações totais séricas da substância ativa estão presentes como esteroide livre. O aumento de SHBG, induzido pelo etinilestradiol, não influencia a ligação à proteína sérica da drospirenona. O volume aparente médio de distribuição de drospirenona é de $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolismo

A drospirenona é extremamente metabolizada após a administração oral. Os principais metabolitos no plasma são a forma ácida da drospirenona, formada pela abertura do anel de lactona e o 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato, ambos formados sem o envolvimento do sistema P450. A drospirenona é metabolizada, em pequenas dimensões, pelo citocromo P450 3A4 e demonstrou capacidade para inibir esta enzima e o citocromo P450 1A1, o citocromo P450 2C9 e o citocromo P450 2C19 in vitro.

Eliminação

A taxa de depuração metabólica da drospirenona no soro é de $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. A drospirenona é excretada apenas em quantidades residuais de forma inalterada. Os metabolitos da drospirenona são excretados pelas fezes e pela urina a um rácio de excreção de cerca de 1,2 a 1,4. A semivida da excreção de metabolitos com a urina e as fezes é de cerca de 40 h.

Condições no estado estacionário

Durante um ciclo de tratamento, as concentrações séricas máximas no estado estacionário da drospirenona de cerca de 70 ng/ml são atingidas após cerca de 8 dias de tratamento. Os níveis séricos de drospirenona são acumulados por um fator de cerca de 3, como consequência do rácio da semivida terminal e do intervalo da dose.

Populações de doentes especiais

Efeito na insuficiência renal

Os níveis de drospirenona no soro no estado estacionário nas mulheres com insuficiência renal ligeira (depuração de creatinina CLcr, 50-80 ml/min) foram comparáveis aos das mulheres com função renal normal. Os níveis de drospirenona no soro foram, em média, 37% mais elevados em mulheres com insuficiência renal moderada (CLcr, 30 - 50 ml/min) em comparação com os de mulheres com função renal normal. O tratamento com drospirenona foi também bem tolerado por mulheres com insuficiência renal ligeira e moderada. O tratamento com drospirenona não demonstrou qualquer efeito clínico significativo nas concentrações de potássio sérico.

Efeito na insuficiência hepática

Num estudo de dose única, a depuração oral (CL/F) foi diminuída em cerca de 50% em voluntárias com insuficiência hepática moderada em comparação com mulheres com função hepática normal. A diminuição observada na depuração de drospirenona em voluntárias com insuficiência hepática moderada não se traduziu em qualquer diferença aparente em termos de concentrações de potássio sérico. Mesmo em presença de diabetes e tratamento concomitante com espirolactona (dois fatores para a potencial predisposição de uma doente à hipercalemia) não foi observado um aumento das concentrações de potássio sérico acima do limite superior do intervalo normal. Pode concluir-se que a drospirenona é bem tolerada em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada (Child-Pugh B).

Grupos étnicos

Não foram observadas diferenças relevantes na farmacocinética da drospirenona ou do etinilestradiol entre as mulheres japonesas e caucasianas.

Etinilestradiol

Absorção

O etinilestradiol administrado oralmente é rápida e totalmente absorvido.

Após a administração de dose única, o pico de concentrações plasmáticas de 33 pg/ml é atingido 1-2 horas após a ingestão. O etinilestradiol é submetido a um extenso efeito de primeira passagem, que apresenta uma grande variação interindividual. A biodisponibilidade absoluta é de acerca de 60%. A ingestão concomitante de alimentos reduziu a biodisponibilidade do etinilestradiol em cerca de 25% dos indivíduos investigados, não tendo sido observada qualquer alteração nos restantes.

Distribuição

Os níveis séricos de etinilestradiol diminuem em duas fases; a fase terminal é caracterizada por uma semivida de aproximadamente 24 horas. O etinilestradiol está alta, mas não especificamente, ligado à albumina sérica (aproximadamente 98,5%) e induz um aumento nas concentrações séricas de SHBG e de globulina de ligação aos corticoides (CBG). Obteve-se um volume aparente de distribuição de cerca de 5 l/kg.

Metabolismo

O etinilestradiol é sujeito a conjugação pré-sistémica tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado. O etinilestradiol é, em primeiro lugar, metabolizado por hidroxilação aromática, mas é formada uma extensa variedade de metabolitos hidroxilados e metilados, estando estes presentes como metabolitos livres e como conjugados com glucuronidos e sulfato. A taxa de depuração metabólica do etinilestradiol é de cerca de 5 ml/min/kg.

Eliminação

O etinilestradiol não é significativamente excretado de forma inalterada. Os metabolitos de etinilestradiol são excretados a um rácio urinário a biliar de 4:6. A semivida da excreção de metabolitos é de cerca de 1 dia.

Condições no estado estacionário

As condições no estado estacionário são atingidas durante a segunda vida de um ciclo de tratamento e os níveis séricos do etinilestradiol acumulam-se num fator de cerca de 2,0 a 2,3.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em animais de laboratório, os efeitos da drospirenona e do etinilestradiol foram confinados àqueles associados com ação farmacológica reconhecida. Em particular, os estudos de toxicidade reprodutiva revelaram efeitos embriotóxicos e fetotóxicos em animais que são considerados específicos da espécie. Em exposições à drospirenona superiores às das utilizadoras de Drosurall, foram observados efeitos na diferenciação sexual em fetos de ratos, mas não em macacos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimidos ativos (comprimidos cor-de-rosa):**Núcleo do comprimido:**

Lactose mono-hidratada

Amido de milho pré- gelificado

Povidona

Croscarmelose sódica

Polisorbato 80

Estearato de magnésio

Revestimento:

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 3350

Talco

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro preto (E172)

Comprimidos de placebo (comprimidos brancos):**Núcleo do comprimido:**

Lactose anidra

Povidona

Estearato de magnésio

Revestimento:

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 3350

Talco

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de película de alumínio de empurrar e película de PVC/PVDC.

Embalagens:

1 x 28 comprimidos revestidos por película (21 comprimidos ativos mais 7 comprimidos de placebo)

2 x 28 comprimidos revestidos por película (21 comprimidos ativos mais 7 comprimidos de placebo)

3 x 28 comprimidos revestidos por película (21 comprimidos ativos mais 7 comprimidos de placebo)

6 x 28 comprimidos revestidos por película (21 comprimidos ativos mais 7 comprimidos de placebo)

13 x 28 comprimidos revestidos por película (21 comprimidos ativos mais 7 comprimidos de placebo)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratorios Effik, Sociedade Unipessoal, Lda.

Estrada Consiglieri Pedroso, nº 123

Queluz de Baixo

2730-056 Barcarena - Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO