

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Droseffik 3 mg /0,02 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

24 comprimidos revestidos por película cor-de-rosa (comprimidos ativos):

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

Excipiente com efeito conhecido: Lactose mono-hidratada 44 mg

4 comprimidos placebo (inativos) revestidos por película brancos:

Os comprimidos não contêm substâncias ativas.

Excipiente com efeito conhecido: Lactose anidra 89,5 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

O comprimido ativo revestido por película é cor-de-rosa, redondo e tem 5,7 mm de diâmetro.

O comprimido placebo revestido por película é branco, redondo e tem 5,7 mm de diâmetro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção oral.

A decisão de prescrever Droseffik deverá ter em consideração os fatores de risco atuais de cada mulher, particularmente aqueles para o tromboembolismo venoso (TEV), e como o risco de TEV com Droseffik se compara a outros CHCs (ver secções 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Via de administração: via oral.

Como tomar Droseffik

Os comprimidos devem ser tomados todos os dias por volta da mesma hora, se necessário com um pouco de líquido, pela ordem indicada no blister. A toma de comprimidos é contínua. Deve ser tomado um comprimido, diariamente, durante 28 dias consecutivos. Cada blister subsequente é iniciado no dia seguinte ao último comprimido do blister anterior. A hemorragia de privação geralmente começa 2 a 3 dias após o início de comprimidos placebo e poderá não terminar antes do próximo blister ser iniciado.

Como iniciar Droseffik

- Sem utilização prévia de um contraceptivo hormonal (no mês anterior)
A toma dos comprimidos deverá iniciar-se no 1º dia do ciclo menstrual da mulher (isto é, no primeiro dia da hemorragia menstrual).
- Mudança de um contraceptivo hormonal combinado (CHC), anel vaginal ou sistema transdérmico)
A mulher deverá começar a tomar Droseffik de preferência no dia após o último comprimido ativo (o último comprimido que contém as substâncias ativas) do seu CHC anterior, mas o mais tardar no dia seguinte ao intervalo habitual sem comprimidos ou de comprimidos placebo do seu CHC anterior. No caso de ter sido utilizado um anel vaginal ou sistema transdérmico, a mulher deverá iniciar a utilização de Droseffik preferencialmente, no dia da remoção, mas, no máximo, quando a aplicação seguinte deveria ser aplicada.
- Mudança de um contraceptivo só com progestagénio (pílula apenas com progestagénio, injeção, implante) ou de um Sistema Intrauterino (SIU) de libertação de progestagénio
A mulher poderá iniciar em qualquer dia quando está a mudar de uma pílula apenas com progestagénio (ou no dia da remoção de um implante ou de um SIU, ou ainda no caso dum injetável quando deveria ser administrada a próxima injeção), mas deverá, em todos estes casos, ser aconselhada a utilizar um método adicional de barreira para os primeiros 7 dias de toma de comprimidos.
- A seguir a um aborto ocorrido no primeiro trimestre
A mulher poderá começar imediatamente. Se assim for, não há necessidade de outra medida contraceptiva adicional.
- A seguir ao parto ou a um aborto ocorrido no segundo trimestre
As mulheres deverão ser aconselhadas a iniciar a toma entre o 21º e o 28º dia após um parto ou um aborto ocorrido no segundo trimestre de gravidez. Quando iniciar mais tarde, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar um método adicional de barreira durante os primeiros 7 dias em que toma os comprimidos. No entanto, se já tiver ocorrido uma relação sexual, deverá excluir-se primeiro a hipótese de gravidez antes de iniciar a utilização de CHC ou então a mulher deverá esperar pelo seu primeiro período menstrual.

Para mulheres a amamentar, ver secção 4.6. Gravidez e aleitamento.

O que fazer quando houver esquecimento de comprimidos

Os comprimidos placebo da última (4ª) linha do blister podem não ser considerados. No entanto, estes devem ser eliminados para evitar o prolongamento não intencional da fase de comprimidos placebo. O aconselhamento seguinte apenas se refere ao **esquecimento de comprimidos ativos**:

Se o atraso **for inferior a 12 horas** na toma de qualquer comprimido, não há redução na eficácia contraceptiva. A mulher deverá tomar o comprimido logo que se lembre e deverá tomar os restantes comprimidos à hora habitual.

Se o atraso **for superior a 12 horas** na toma de qualquer comprimido, poderá haver redução na eficácia contraceptiva. Duas regras básicas podem ser respeitadas quanto ao esquecimento dos comprimidos:

- 1 - a ingestão dos comprimidos nunca deverá ser suspensa por um período superior a 4 dias;
- 2 - para que haja um adequado bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-ovário é necessário que a toma dos comprimidos seja contínua durante 7 dias.

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

Dia 1-7

O último comprimido esquecido deverá ser tomado imediatamente logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique ingerir dois comprimidos ao mesmo tempo. Depois os restantes comprimidos serão tomados à hora habitual. Adicionalmente, deverá ser utilizado um método de barreira como, por exemplo, um preservativo durante os 7 dias seguintes. Se tiver ocorrido uma relação sexual nos 7 dias anteriores, deverá considerar-se a possibilidade de uma gravidez. Quanto maior for o número de comprimidos esquecidos e quanto mais próximo se estiver da fase de comprimidos placebo, maior é o risco de uma gravidez.

Dia 8-14

O último comprimido esquecido deverá ser tomado logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os outros deverão ser tomados à hora habitual. Se a toma dos comprimidos foi correta nos 7 dias anteriores ao esquecimento, não há necessidade de utilizar precauções contraceptivas adicionais. No entanto, se foi esquecido mais do que 1 comprimido, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar precauções adicionais durante 7 dias.

Dia 15-24

O risco de redução de eficácia contraceptiva é iminente devido à proximidade da fase de comprimidos placebo. No entanto, um ajustamento do esquema posológico ainda pode prevenir a diminuição da proteção contraceptiva. Cumprindo uma das seguintes opções, não há necessidade de utilizar precauções contraceptivas adicionais se houve uma toma correta nos 7 dias antes do esquecimento. Se não for esse o caso, a mulher deverá ser aconselhada a seguir a primeira das duas opções seguintes e utilizar também precauções adicionais nos próximos 7 dias.

1. O comprimido esquecido deverá ser tomado logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Continua então a tomar comprimidos à hora habitual até que os comprimidos ativos terminem. Os 4 comprimidos placebo da última linha devem ser eliminados. O próximo blister deve ser iniciado de imediato. É pouco provável que a utilizadora tenha uma hemorragia de privação até ao fim da secção de comprimidos ativos do segundo blister, mas podem surgir alguns casos de spotting ou hemorragia de disrupção nos dias de toma de comprimidos.
2. A mulher também poderá ser aconselhada a suspender a toma de comprimidos ativos do blister atual. Deverá então tomar comprimidos placebo da última linha até 4 dias, incluindo os dias em que se esqueceu de tomar comprimidos, e posteriormente continuar com o próximo blister.

Se a mulher esqueceu comprimidos e posteriormente não ocorrer hemorragia de privação na fase de comprimidos placebo, deverá ser considerada a possibilidade de gravidez.

O que fazer em caso de perturbações gastrointestinais

No caso de perturbações gastrointestinais graves (por ex. vómitos ou diarreia), a absorção poderá não ser completa, devendo-se tomar medidas contraceptivas adicionais. Se ocorrerem vómitos dentro de 3 a 4 horas depois da toma de comprimidos ativos, deverá ser tomado um novo comprimido (de substituição) assim que possível. O novo comprimido deve ser tomado dentro de 12 horas em relação à hora habitual de toma, se possível. Se tiverem decorrido mais de 12 horas, é aplicável o aconselhamento relativo ao esquecimento de comprimidos descrito na secção 4.2 “O que fazer quando houver esquecimento dos comprimidos”. Se a mulher não quiser alterar o seu esquema posológico habitual, terá que tomar o(s) comprimido(s) adicional(ais) de outro blister.

Como adiar uma hemorragia de privação

Para atrasar um período menstrual, a mulher deverá continuar com outro blister de Droseffik sem tomar os comprimidos placebo do blister corrente. A extensão pode ser mantida o tempo que ela desejar, até ao fim dos comprimidos ativos do segundo blister. Durante a extensão, a mulher poderá apresentar hemorragia de disrupção ou spotting. A ingestão regular de Droseffik é então retomada após a fase de comprimidos placebo.

Para alterar os seus períodos menstruais para um dia da semana diferente daquele a que está habituada como esquema atual, a mulher pode ser aconselhada a diminuir o número de dias do intervalo sem comprimidos, que se aproxima, em tantos dias quantos quiser. Quanto mais curto for o intervalo, maior é o risco de não apresentar uma hemorragia de privação e de surgir hemorragia de disrupção e spotting durante o blister seguinte (tal como quando se atrasa um período menstrual).

4.3 Contraindicações

Os contraceptivos hormonais combinados (CHCs) não deverão ser utilizados nas situações abaixo indicadas. Se alguma destas situações surgir pela primeira vez durante a toma de um CHC, este deverá ser imediatamente interrompido.

Os contraceptivos hormonais combinados (CHCs) não deverão ser utilizados nas seguintes situações:

- Presença ou risco de tromboembolismo venoso (TEV)
 - Tromboembolismo venoso - TEV atual (com anticoagulantes) ou antecedentes do mesmo (p. ex., trombose venosa profunda [TVP] ou embolia pulmonar [EP])
 - Predisposição hereditária ou adquirida conhecida para tromboembolismo venoso, tal como resistência à APC (incluindo Fator V de Leiden), deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S
 - Grande cirurgia com imobilização prolongada (ver secção 4.4)
 - Um risco elevado de tromboembolismo venoso devido à presença de múltiplos fatores de risco (ver secção 4.4)

- Presença ou risco de tromboembolismo arterial (TEA)
 - Tromboembolismo arterial - tromboembolismo arterial atual, antecedentes de tromboembolismo arterial (p. ex., enfarte do miocárdio) ou situação prodromal (p. ex., angina de peito)
 - Doença cerebrovascular - acidente vascular cerebral atual, antecedentes de acidente vascular cerebral ou situação prodromal (p. ex., acidente isquémico transitório, AIT)
 - Predisposição hereditária ou adquirida conhecida para tromboembolismo arterial, tal como hiper-homocisteinemia e anticorpos antifosfolipídicos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico)
 - Antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais
 - Um risco elevado de tromboembolismo arterial devido a múltiplos fatores de risco (ver secção 4.4) ou à presença de um fator de risco grave, tal como:
 - diabetes mellitus com sintomas vasculares
 - hipertensão grave
 - dislipoproteinemia grave
 - Pancreatite ou antecedente se associados a hipertrigliceridemia grave;
 - Presença ou antecedentes de doença hepática grave desde que os valores da função hepática não tenham regressado ao normal;
 - Insuficiência renal grave ou falência renal aguda;
 - Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
 - Conhecimento ou suspeita de malignidades influenciadas por esteroides sexuais (por ex. de órgãos genitais ou da mama);
 - Hemorragia vaginal não diagnosticada;
 - Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Se alguma das patologias ou fatores de risco abaixo mencionados estiver presente, a adequabilidade de Droseffik deverá ser discutida com a mulher.

Em caso de agravamento ou primeiro aparecimento de alguma destas patologias ou fatores de risco, a mulher deverá ser aconselhada a contactar o seu médico para determinar se a utilização de Droseffik deverá ser descontinuada.

No caso de suspeita ou confirmação de trombose, a utilização do CHC deverá ser suspensa. Outro método alternativo de contraceção adequado deverá ser iniciado devido à teratogenicidade da terapêutica anticoagulante (cumarinas).

Risco de tromboembolismo venoso (TEV)

A utilização de qualquer contraceptivo hormonal combinado (CHC) aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TEV) comparativamente com a não-utilização. **Os medicamentos que contêm levonorgestrel, norgestimato ou noretisterona estão associados ao menor risco de TEV. Outros medicamentos, tais como Droseffik, poderão elevar este nível de risco para duas vezes. A decisão de utilizar qualquer medicamento que não um com o risco menor de TEV deverá ser tomada apenas depois de discutida com a mulher para assegurar que esta compreende o risco de TEV com Droseffik, como os seus fatores de risco atuais influenciam este risco e que o risco de TEV é mais elevado no primeiro ano de sempre de utilização. Também existe alguma evidência de que o risco é aumentado quando um CHC é reiniciado após uma interrupção da utilização de 4 semanas ou mais.**

Em mulheres que não utilizam um CHC e que não estão grávidas, cerca de 2 em cada 10.000 desenvolverão um TEV ao longo do período de um ano. No entanto, em cada mulher, o risco poderá ser bastante mais elevado, dependendo dos seus fatores de risco subjacentes (ver abaixo).

Estima-se¹ que em cada 10.000 mulheres que utilizam um CHC contendo drospirenona, entre 9 e 12 mulheres desenvolverão um TEV em um ano; tal compara-se com cerca de 6² em mulheres que utilizam um CHC contendo levonorgestrel.

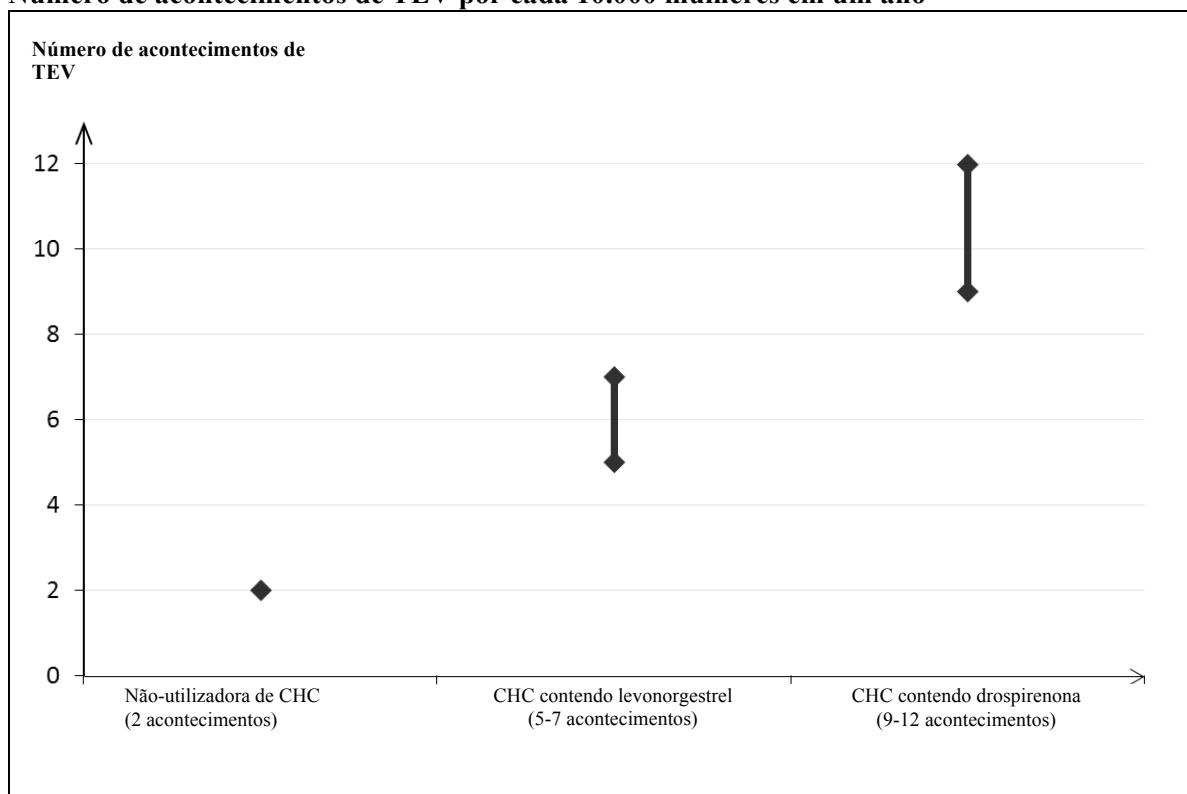
Em ambos os casos, o número de TEVs por ano é menor do que o número esperado durante a gravidez ou no período pós-parto.

O TEV poderá ser fatal em 1-2% dos casos.

¹ Estas incidências foram estimadas a partir da totalidade dos dados de estudo epidemiológico, utilizando riscos relativos para os diferentes medicamentos comparados com CHCs contendo levonorgestrel.

² Ponto médio do intervalo de 5-7 por 10.000 Mulheres-Ano, baseado num risco relativo para CHCs contendo levonorgestrel versus não-utilização de cerca de 2,3 a 3,6

Número de acontecimentos de TEV por cada 10.000 mulheres em um ano



Em casos extremamente raros, foi notificada trombose ocorrida em utilizadoras de CHC noutros vasos sanguíneos, p. ex., veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais ou da retina.

Fatores de risco para TEV

O risco de complicações tromboembólicas venosas em utilizadoras de CHC poderá aumentar substancialmente em uma mulher com fatores de risco adicionais, particularmente se existirem múltiplos fatores de risco (ver tabela).

Drospirenona é contraindicado se uma mulher tiver múltiplos fatores de risco que a colocam num risco elevado de trombose venosa (ver secção 4.3). Se uma mulher tiver mais de um fator de risco, é possível que o aumento do risco seja maior do que a soma dos fatores individuais – neste caso, o seu risco total de TEV deverá ser considerado. Se o balanço de benefícios e riscos for considerado negativo, um CHC não deverá ser prescrito (ver secção 4.3).

Tabela: Fatores de risco para TEV

Fatores de risco	Comentário
Obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m ²)	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante considerar se outros fatores de risco também presentes.
Imobilização prolongada, grande cirurgia, qualquer cirurgia às pernas ou à pélvis, neurocirurgia ou traumatismo importante Nota: a imobilização temporária, incluindo viagens aéreas >4 horas, também pode ser um fator de risco de TEV, particularmente em mulheres com outros fatores de risco	Nestas situações, é aconselhável descontinuar a utilização de adesivo/pílula/anel (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos, quatro semanas antes) e não retomar até duas semanas após completa remobilização. Deverá ser utilizado outro método de contraceção para evitar uma gravidez não intencional. O tratamento antitrombótico deverá ser considerado se Droseffik não tiver sido descontinuado antecipadamente.
Antecedentes familiares positivos (tromboembolismo venoso num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, p. ex., antes dos 50).	Caso se suspeite de predisposição congénita, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir acerca da utilização de qualquer CHC
Outras situações clínicas associadas a TEV	Cancro, lúpus eritematoso sistémico, síndrome urémica hemolítica, doença entérica inflamatória crónica (doença de Crohn ou colite ulcerosa) e doença de células falciformes
Aumento da idade	Particularmente acima dos 35 anos

Não existe consenso sobre o possível papel das veias varicosas e da tromboflebite superficial no início ou progressão de trombose venosa.

O risco aumentado de tromboembolismo na gravidez, e particularmente o período de 6 semanas do puerpério, deve ser considerado (para informação sobre "Gravidez e aleitamento" ver secção 4.6).

Sintomas de TEV (trombose venosa profunda e embolia pulmonar)

Em caso de sintomas, as mulheres deverão ser aconselhadas a procurar atenção médica urgente e a informar o profissional de saúde de que está a tomar um CHC.

Os sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir:

- tumefação unilateral da perna e/ou pé ou ao longo de uma veia na perna;
- dor ou sensibilidade na perna, que poderá ser apenas sentida em pé ou ao andar,
- calor aumentado na perna afetada; pele vermelha ou descorada na perna.

Os sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir:

- início súbito de falta de ar ou respiração rápida inexplicáveis;
- tosse súbita que poderá estar associada a hemoptise;
- dor torácica aguda;
- atordoamento ou tonturas graves;
- batimento cardíaco rápido ou irregular.

Alguns destes sintomas (p. ex., "falta de ar", "tosse") são não-específicos e poderão ser mal interpretados como acontecimentos mais frequentes ou menos graves (p. ex., infeções do trato respiratório).

Outros sinais de oclusão vascular podem incluir: dor súbita, tumefação e ligeira descoloração azul de uma extremidade.

Se a oclusão ocorrer no olho, os sintomas podem ir desde visão desfocada sem dor, que pode progredir até à perda da visão. Por vezes, a perda de visão pode ocorrer quase imediatamente.

Risco de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudos epidemiológicos associaram a utilização de CHCs com um risco aumentado para tromboembolismo arterial (enfarte do miocárdio) ou para acidente cerebrovascular (p. ex., acidente isquémico transitório, acidente vascular cerebral). Os acontecimentos tromboembólicos arteriais poderão ser fatais.

Fatores de risco para TEA

O risco de complicações tromboembólicas arteriais ou de um acidente cerebrovascular em utilizadoras de CHC aumenta em mulheres com fatores de risco (ver tabela). Droseffik é contra-indicado se uma mulher tiver um fator de risco grave ou múltiplos fatores de risco para TEA que a colocam num risco elevado de trombose arterial (ver secção 4.3). Se uma mulher tiver mais do que um fator de risco, é possível que o aumento do risco seja maior do que a soma dos fatores individuais – neste caso, o seu risco total deverá ser considerado. Se o balanço de benefícios e riscos for considerado negativo, um CHC não deverá ser prescrito (ver secção 4.3).

Tabela: Fatores de risco para TEA

Fator de risco	Comentário
Aumento da idade	Particularmente acima dos 35 anos
Tabagismo	As mulheres deverão ser aconselhadas a não fumarem se desejarem utilizar um CHC. Mulheres com mais de 35 anos que continuam a fumar, deverão ser vivamente aconselhadas a utilizarem um método diferente de contraceção.
Hipertensão	
Obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m ²)	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante em mulheres com fatores de risco adicionais
Antecedentes familiares positivos (tromboembolismo arterial num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, p. ex., antes dos 50).	Caso se suspeite de predisposição congénita, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir acerca da utilização de qualquer CHC.
Enxaqueca	Um aumento na frequência ou gravidade da enxaqueca durante a utilização de CHC (que poderá ser prodromico de um acontecimento cerebrovascular)

	poderá ser uma razão para descontinuação imediata.
Outras situações clínicas associadas a acontecimentos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiper-homocisteinemia, doença valvular cardíaca e fibrilhação auricular, dislipoproteinemia e lúpus eritematoso sistémico.

Sintomas de TEA

Em caso de sintomas, as mulheres deverão ser aconselhadas a procurar atenção médica urgente e a informar o profissional de saúde de que está a tomar um CHC.

Os sintomas de um acidente cerebrovascular podem incluir:

- entorpecimento ou fraqueza súbita da face, braço ou perna, especialmente de um lado do corpo;
- problemas súbitos ao andar, tonturas, perda de equilíbrio ou de coordenação;
- confusão súbita, problemas ao falar ou entender;
- problemas súbitos de visão em um ou ambos os olhos;
- cefaleia súbita, grave ou prolongada sem causa conhecida;
- perda de consciência ou desmaio com ou sem convulsão.

Os sintomas temporários sugerem que o acontecimento é um acidente isquémico transitório (AIT).

Os sintomas de enfarte do miocárdio (EM) podem incluir:

- dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou de repleção no peito, braço ou abaixo do esterno;
- desconforto que irradia para as costas, maxilar, garganta, braço, estômago;
- sensação de estar cheio, ter indigestão ou sufoco;
- sudação, náuseas, vômitos ou tonturas;
- fraqueza extrema, ansiedade ou falta de ar;
- batimentos cardíacos rápidos ou irregulares.

Tumores

Um risco aumentado de cancro do colo do útero em utilizadoras a longo prazo de CHCs (> 5 anos) tem sido relatado em alguns estudos epidemiológicos, mas continua a ser controversa a extensão dos efeitos confundíveis de comportamento sexual e de outros fatores, tais como o vírus do papiloma humano (HPV).

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos relatou que existe um risco relativo ligeiramente aumentado (RR = 1,24) de diagnóstico de cancro da mama em mulheres utilizadoras atuais de CHCs. O risco adicional desaparece gradualmente 10 anos depois da suspensão da utilização de CHC. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o número adicional de diagnósticos de cancro da mama em utilizadoras atuais e recentes de CHC é pequeno comparativamente ao risco global de cancro da mama. Estes estudos não mostram uma relação causal.

O padrão observado de risco aumentado pode ser devido a um diagnóstico mais precoce de cancro da mama em utilizadoras de CHCs, aos efeitos biológicos dos CHCs ou à combinação de ambos. Os cancros da mama diagnosticados nas mulheres que sempre tomaram contraceptivos orais tendem a ser menos avançados clinicamente do que os cancros diagnosticados nas não utilizadoras de contraceptivos orais.

Em casos raros, foram notificados tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos em utilizadoras de CHCs. Em casos isolados, estes tumores têm ocasionado hemorragias intra-abdominais com risco de vida. Dever-se-á considerar a hipótese de um tumor

hepático no diagnóstico diferencial quando ocorrem: dor abdominal superior intensa, hepatomegália ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres que tomam CHCs.

Com a utilização dos CHCs 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 CHCs de baixa dosagem.

Outras situações

O componente progestagénio de Droseffik é um antagonista da aldosterona com propriedades de poupador de potássio. Na maioria dos casos, não se espera aumento dos níveis de potássio. No entanto, num estudo clínico, alguns doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado e com utilização concomitante de medicamentos poupadores de potássio, os níveis séricos de potássio aumentaram ligeira, mas não significativamente, durante a toma de drospirenona. Deste modo, é recomendada a monitorização 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 particularmente durante a utilização concomitante de medicamentos poupadores de potássio. Ver também secção 4.5.

Mulheres com hipertrigliceridémia, ou com antecedentes familiares, poderão apresentar risco aumentado de pancreatite quando utilizam CHCs.

Embora tenham sido notificados pequenos aumentos da pressão arterial em muitas mulheres que tomam CHCs, aumentos clinicamente relevantes são raros. Somente nestes casos raros uma descontinuação imediata da utilização de CHC é justificada. Se, durante a utilização de um CHC numa hipertensão pré-existente, os valores da pressão sanguínea constantemente elevados ou um aumento significativo da pressão arterial não responderem adequadamente a tratamento anti-hipertensivo, o CHC deve ser retirado. Quando for considerado apropriado, o CHC poderá ser retomado desde que se atinjam valores normais da pressão arterial com terapêutica anti-hipertensiva.

Foi notificada a ocorrência ou agravamento das seguintes situações tanto na gravidez como na utilização de CHC, mas a evidência de uma associação com a utilização de CHC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados com colestase; litíase biliar; porfiria; lúpus eritematoso sistémico; síndrome hemolítica urémica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; otosclerose com perda de audição.

Em mulheres com angioedema hereditário, a utilização de estrogénios exógenos pode induzir ou exacerbar os seus sintomas.

As perturbações agudas ou crónicas da função hepática poderão requerer a interrupção da utilização de CHC até os marcadores da função hepática voltarem ao normal. A recorrência de icterícia e/ou prurido relacionados com colestase que ocorreram previamente durante uma gravidez ou durante a utilização prévia de esteroides sexuais exige a interrupção de CHCs.

Embora os CHCs possam ter algum efeito na resistência periférica à insulina e na tolerância à glucose, não se provou ser necessário alterar o regime terapêutico em mulheres diabéticas que utilizam CHCs de baixa dosagem (contendo < 0,05 mg de etinilestradiol). No entanto, as mulheres diabéticas deverão ser atentamente observadas, particularmente na fase inicial da utilização de CHC.

Agravamento de depressão endógena, de epilepsia, de doença de Crohn e de colite ulcerosa foi relatado durante a utilização de CHC.

Ocasionalmente poderá ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com antecedentes de cloasma durante a gravidez. Mulheres com tendência para cloasma deverão evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta durante a utilização de CHCs.

Cada comprimido cor-de-rosa deste medicamento contém 44 mg de lactose mono-hidratada e cada comprimido branco contém 89,5 mg de lactose anidra. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose que se encontram sob dieta isenta de lactose deverão considerar esta quantidade.

Exame/consulta médica

Antes da iniciação ou reinstituição de Droseffik, deverão ser considerados os antecedentes médicos completos (incluindo antecedentes familiares) e deve excluir-se uma gravidez. A tensão arterial deverá ser medida e realizado um exame físico, orientado pelas contraindicações (ver secção 4.3) e advertências (ver secção 4.4). É importante chamar a atenção da mulher para a informação sobre trombose venosa e arterial, incluindo o risco de Droseffik comparativamente a outros CHCs, os sintomas de TEV e TEA, os fatores de risco conhecidos e o que fazer no caso de uma trombose suspeita.

A mulher deverá também ser instruída a ler cuidadosamente o folheto informativo e a seguir os conselhos apresentados. A frequência e a natureza dos exames deverão ser baseados em orientações de práticas estabelecidas e serem adaptados a cada mulher.

As mulheres deverão ser aconselhadas que os contraceptivos hormonais não protegem contra infeções pelo VIH (SIDA) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Eficácia reduzida

A eficácia dos CHCs poderá ser reduzida no caso, por ex., de comprimidos esquecidos (ver secção 4.2), perturbações gastrointestinais durante a toma de comprimidos ativos (ver secção 4.2) ou medicação concomitante (ver secção 4.5).

Redução do controlo do ciclo

Com todos os CHCs, poderão ocorrer hemorragias irregulares (spotting ou hemorragia de disrupção), especialmente durante os primeiros meses de utilização. Portanto, a avaliação de qualquer hemorragia irregular só tem significado após um período de adaptação de cerca de três ciclos.

Se as irregularidades menstruais persistirem ou ocorrerem após ciclos regulares, deverão considerar-se causas não hormonais e serem tomadas medidas de diagnóstico adequadas de forma a excluir malignidade ou gravidez. Estas poderão incluir curetagem.

Nalgumas mulheres, a hemorragia de privação poderá não ocorrer durante a fase de comprimidos placebo. Se o CHC tiver sido tomado de acordo com o que foi referido na secção 4.2, é pouco provável que a mulher esteja grávida. No entanto, se o CHC não tiver sido tomado de acordo com estas instruções antes da falta da primeira hemorragia de privação ou se não ocorrerem duas hemorragias de privação, dever-se-á despistar uma gravidez, antes de continuar com a utilização do CHC.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nota: A informação relativa à prescrição de medicação concomitante deverá ser consultada para identificar potenciais interações.

Influência de outros medicamentos sobre Droseffik

As interações entre contraceptivos orais e outros medicamentos poderão resultar numa hemorragia de disrupção e/ou falha contraceptiva. As seguintes interações têm sido relatadas 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*). Geralmente a máxima indução enzimática é observada em cerca de 10 dias, mas poderá 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

Mulheres sob tratamento a curto prazo com qualquer das classes de medicamentos ou substâncias ativas individuais (fármacos indutores de enzimas hepáticas) acima referidas, com exceção da rifampicina, deverão utilizar temporariamente um método de barreira, em adição ao CHC, isto é, enquanto fizerem a medicação concomitante e nos 7 dias seguintes após a suspensão da medicação.

Em mulheres a tomar rifampicina, deverá ser utilizado um método de barreira em adição ao CHC, durante a administração de rifampicina e nos 28 dias após a sua suspensão.

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 houver administração concomitante de outro medicamento e esta ultrapassar o último comprimido ativo do blister do CHC, os comprimidos placebo devem ser eliminados e o blister seguinte de CHC deverá ser iniciado de imediato.

Os principais metabolitos de drospirenona no plasma humano são produzidos sem envolvimento do sistema citocromático P450. É assim pouco provável que os inibidores deste sistema enzimático influenciem o metabolismo da drospirenona.

Influência de Drospirenona sobre outros medicamentos

Os contraceptivos orais poderão afetar o metabolismo de certas substâncias ativas. Consequentemente, as concentrações plasmáticas e nos tecidos tanto poderão aumentar (por ex. ciclosporina) como diminuir (por ex. lamotrigina).

Com base em estudos de inibição *in vitro* e em estudos de interação *in vivo* em mulheres voluntárias utilizando omeprazol, sinvastatina e midazolam como substrato marcador, é improvável uma interação da drospirenona em dosagens de 3 mg com o metabolismo de outras substâncias ativas.

Outras interações

Em doentes sem insuficiência renal, a utilização concomitante de drospirenona com inibidores da enzima de conversão de angiotensina ou anti-inflamatórios não esteroides não apresentou um efeito significativo no potássio sérico. No entanto, a utilização concomitante de Drospirenona com antagonistas da aldosterona ou diuréticos poupadores de potássio não foi estudada. Neste caso, o potássio sérico deverá ser monitorizado durante o primeiro ciclo de tratamento. Ver também secção 4.4.

Análises laboratoriais

A utilização de esteroides contraceptivos poderá influenciar os resultados de certos testes laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tiroideia, suprarrenal e renal, níveis plasmáticos de proteínas (de transporte), por ex., globulinas de ligação aos corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros do metabolismo dos hidratos de carbono e parâmetros de coagulação e fibrinólise. Geralmente as alterações verificadas mantêm-se dentro dos valores laboratoriais normais. A drospirenona provoca um aumento da atividade da renina e da aldosterona plasmáticas induzido pela sua ligeira atividade antiminerlocorticóide.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Drospirenona não está indicado durante a gravidez.

Se a gravidez ocorre durante a utilização de Droseffik o medicamento deverá ser retirado imediatamente. Estudos epidemiológicos extensos não revelaram nem um risco aumentado de defeitos em crianças recém-nascidas, cujas mães utilizaram CHCs antes da gravidez, nem um efeito teratogénico quando os CHCs foram tomados inadvertidamente durante a gravidez.

Estudos em animais evidenciaram efeitos indesejáveis durante a gravidez e aleitamento (ver secção 5.3). Com base nestes dados, não se podem excluir efeitos indesejáveis resultantes da atividade hormonal das substâncias ativas. Porém, a experiência geral com a utilização de CHCs durante a gravidez não estabeleceu evidência para um efeito adverso real em humanos.

Os dados disponíveis relativos à utilização de Droseffik durante a gravidez são muito limitados para tirar conclusões no que se refere aos efeitos negativos de Droseffik sobre a gravidez, a saúde do feto ou do recém-nascido. Até à data não estão disponíveis dados epidemiológicos relevantes.

O risco aumentado de TEV durante o período pós-parto deverá ser considerado quando se reinicia Droseffik (ver secções 4.2 e 4.4).

Aleitamento

O aleitamento poderá ser influenciado pelos CHCs uma vez que estes poderão reduzir a quantidade de leite produzido e alterar a sua composição. Como tal, não deverá ser, de forma geral, recomendada a utilização de CHCs durante a amamentação.

Quantidades reduzidas dos esteroides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos poderão ser eliminadas no leite materno durante a utilização de CHC. Estas quantidades poderão afetar a criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não se observaram efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas nas utilizadoras de CHCs.

4.8 Efeitos indesejáveis

Foram relatadas as seguintes reações adversas medicamentosas durante a utilização de Droseffik.

Descrição de reações adversas selecionadas

A tabela abaixo relata reações adversas segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA (MedDRA SOCs). As frequências são baseadas em dados de ensaios clínicos. O termo MedDRA mais apropriado é utilizado para descrever uma certa reação e os seus sinónimos e situações relacionadas.

Reações adversas medicamentosas que têm sido associadas com a utilização de Droseffik como contraceptivo oral ou no tratamento da acne vulgaris moderada de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA e termos MedDRA.

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA versão 9.1)	Efeitos indesejáveis frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Efeitos indesejáveis pouco frequentes (≥ 1/1.000 e < 1/100)	Efeitos indesejáveis raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações			Candidíase	
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia Trombocitemia	
Doenças do sistema imunitário			Reação alérgica	Hipersensibilidade
Doenças endócrinas			Doença endócrina	
Doenças do metabolismo e da nutrição			Apetite aumentado Anorexia Hipercaliemia Hiponatremia	

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA versão 9.1)	Efeitos indesejáveis frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Efeitos indesejáveis pouco frequentes (≥ 1/1.000 e < 1/100)	Efeitos indesejáveis raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Perturbações do foro psiquiátrico	Instabilidade emocional	Depressão Nervosismo Sonolência	Anorgasmia Insónia	
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Tonturas Parestesia	Vertigens Tremores	
Afeções oculares			Conjuntivite Olho seco Afeção ocular	
Cardiopatias			Taquicardia	
Vasculopatias		Enxaqueca Veia varicosa Hipertensão	Flebite Vasculopatia Epistaxe Síncope Tromboembolismo venoso (TEV); Tromboembolismo arterial (TEA)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Dor abdominal Vómitos Dispepsia Flatulência Gastrite Diarreia	Abdómen dilatado Doença gastrointestinal Enfartamento gastrointestinal Hérnia hiatal Candidíase oral Obstipação Boca seca	
Afeções hepatobiliares			Dor biliar Colecistite	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Acne Prurido Erupção cutânea	Cloasma Eczema Alopecia Dermatite acneiforme Pele seca Eritema nodoso Hipertricose Afeção cutânea Estrias cutâneas Dermatite de contacto Dermatite fotossensível Nódulo cutâneo	Eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor nas costas Dor nas extremidades Cãibras		

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA versão 9.1)	Efeitos indesejáveis frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Efeitos indesejáveis pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Efeitos indesejáveis raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dor mamária Metrorragia* Amenorreia	Candidíase vaginal Dor pélvica Intumescência mamária Mama fibrocística Hemorragia uterina / vaginal* Corrimento genital Afrontamentos Vaginite Perturbação menstrual Dismenorreia Hipomenorreia Menorragia Secura vaginal Esfregaço Papanicolaou suspeito Diminuição da libido	Dispareunia Vulvovaginite Hemorragia pós-coito Hemorragia de privação Quisto mamário Hiperplasia mamária Neoplasma mamário Pólipo cervical Atrofia endometrial Quisto ovário Intumescência uterina	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia Sudorese aumentada Edema (Edema generalizado, Edema periférico, Edema facial)	Mal-estar	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	Diminuição de peso	

* irregularidades menstruais geralmente diminuem durante tratamento continuado

Em mulheres a utilizar CHCs foi observado um risco aumentado de acontecimentos trombóticos e tromboembólicos arteriais e venosos, incluindo enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, acidentes isquémicos transitórios, trombose venosa e embolia pulmonar, os quais são discutidos mais detalhadamente na secção 4.4.

Os seguintes efeitos secundários graves têm sido relatados em utilizadoras de CHCs, os quais são discutidos na secção 4.4:

- Perturbações tromboembólicas venosas;
- Perturbações tromboembólicas arteriais;
- Hipertensão;
- Tumores hepáticos;
- Ocorrência ou agravamento de situações em que a associação com a utilização de CHCs não é conclusiva: doença de Crohn, colite ulcerosa, epilepsia, mioma uterino, porfíria, lúpus eritematoso sistémico, herpes gestacional, coreia de Sydenham, síndrome hemolítica urémica, icterícia colestática;
- Cloasma;
- Perturbações agudas ou crónicas da função hepática poderão implicar a descontinuação da utilização de CHCs até que os marcadores da função hepática retornem ao normal;
- Em mulheres com angioedema hereditário, a utilização de estrogénios exógenos pode induzir ou exacerbar os seus sintomas.

A frequência de diagnóstico de cancro da mama está muito ligeiramente aumentada nas utilizadoras de CO. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos, o número adicional é baixo em relação ao risco total de cancro da mama. A relação causal com a utilização de CHC é desconhecida. Para mais informação, ver secções 4.3 e 4.4.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não se registou, até ao momento, qualquer experiência de sobredosagem com Droseffik. Com base na experiência geral com contraceptivos orais combinados, os sintomas que poderão eventualmente ocorrer no caso de tomar uma sobredosagem de comprimidos ativos são: náuseas, vómitos e, em raparigas jovens, hemorragia vaginal ligeira. Não existem antídotos e o tratamento a seguir deverá ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação Farmacoterapêutica: 8.5.1.2 Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas sexuais. Estrogénios e progestagénios. Anticoncepcionais.

Classificação ATC: G03AA12

Índice de Pearl para falha do método: 0,41 (bilateral superior 95% limite de confiança: 0,85).

Índice de Pearl total (falha do método + falha da utilizadora): 0,80 (bilateral superior 95% limite de confiança: 1,30).

O efeito contraceptivo de Droseffik é baseado na interação de diversos fatores, sendo os mais importantes a inibição da ovulação e as alterações no endométrio.

Droseffik é um contraceptivo oral combinado com etinilestradiol e com o progestagénio drospirenona. Numa dosagem terapêutica, a drospirenona também possui propriedades antiandrogénicas e antimineralocorticóides ligeiras. Não tem atividade estrogénica, glucocorticoide e antiglicocorticoide. Este facto confere à drospirenona um perfil farmacológico muito semelhante à hormona natural progesterona.

Há indicações, resultantes de estudos clínicos, de que as ligeiras propriedades antimineralocorticóides de Droseffik resultam num efeito antimineralocorticoide ligeiro.

Dois estudos multicêntricos, controlados contra placebo, aleatorizados e duplamente cegos foram realizados para avaliar a eficácia e segurança de Droseffik em mulheres com acne vulgaris moderada.

Após seis meses de tratamento, em comparação com o placebo, Droseffik apresentou uma maior redução, de modo estatisticamente significativo, de 15,6% (49,3% versus 33,7%) em lesões inflamatórias, de 18,5% (40,6% versus 22,1%) em lesões não inflamatórias e de 16,5% (44,6% versus 28,1%) na contagem das lesões totais. Adicionalmente, uma percentagem mais elevada de indivíduos,

11,8% (18,6% versus 6,8%), apresentou uma classificação “limpa” e “quase limpa” na escala de Avaliação Global do Investigador (ISGA - Investigator's Static Global Assessment).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Drospirenona

Absorção

A drospirenona, administrada oralmente, é absorvida rápida e quase completamente. As concentrações séricas máximas da substância ativa de cerca de 38 ng/ml são atingidas 1 a 2 horas após uma única ingestão. A biodisponibilidade situa-se entre 76 e 85%. A ingestão concomitante de alimentos não tem influência sobre a biodisponibilidade da drospirenona.

Distribuição

Após a administração por via oral, os níveis séricos de drospirenona diminuem com uma semivida terminal de 31 h. A drospirenona está ligada à albumina sérica e não se liga à globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG) nem à globulina de ligação aos corticoides (CBG). Apenas 3 a 5% das concentrações séricas totais da substância ativa estão presentes como esteroide livre. O aumento da globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG) induzido pelo etinilestradiol não influencia a ligação à proteína sérica da drospirenona. O volume médio aparente de distribuição da drospirenona é $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolismo

A drospirenona é extensamente metabolizada após administração oral. Os principais metabolitos no plasma são a forma ácida da drospirenona, produzida pela abertura do anel de lactona, e o 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato, que se formam, ambos, sem envolvimento do sistema P450. A drospirenona é metabolizada em menor grau pelo citocromo P450 3A4 e demonstrou capacidade de inibição desta enzima e do citocromo P450 1A1, do citocromo P450 2C9 e do citocromo P450 2C19 in vitro.

Eliminação

A taxa metabólica de depuração da drospirenona no soro é $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. A drospirenona é eliminada apenas em quantidades vestigiais na forma não alterada. Os metabolitos da drospirenona são eliminados com as fezes e urina numa razão de eliminação de cerca de 1,2 a 1,4. A semivida de eliminação de metabolito na urina e fezes é de cerca de 40 h.

Situações de estado estacionário

Durante um ciclo de tratamento, concentrações séricas máximas, no estado estacionário, de drospirenona de cerca 70 ng/ml são atingidas após cerca de 8 dias de tratamento. Níveis séricos de drospirenona acumularam-se por um fator de cerca de 3 como consequência da razão entre a semivida terminal e o intervalo de dosagem.

Populações especiais

Efeito da insuficiência renal

Níveis séricos de drospirenona, no estado estacionário, em mulheres com ligeiro compromisso renal (depuração da creatinina, 50-80 ml/min) apresentaram-se comparáveis aos das mulheres com a função renal normal. Os níveis séricos de drospirenona apresentaram-se, em média, 37% superiores em mulheres com compromisso renal moderado (depuração da creatinina, 30-50 ml/min) em relação

às mulheres com função renal normal. O tratamento com drospirenona foi também bem tolerado por mulheres com compromisso renal ligeiro a moderado. O tratamento com drospirenona não mostrou qualquer efeito clinicamente significativo na concentração sérica de potássio.

Efeito da insuficiência hepática

Num estudo de dose única, a depuração oral (CL/F) diminuiu cerca de 50% em voluntárias com compromisso hepático moderado quando comparadas com as que apresentavam função hepática normal. O declive observado na depuração de drospirenona em voluntárias com compromisso hepático moderado não se traduziu em qualquer diferença aparente, em termos de concentrações séricas de potássio. Um aumento nas concentrações séricas de potássio acima do limite superior do intervalo normal não foi observado, mesmo na presença de diabetes e com tratamento concomitante com espironolactona (dois fatores que podem predispor um doente à hipercaliemia). Pode concluir-se que a drospirenona é bem tolerada em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh B).

Grupos étnicos

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da drospirenona ou do etinilestradiol entre as mulheres Japonesas e Caucasianas.

Etinilestradiol

Absorção

O etinilestradiol, administrado oralmente, é absorvido rápida e completamente. Após administração oral única, são atingidos picos de concentrações séricas de cerca de 33 pg/ml dentro de 1 a 2 horas. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 60%, resultado da conjugação pré-sistémica e do metabolismo de primeira passagem. A ingestão concomitante de alimentos reduziu a biodisponibilidade do etinilestradiol em cerca de 25% nos indivíduos analisados, não havendo 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 eliminado na forma inalterada, com nenhuma extensão significativa. Os metabolitos de etinilestradiol são eliminados por via urinária e biliar numa razão de 4:6. A semivida de eliminação de metabolito é de cerca de 1 dia.

Situações de estado estacionário

As situações de estado estacionário são atingidas durante a segunda metade de um ciclo de tratamento e os níveis séricos de etinilestradiol acumulam-se por um fator de 2,0 a 2,3.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em animais de laboratório, os efeitos da drospirenona e do etinilestradiol confinaram-se àqueles associados com a ação farmacológica reconhecida. Em particular, os estudos de toxicidade reprodutiva revelaram efeitos embriotóxicos e fetotóxicos em animais, os quais são considerados específicos de espécies. Foram observados efeitos na diferenciação sexual em fetos de ratos, mas não em macacos, quando expostos a doses superiores às habitualmente administradas com Droseffik.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Comprimidos revestidos por película ativos (cor-de-rosa):

- **Núcleo do comprimido**
 - Lactose mono-hidratada
 - Amido de milho pré-gelificado
 - Povidona K-30 (E1201)
 - Croscarmelose sódica
 - Polisorbato 80
 - Estearato de magnésio (E572)
- **Revestimento do comprimido**
 - Álcool polivinílico
 - Dióxido de titânio (E171)
 - Macrogol 3350
 - Talco
 - Óxido de ferro amarelo (E172)
 - Óxido de ferro vermelho (E172)
 - Óxido de ferro negro (E172)

Comprimidos revestidos por película placebo (brancos):

- **Núcleo do comprimido**
 - Lactose anidra
 - Povidona (E1201)
 - Estearato de magnésio (E572)
- **Revestimento do comprimido**
 - Álcool polivinílico
 - 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

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters em PVC/PVDC-Alu transparente claro a ligeiramente opaco. Cada blister contém 24 comprimidos ativos revestidos por película cor-de-rosa e 4 comprimidos placebo revestidos por película brancos.

Apresentações:

- 1 x 28 comprimidos revestidos por película
- 3 x 28 comprimidos revestidos por película
- 6 x 28 comprimidos revestidos por película
- 13 x 28 comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios 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

12 de setembro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05/2014