

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yaz 3 mg + 0,02 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

24 comprimidos revestidos por película rosa claro:
Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de drospirenona e 0,020 mg de etinilestradiol (em complexo de β -ciclodextrina).

Excipiente com efeito conhecido: lactose 46 mg.

4 comprimidos placebo (inativos) revestidos por película brancos:
Os comprimidos não contêm substâncias ativas.

Excipiente com efeito conhecido: lactose 22 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Os comprimidos ativos são rosa claro, redondos com faces convexas, gravados numa das faces com as letras "DS" num hexágono regular.

Os comprimidos placebo são brancos, redondos com faces convexas, gravados numa das faces com as letras "DP" num hexágono regular.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção oral.

A decisão de prescrever Yaz 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 Yaz se compara a outros Contraceptivos Hormonais Combinados CHCs (ver secções 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração: via oral.

Posologia

Como tomar Yaz

Os comprimidos têm de 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 da toma de comprimidos placebo (última linha) e poderá não terminar antes do próximo blister ser iniciado.

Como iniciar Yaz

- 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 (contracetivo oral combinado (COC), anel vaginal ou sistema transdérmico)

A mulher deverá começar a tomar Yaz de preferência no dia após o último comprimido ativo (o último comprimido que contém as substâncias ativas) do seu COC anterior, mas o mais tardar no dia seguinte ao intervalo habitual sem comprimidos ou de comprimidos placebo do seu COC anterior. No caso de ter sido utilizado um anel vaginal ou sistema transdérmico, a mulher deverá iniciar a utilização de Yaz, 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 Dispositivo de Libertação Intrauterino (DLIU) 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 DLIU, ou ainda no caso dum injetável quando deveria ser administrada a próxima injeção), mas deverá, em todos estes casos, ser aconselhada a utilizar adicionalmente um método 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 Yaz 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 COC ou então a mulher deverá esperar pelo seu primeiro período menstrual.

Para mulheres a amamentar, ver secção 4.6.

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 refere-se apenas ao esquecimento de comprimidos ativos:

Se o atraso for inferior a 24 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 24 horas na toma de qualquer comprimido, poderá haver redução na eficácia contraceptiva. O esquecimento dos comprimidos pode ser orientado pelas duas seguintes regras básicas:

1 - o intervalo recomendado de comprimidos sem hormonas é de 4 dias, a toma dos comprimidos nunca deverá ser suspensa por um período superior a 7 dias;

2 - é necessário que a toma dos comprimidos seja contínua durante 7 dias para que haja um adequado bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

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 destas duas opções 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. Ela então continua 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 microrragia 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. Ela 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.

Aconselhamento em caso de perturbações gastrointestinais

No caso de perturbações gastrointestinais graves (por ex. vômitos ou diarreia), a absorção poderá não ser completa, devendo-se tomar medidas contraceptivas adicionais. Se ocorrerem vômitos 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 24 horas em relação à hora habitual de toma, se possível. Se tiverem decorrido mais de 24 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 Yaz 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 microrragia. A toma regular de Yaz 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 a fase de comprimidos placebo, 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 microrragia 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 seguintes situações. Se alguma destas situações surgir pela primeira vez durante a toma de um CHC, este deverá ser imediatamente interrompido.

- 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
 - 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 neoplasias malignas influenciadas por esteroides sexuais (por ex. de órgãos genitais ou da mama);
 - Hemorragia vaginal não diagnosticada;
 - Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Yasmin está contra-indicado para utilização concomitante com medicamentos que contenham ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Se alguma das patologias ou fatores de risco abaixo mencionados estiver presente, a adequabilidade de Yaz 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 Yaz deverá ser descontinuada.

Em caso de suspeita ou confirmação de TEV ou ATE, a utilização de CHC deverá ser descontinuada. Caso seja iniciada terapêutica anticoagulante, dever-se-á começar com contraceção alternativa adequada devido à teratogenicidade da terapêutica anticoagulante (cumarinas).

Patologias circulatórias

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 Yaz, 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 Yaz, 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-se⁽¹⁾ 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 6⁽²⁾ em mulheres que utilizam um CHC contendo levonorgestrel.

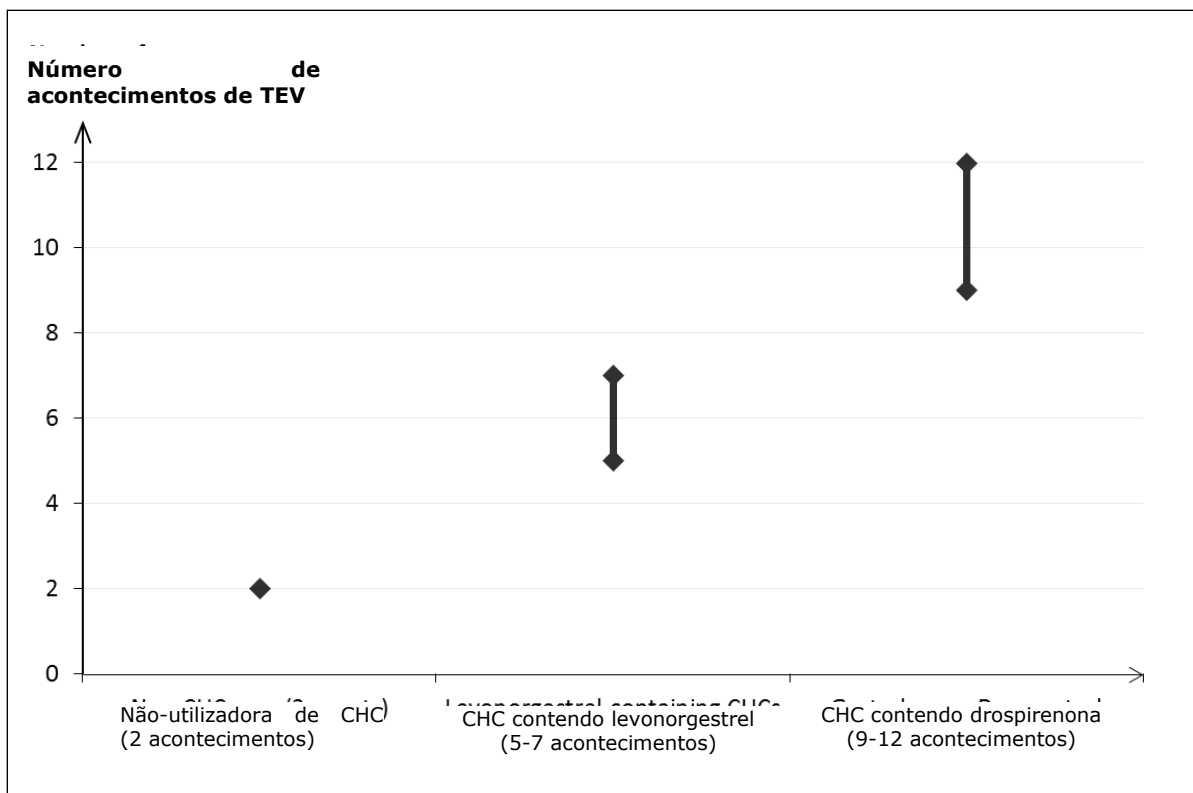
Em ambos os casos, o número de TEVs por ano é menor do que o número esperado durante a gravidez ou no período pós-parto.

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

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

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



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).

Yaz é contra-indicado 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 | Nestas situações, é aconselhável descontinuar a utilização de pílula (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos, quatro semanas antes) e não retomar até duas semanas após completa remobilização. Deverá ser utilizado outro método |

| | |
|---|---|
| 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 | de contraceção para evitar uma gravidez não intencional. O tratamento antitrombótico deverá ser considerado se Yaz 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 "Fertilidade, 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). Yaz 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;
- sudorese, 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 COCs (> 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 COCs. O risco adicional desaparece gradualmente 10 anos depois da suspensão da utilização de COC. 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 COC 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 COCs, aos efeitos biológicos dos COCs 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 relatados tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos em utilizadoras de COCs. 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, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres que tomam COCs.

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 situações

O componente progestagénio de Yaz 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 hipertrigliceridemia, ou com antecedentes familiares, poderão apresentar risco aumentado de pancreatite quando utilizam COCs.

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

Foi relatada a ocorrência ou agravamento das seguintes situações tanto na gravidez como na utilização de COC, mas a evidência de uma associação com a utilização de COC 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 alterações agudas ou crónicas da função hepática poderão requerer a interrupção da utilização de COC 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 COCs.

Embora os COCs 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 COCs 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 COC.

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

A depressão e o humor depressivo são efeitos indesejáveis bem conhecidos da utilização de contraceptivos hormonais (ver secção 4.8). A depressão pode ser grave e é um fator de risco conhecido para o comportamento suicida e suicídio. Após o início do tratamento com contraceptivos hormonais as mulheres devem ser aconselhadas a contactar imediatamente o seu médico no caso de alterações do humor e sintomas depressivos.

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

Cada comprimido rosa claro deste medicamento contém 46 mg de lactose por comprimido; cada comprimido branco contém 22 mg. 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.

ALT elevadas

Durante os ensaios clínicos com doentes tratados para infeções pelo vírus da hepatite C (VHC) com os medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavarina, ocorreram com maior frequência elevações das transaminases (ALT) superiores a 5 vezes o limite superior do normal (LSN), em mulheres que usam medicamentos contendo etinilestradiol como contraceptivos hormonais combinados (CHSc) (ver secções 4.4 e 4.5).

Exame/consulta médica

Antes da iniciação ou reinstituição de Yaz, 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 contra-indicações (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 Yaz 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 também deverá ser aconselhada a ler cuidadosamente o folheto informativo e seguir os conselhos apresentados. A frequência e a natureza dos exames deverão ser baseadas em orientações de práticas estabelecidas e serem adaptadas 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 COCs poderá ser reduzida no caso, por ex., de comprimidos ativos 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 COCs, poderão ocorrer hemorragias irregulares (microrragia ou hemorragia de interrupção), 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 neoplasia maligna ou gravidez. Estas poderão incluir curetagem.

Nalgumas mulheres, a hemorragia de privação poderá não ocorrer durante a fase de comprimidos placebo. Se o COC 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 COC 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, deverá despistar uma gravidez, antes de continuar com a utilização do COC.

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.

- Efeitos de outros medicamentos em Yaz

Podem ocorrer interações com medicamentos que induzam as enzimas microssomais, o que pode resultar num aumento da depuração das hormonas sexuais, podendo conduzir a hemorragia de disrupção e/ou falha contracetiva.

O que fazer

Pode ser observada indução enzimática logo após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada dentro de algumas semanas. Após a interrupção da terapêutica com o medicamento, a indução enzimática pode manter-se durante cerca de 4 semanas.

Tratamento de curta duração

As mulheres sob tratamento com medicamentos indutores enzimáticos devem, temporariamente, utilizar um método de barreira ou outro método contracetivo adicionalmente ao COC. O método de barreira deve ser utilizado durante todo o período de terapêutica concomitante e durante 28 dias após a sua cessação. Se a administração concomitante de outro medicamento ultrapassar os últimos comprimidos ativos do blister do COC, os comprimidos placebo devem ser eliminados e o blister seguinte de COC deverá ser iniciado imediatamente após o anterior.

Tratamento de longa duração

Em mulheres sob tratamento de longa duração com substâncias ativas indutoras das enzimas hepáticas, recomenda-se a utilização de outro método contracetivo de confiança, não-hormonal.

Foram relatadas as seguintes interações na literatura.

Substâncias que aumentam a depuração dos COCs (eficácia reduzida de COCs por indução enzimática), por ex.:

Barbitúricos, bosentano, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina e os medicamentos para o VIH ritonavir, nevirapina e efavirenz, e possivelmente também felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e produtos contendo Hiperício (hypericum perforatum).

Substâncias com efeitos variáveis sobre a depuração dos COCs:

Quando administrados concomitantemente com COCs, muitas associações de inibidores da protease do VIH e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, incluindo associações com inibidores do VHC, podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progesteronas. O efeito final destas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos.

Assim, deve ser consultada a informação de prescrição de medicamentos para o VIH/VHC administrados concomitantemente para identificar potenciais interações e recomendações relacionadas. No caso de dúvida, deve ser utilizado um método de barreira adicional pela mulher que esteja sob terapêutica com inibidores da protease ou inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos.

Substâncias que reduzem a depuração do COCs (inibidores enzimáticos):

A relevância clínica de potenciais interações com inibidores enzimáticos mantém-se desconhecida.

A administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas do estrogénio ou da progesterona ou de ambos.

Num estudo de múltiplas dosagens com a combinação de drospirenona (3mg/dia)/etinilestradiol (0,02 mg/dia), a coadministração de cetoconazol, um inibidor forte do CYP3A4, durante 10 dias aumentou a AUC (0-24h) de drospirenona e de etinilestradiol 2,7 vezes e 1,4 vezes, respetivamente.

Doses de 60 e 120 mg/dia de Etoricoxib têm demonstrado um aumento das concentrações plasmáticas de etinilestradiol de 1,4 para 1,6-vezes, respetivamente, quando tomadas concomitantemente com um contraceptivo hormonal combinado contendo 0.035 mg de etinilestradiol.

- Efeitos de Yaz noutros medicamentos

Os COCs 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 interação in vivo em mulheres voluntárias utilizando omeprazol, sinvastatina ou midazolam como substrato marcador, é improvável uma interação clinicamente relevante de drospirenona em dosagens de 3 mg com o metabolismo de outras substâncias ativas mediado pelo citocromo P450.

Dados clínicos sugerem que o etinilestradiol é inibidor da depuração dos substratos de CYP1A2 levando a um ligeiro (ex. teofilina) ou moderado (ex. tizanidina) aumento da sua concentração plasmática.

Interações Farmacodinâmicas

A utilização concomitante com medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, com ou sem ribavirina pode aumentar o risco de aumentos de ALT. (Ver secções 4.3 e 4.4).

Portanto, as utilizadoras de Yasmin devem mudar para um método de contraceção alternativo (por exemplo, métodos contraceptivos apenas com progestagénios ou métodos não hormonais) antes de iniciar a terapêutica com este regime de combinação de medicamentos. Yasmin pode ser reiniciado 2 semanas após a conclusão do tratamento com este regime de combinação de medicamentos.

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 Yaz 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.

- Outras formas de interação

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 antimineralocorticoide.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Yaz não está indicado durante a gravidez.

Se a gravidez ocorrer durante a utilização de Yaz, o medicamento deverá ser retirado imediatamente. Estudos epidemiológicos extensos não revelaram um risco aumentado de defeitos em recém-nascidos, cujas mães utilizaram COCs antes da gravidez, nem um efeito teratogénico quando os COCs 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 em animais, não se podem excluir efeitos indesejáveis resultantes da atividade hormonal das substâncias ativas. Porém, a experiência geral com a utilização de COCs durante a gravidez não estabeleceu evidência para um efeito indesejável real em humanos.

Os dados disponíveis relativos à utilização de Yaz durante a gravidez são muito limitados para tirar conclusões no que se refere aos efeitos negativos de Yaz 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 Yaz (ver secções 4.2 e 4.4).

Amamentação

O aleitamento poderá ser influenciado pelos COCs 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 COCs durante a amamentação. Quantidades reduzidas dos esteroides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos poderão ser eliminadas no leite materno durante a utilização de COC. Estas quantidades poderão afetar a criança.

Fertilidade

Yaz é indicada na prevenção da gravidez. Para informação em como retomar a fertilidade, ver secção 5.1.

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 COCs.

4.8 Efeitos indesejáveis

Para efeitos indesejáveis graves em utilizadoras de COCs ver também a secção 4.4.

Foram relatadas as seguintes reações adversas medicamentosas durante a utilização de Yaz:

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 Yaz como contraceptivo oral ou no tratamento da acne vulgar moderada de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA e termos MedDRA

| Classes de sistemas de órgãos (MedDRA versão 9.1) | Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) | Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) | 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) | Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) | Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) | 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 | Cefaleia | 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) | Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) | Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) | 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 ovárico 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

Descrição de reações adversas selecionadas

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 acontecimentos adversos graves têm sido notificados em utilizadoras de COCs, os quais são discutidos na secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização:

- Perturbações tromboembólicas venosas;
- Perturbações tromboembólicas arteriais;
- Hipertensão;
- Tumores hepáticos;
- Ocorrência ou agravamento de situações em que a associação com a utilização de COCs não é conclusiva: doença de Crohn, colite ulcerosa, epilepsia, mioma uterino, porfiria, lúpus eritematoso sistémico, herpes gestacional, coreia de Sydenham, síndrome hemolítica urémica, icterícia colestática;
- Cloasma;
- Perturbações agudas ou crónicas da função hepática poderão implicar a suspensão da utilização de COCs 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 COC. 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 COC é desconhecida. Para mais informação, ver secções 4.3 e 4.4.

Interações

Pode ocorrer hemorragia de disrupção e/ou falha contraceptiva resultante da interação de outros medicamentos (indutores enzimáticos) com contraceptivos orais (ver secção 4.5).

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 73 73

Linha do medicamento: 800 222 444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não se registou, até ao momento, qualquer experiência de sobredosagem com Yaz. 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 hemorragia de privação. Hemorragia de privação pode ocorrer em raparigas antes da menarca, se tomarem o medicamento acidentalmente.

Não existem antídotos e o tratamento a seguir deverá ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.2 Hormonas e medicamentos usados no tratamento de 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 Yaz é baseado na interação de diversos fatores, sendo os mais importantes a inibição da ovulação e as alterações no endométrio.

Num estudo de inibição da ovulação a 3 ciclos comparando a drospirenona 3 mg/etinilestradiol 0,020 mg num regime 24 dias e num regime de 21 dias, o regime de 24 dias foi associado com uma maior supressão do desenvolvimento folicular. Depois de intencionalmente serem introduzidos erros de dosagem durante o terceiro ciclo de tratamento, uma maior proporção de mulheres no regime de 21 dias mostrou atividade ovariana incluindo ovulações de escape, em comparação com as mulheres do regime a 24 dias. A atividade ovariana voltou para níveis de pré-tratamento durante o ciclo de pós-tratamento em 91,8% das mulheres que estavam no regime de 24 dias.

Yaz é um contraceptivo oral combinado com etinilestradiol e com o progestagénio drospirenona. Numa dosagem terapêutica, a drospirenona também possui propriedades antiandrogénicas e antiminerlocorticoides 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 antiminerlocorticoides de Yaz resultam num efeito antiminerlocorticoide ligeiro.

Dois estudos multicêntricos, controlados contra placebo, aleatorizados e em dupla ocultação foram realizados para avaliar a eficácia e segurança de Yaz em mulheres com acne vulgar moderada.

Após seis meses de tratamento, em comparação com o placebo, Yaz 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.

Biotransformação

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, pela redução e subsequente sulfatação. A drospirenona é também sujeita ao metabolismo oxidativo catalizado pelo CYP3A4.

In vitro, a drospirenona é capaz de inibir ligeira a moderadamente as enzimas do citocromo P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

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 do compromisso 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 do compromisso hepático

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 Caucásicas.

- 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.

Biotransformação

O etinilestradiol é sujeito a um significativo metabolismo intestinal e hepático de primeira passagem.

O etinilestradiol é metabolizado principalmente por hidroxilação aromática, mas uma grande variedade de metabolitos hidroxilados e metilados são formados, estando estes presentes como metabolitos livres e como conjugados com glucoronidos e sulfato. A taxa de depuração metabólica do etinilestradiol é cerca de 5 ml/min/kg.

A taxa de depuração metabólica do etinilestradiol é de cerca de 5 ml/min/kg.

In vitro, o etinilestradiol é um inibidor reversível do CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2 bem como inibidor do mecanismo do CYP3A4/5, CYP2C8, e CYP2J2.

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 Yaz. Estudos de avaliação de risco ambiental demonstraram que o etinilestradiol e drospirenona têm o potencial de representar um risco ao ambiente aquático (ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

| | |
|--|--|
| Comprimidos revestidos por película ativos (rosa claro): | Comprimidos revestidos por película placebo (brancos): |
| Núcleo do comprimido: | |
| Lactose mono-hidratada | Lactose mono-hidratada |
| Amido de milho | Celulose microcristalina |
| Estearato de magnésio (E470b) | Estearato de magnésio (E470b) |
| Revestimento do comprimido: | |
| Hipromelose (E464) | Hipromelose (E464) |
| Talco (E553b) | Talco (E553b) |
| Dióxido de titânio (E171) | Dióxido de titânio (E171) |
| Óxido de ferro vermelho (E172) | |

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/Alumínio transparente em carteira de cartão.

- Apresentações:

28 comprimidos

3x28 comprimidos

6x28 comprimidos

13x28 comprimidos

Cada blister contém 24 comprimidos revestidos por película ativos rosa claro e 4 comprimidos revestidos por película brancos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Berlex, Especialidades Farmacêuticas, Lda.

Rua Quinta do Pinheiro, n.º 5

2794-003 Carnaxide

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5114129 - 28 comprimidos revestidos por película, 3 mg + 0,02 mg, blister de PVC/Alumínio

N.º de registo: 5114137 - 84 (3x28) comprimidos revestidos por película, 3 mg + 0,02 mg, blister de PVC/Alumínio

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

Data da primeira autorização: 30 de maio de 2008

Data da última renovação: 01 de abril de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2018

