

DALYNE

drosopirenona + etinilestradiol

EMS SIGMA PHARMA LTDA

3,00 + 0,03 mg

Comprimido revestido

DALYNE
drospirenona + etinilestradiol

Forma Farmacêutica e Apresentação

DALYNE é apresentado na forma de comprimidos revestido.

Embalagem contendo 21 comprimidos revestidos.

Embalagem contendo 3 cartelas com 21 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

USO ORAL

Composição

Cada comprimido revestido contém:

drospirenona.....	3,000 mg
etinilestradiol.....	0,030 mg
excipiente* qsp.....	1 com rev

* celulose microcristalina, crospovidona, lactose monoidratada, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, óxido de ferro amarelo, talco, dióxido de titânio e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÃO:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Farmacodinâmica

O efeito contraceptivo de DALYNE baseia-se na interação de diversos fatores, sendo que os mais importantes são inibição da ovulação e alterações na secreção cervical.

Um grande estudo de coorte prospectivo, de 3 braços demonstrou que a frequência de diagnóstico de TEV (Tromboembolismo Venoso) varia entre 8 e 10 por 10.000 mulheres por ano que utilizam COC com baixa dose de estrogênio (< 0,05 mg de etinilestradiol). Dados mais recentes sugerem que a frequência de diagnóstico de TEV é de aproximadamente 4,4 por 10.000 mulheres por ano não usuárias de COCs e não grávidas. Essa faixa está entre 20 a 30 por 10.000 mulheres grávidas ou no pós-parto.

O risco aumentado de TEV associado ao uso de COC é atribuído ao componente estrogênico.

Ainda há discussões científicas referentes a qualquer efeito modulador do componente progestogênico dos COCs sob o risco de TEV. Estudos epidemiológicos que compararam o risco de TEV associado ao uso de etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3mg (DALYNE) ao risco do uso de COCs contendo levonorgestrel relataram resultados que variam de semi diferença no risco a aumento de três vezes no risco.

Dois estudos pós-aprovação foram concluídos especificamente para etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3mg. Em um deles, estudo prospectivo de vigilância ativa, verificou-se que a incidência de TEV em mulheres com ou sem outros fatores de risco para TEV, que usaram DALYNE, esta na mesma faixa de usuárias de COCs com o componente levonorgestrel ou de outros COCs (de várias outras marcas). O outro estudo prospectivo e controlado, comparando usuárias de etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3mg a usuárias de outros COCS, também confirmou incidência similar de TEV entre todas as coortes.

Além da ação contraceptiva, as combinações estrogênio/progestógeno apresentam diversas propriedades positivas. O ciclo menstrual torna-se mais regular, a menstruação apresenta-se frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso, o que, neste último caso, pode reduzir a possibilidade de ocorrência de deficiência de ferro.

Além da ação contraceptiva, a drospirenona apresenta outras propriedades: atividade antimineralcorticoide, que pode prevenir o ganho de peso e outros sintomas causados pela retenção de líquido; neutraliza a retenção de sódio relacionada ao estrogênio, proporcionando tolerabilidade muito boa e efeitos positivos na síndrome pré-menstrual. Em combinação com o etinilestradiol, a drospirenona exibe um perfil lipídico favorável caracterizado pelo aumento do HDL. Sua atividade antiandrogênica produz efeito positivo sobre a pele, reduzindo as lesões acneicas e a produção sebácea. Além disso, a drospirenona não se contrapõe ao aumento das globulinas de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) induzido pelo etinilestradiol, o que auxilia a ligação e a inativação dos andrógenos endógenos.

A drospirenona é desprovida de qualquer atividade androgênica, estrogênica, glicocorticoide e antiglicocorticoide. Isto, em conjunto com suas propriedades antimineralcorticoide e antiandrogênica, lhe confere um perfil bioquímico e farmacológico muito similar ao do hormônio natural progesterona. Além disso, há evidência da redução do risco de ocorrência de câncer de endométrio e de ovário. Os COCs de dose mais elevada (0,05 mg de etinilestradiol) também diminuem a incidência de tumores fibrocísticos de mama, cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica e gravidez ectópica. Ainda não existe confirmação de que isto também se aplique aos contraceptivos orais de dose mais baixa.

Farmacocinética

- drospirenona

Absorção:

A drospirenona é rápida e quase que totalmente absorvida quando administrada por via oral.

Os níveis séricos máximos do fármaco, de aproximadamente 37 ng/ml, são alcançados 1 a 2 horas após a ingestão de uma dose única.

Sua biodisponibilidade está compreendida entre 76 e 85% e não sofre influência da ingestão concomitante de alimentos.

Distribuição:

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

Metabolismo:

A drospirenona é totalmente metabolizada. No plasma, seus principais metabólitos são a forma ácida da drospirenona, formada pela abertura do anel de lactona e o 4,5-diidro-drospirenona-3-sulfato, ambos formados sem a intervenção do sistema P450. Com base em dados *in vitro*, constatou-se que uma pequena parte da drospirenona é metabolizada pelo citocromo P450 3A4. A taxa de depuração sérica da drospirenona é de 1,2 a 1,5 ml/min/kg. Quando a drospirenona foi administrada em conjunto com etinilestradiol em dose única, não se observou interação direta.

Eliminação:

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

Condições no estado de equilíbrio:

A farmacocinética da drospirenona não é influenciada pelos níveis de SHBG. Durante a ingestão diária, os níveis séricos do fármaco aumentam cerca de 2 a 3 vezes, atingindo o estado de equilíbrio durante a segunda metade de um ciclo de utilização.

Populações especiais:

- **Efeito na alteração renal:** os níveis séricos da drospirenona no estado de equilíbrio, em mulheres com alteração renal leve (depuração de creatinina CLcr, 50 a 80 ml/min), foram comparáveis àquelas mulheres com função renal normal (CLcr, > 80 ml/min). Os níveis séricos da drospirenona foram em média 37% mais elevados em mulheres com alteração renal moderada (CLcr, 30 a 50 ml/min) comparado àquelas mulheres com função renal normal. O tratamento com drospirenona foi bem tolerado em todos os grupos e não mostrou qualquer efeito clinicamente significativo na concentração sérica de potássio.

- **Efeito na alteração hepática:** em mulheres com alteração hepática moderada, (Child-Pugh B) os perfis de tempo da concentração sérica média da drospirenona foram comparáveis àquelas mulheres com função hepática normal, durante as fases de absorção/distribuição, com valores similares de Cmax. A meia-vida terminal média da drospirenona foi 1,8 vezes maior nas voluntárias com alteração hepática moderada do que nas voluntárias com função hepática normal. Uma diminuição de aproximadamente 50% na depuração oral aparente (CLf) foi verificada nas voluntárias com alteração hepática moderada quando comparada àquelas com função hepática normal. A diminuição observada na depuração da drospirenona em voluntárias com alteração hepática moderada, comparada às voluntárias normais, não foi traduzida em qualquer diferença aparente nas concentrações séricas de potássio entre os dois grupos de voluntárias. Mesmo na presença de diabetes e tratamento concomitante com espironolactona (dois fatores que podem predispor a uma usuária a hipercalemia), não foi observado aumento nas concentrações séricas de potássio, acima do limite permitido da variação normal. Pode-se concluir que a drospirenona é bem tolerada em pacientes com alteração hepática leve ou moderada (Child-Pugh B).

- **Grupos étnicos:** o impacto de fatores étnicos na farmacocinética da drospirenona e do etinilestradiol foi avaliado após administração de doses orais únicas e repetidas a mulheres jovens e saudáveis, caucasianas e japonesas. Os resultados mostraram que as diferenças étnicas entre mulheres japonesas e caucasianas não tiveram influência clinicamente relevante na farmacocinética da drospirenona e do etinilestradiol.

- etinilestradiol

Absorção:

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

Distribuição:

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

Metabolismo:

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

Eliminação:

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

Condições no estado de equilíbrio:

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

Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos obtidos através de estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para a reprodução mostraram que não há risco especialmente relevante para humanos.

No entanto, deve-se ter em mente que esteroides sexuais podem estimular o crescimento de determinados tecidos e tumores dependentes de hormônio.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

Contraceptivos orais combinados (COCs) não devem ser utilizados na presença das seguintes condições:

- presença ou história de processos trombóticos/tromboembólicos (arteriais ou venosos) como, por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio; ou de acidente vascular cerebral;
- presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrómicos de trombose (p.ex., episódio isquêmico transitório, angina pectoris);
- um alto risco de trombose arterial ou venosa (veja item “Advertências e precauções”);
- história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;
- diabetes melitus com alterações vasculares;
- doença hepática grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;
- insuficiência renal grave ou insuficiência renal aguda;
- presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- diagnóstico ou suspeita de neoplasias malignas dependentes de esteroides sexuais (p.ex., dos órgãos genitais ou das mamas);
- sangramento vaginal não-diagnosticado;
- suspeita ou diagnóstico de gravidez;
- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos componentes do produto.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

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

Distúrbios circulatórios

Estudos epidemiológicos sugerem associação entre a utilização de COCs e um aumento do risco de distúrbios tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, como infarto do miocárdio, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidentes vasculares cerebrais. A ocorrência destes eventos é rara.

O risco de ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) é mais elevado durante o primeiro ano de uso do contraceptivo hormonal. Este risco aumentado está presente após iniciar pela primeira vez o uso de COC ou ao reiniciar o uso (após um intervalo de 4 semanas ou mais sem uso de pílula) do mesmo COC ou de outro COC. Dados de um grande estudo coorte prospectivo, de 3 braços, sugerem que este risco aumentado está presente principalmente durante os 3 primeiros meses. O risco geral de TEV em usuárias de contraceptivos orais contendo estrogênio em baixa dose (< 0,05 mg de etinilestradiol) é duas a três vezes maior que em não usuárias de COCs que não estejam grávidas e continua a ser menor do que o risco associado à gravidez e ao parto.

O TEV pode provocar risco para a vida da usuária ou pode ser fatal (em 1 a 2% dos casos).

O tromboembolismo venoso (TEV) se manifesta como trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar, e pode ocorrer durante o uso de qualquer COC.

Em casos extremamente raros, tem sido observada a ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos como, por exemplo, em veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas em usuárias de COCs. Não há consenso sobre a associação da ocorrência destes eventos e o uso de COCs.

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

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

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

Sintomas de infarto do miocárdio (IM) podem incluir: dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou estufamento no peito, braço ou abaixo do esterno; desconforto que se irradia para as costas, mandíbula, garganta, braços, estômago; saciedade, indigestão ou sensação de asfixia, sudorese, náuseas, vômitos ou tontura, fraqueza extrema, ansiedade ou falta de ar, taquicardia ou arritmia cardíaca.

Eventos tromboembólicos arteriais podem provocar risco para a vida da usuária ou podem ser fatais.

O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentem um fator de risco individual mais grave. Este risco aumentado pode ser maior que um simples risco cumulativo de fatores. Um COC não deve ser prescrito em caso de uma avaliação risco-benefício negativa (veja item “Contraindicações”).

O risco de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, aumenta com:

- idade;
- obesidade (índice de massa corpórea superior a 30 Kg/m²);

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

Não há consenso quanto à possível influência de veias varicosas e de tromboflebite superficial na gênese do tromboembolismo venoso. Deve-se considerar o aumento do risco de tromboembolismo no puerpério (para informações sobre gravidez e lactação veja também item “Gravidez e Lactação”).

Outras condições clínicas que também têm sido associadas aos eventos adversos circulatórios são: diabetes melitus, lupus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, patologia intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.

O aumento da frequência ou da intensidade de enxaquecas durante o uso de COCs pode ser motivo para a suspensão imediata do mesmo, dada a possibilidade deste quadro representar o início de um evento vascular cerebral.

Os fatores bioquímicos que podem indicar predisposição hereditária ou adquirida para trombose arterial ou venosa incluem: resistência à proteína C ativada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiências de antitrombina III, de proteína C e de proteína S, anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Na avaliação da relação risco-benefício, o médico deve considerar que o tratamento adequado de uma condição clínica pode reduzir o risco associado de trombose e que o risco associado à gestação é mais elevado do que aquele associado ao uso de COCs de baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol).

Tumores

O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção persistente por HPV (papilomavírus humano). Alguns estudos epidemiológicos indicaram que o uso de COCs por período prolongado pode contribuir para este risco aumentado, mas continua existindo controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos efeitos concorrentes, por exemplo, da realização de citologia cervical e do comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira.

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que existe pequeno aumento do risco relativo (RR = 1,24) para câncer de mama diagnosticado em mulheres que estejam usando COCs. Este aumento desaparece gradualmente nos 10 anos subsequentes à suspensão do uso do COC. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno, se comparado ao risco total de câncer de mama. Estes estudos não fornecem evidências de causalidade. O padrão observado de aumento do risco pode ser devido ao diagnóstico precoce de câncer de mama em usuárias de COCs, aos efeitos biológicos dos COCs ou à combinação de ambos.

Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias de alguma vez de COCs tendem a ser clinicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs.

Foram observados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, malignos em usuárias de COCs. Em casos isolados, estes tumores provocaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da paciente. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial de usuárias de COCs que apresentarem dor intensa em abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal.

Tumores malignos podem provocar risco para a vida da usuária ou podem ser fatais.

Outras condições

A capacidade de excretar potássio pode estar limitada em pacientes com insuficiência renal. Em estudo clínico, a ingestão de drosiprenona não apresentou efeito sobre a concentração sérica de potássio em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada.

Pode existir risco teórico de hipercalemia apenas em pacientes com insuficiência renal, cujo nível de potássio sérico, antes do início do uso do COC, encontra-se no limite superior da normalidade e naquelas pacientes que estejam utilizando medicamentos poupadore de potássio.

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar da mesma, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COC. Embora tenham sido relatados discretos aumentos da pressão arterial em muitas usuárias de COCs, os casos de relevância clínica são raros. O efeito antiminerálcoolcorticoide da drosiprenona pode neutralizar o aumento da pressão arterial induzido pelo etinilestradiol, observado em mulheres normotensas que utilizam outros COCs.

Entretanto, no caso de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa, é prudente que o médico descontinue o uso do produto e trate a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do COC pode ser reiniciado, caso os níveis pressóricos se normalizem com o uso de terapia anti-hipertensiva.

Foi descrita a ocorrência ou agravamento das seguintes condições, tanto durante a gestação quanto durante o uso de COC, no entanto, a evidência de uma associação com o uso de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada com a otosclerose. Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema. Os distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso de COC, até que os marcadores da função hepática retornem aos valores normais. A recorrência de icterícia colestática que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação, ou durante o uso anterior de esteroides sexuais, requer a descontinuação do uso de COCs.

Embora os COCs possam exercer efeito sobre a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose, não há qualquer evidência da necessidade de alteração do regime terapêutico em usuárias de COCs de baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol) que sejam diabéticas. Entretanto, deve-se manter cuidadosa vigilância enquanto estas pacientes estiverem utilizando COCs.

O uso de COCs tem sido associado à doença de Crohn e a colite ulcerativa.

Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, sobretudo em usuárias com história de cloasma gravídico. Mulheres predispostas ao desenvolvimento de cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem usando COCs.

Consultas/exames médicos

Antes de iniciar ou retomar o uso do COC, é necessário obter história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em “Contraindicações” e “Advertências e precauções”; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso de COCs. A avaliação médica periódica é igualmente importante porque as contraindicações (p.ex., episódio isquêmico transitório, etc.) ou fatores de risco (p.ex., história familiar de trombose arterial ou venosa) podem aparecer pela primeira vez durante a utilização do COC. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas nas condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada usuária, mas, devem, em geral, devem incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

As usuárias devem ser informadas de que os contraceptivos orais não protegem contra infecções causadas pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Redução da eficácia

A eficácia dos COCs pode ser reduzida nos casos de esquecimento de tomada dos comprimidos (veja subitem “Comprimidos esquecidos”), distúrbios gastrintestinais ou tratamento concomitante com outros medicamentos (veja itens “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”).

Redução do controle do ciclo

Como ocorre com todos os COCs, pode surgir sangramento irregular (gotejamento ou sangramento de escape), especialmente durante os primeiros meses de uso. Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular somente será significativa após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.

Se o sangramento irregular persistir ou ocorrer após ciclos anteriormente regulares, devem ser consideradas causas não-hormonais e, nestes casos, são indicados procedimentos diagnósticos apropriados para exclusão de neoplasia ou gestação. Estas medidas podem incluir a realização de curetagem.

É possível que em algumas usuárias não ocorra o sangramento por privação durante o intervalo de pausa. Se a usuária ingeriu os comprimidos segundo as instruções descritas no item “Posologia e modos de usar”, é pouco provável que esteja grávida. Porém, se o COC não tiver sido ingerido corretamente no ciclo em que houve ausência de sangramento por privação ou se não ocorrer sangramento por privação em dois ciclos consecutivos, deve-se excluir a possibilidade de gestação antes de continuar a utilização do COC.

Gravidez e lactação

DALYNE é contraindicado durante a gravidez. Caso a paciente engravidie durante o uso de DALYNE, deve-se descontinuar o seu uso. Entretanto, estudos epidemiológicos abrangentes não revelaram risco aumentado de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres que tenham utilizado COC antes da gestação. Também não foram verificados efeitos teratogênicos decorrentes da ingestão acidental de COCs no início da gestação.

Os dados disponíveis sobre o uso de DALYNE durante a gravidez são muito limitados para extrair conclusões sobre efeitos negativos do produto na gravidez, saúde do feto ou do neonato. Ainda não existem dados epidemiológicos relevantes.

“Categoria X (Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente) – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.”

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

Alterações em exames laboratoriais

O uso de esteroides presentes nos contraceptivos pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoídiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado normal.

A drosopirenona provoca aumento na aldosterona plasmática e na atividade da renina plasmática, induzidos pela sua leve atividade antimineralocorticoide.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Efeitos de outros medicamentos sobre DALYNE

As interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos indutores das enzimas microsómicas o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais e pode produzir sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia do contraceptivo oral.

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

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

- Substâncias com efeito variável na depuração dos COCs, por exemplo:

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

- Substâncias que diminuem a depuração dos COCs (inibidores enzimáticos)

Inibidores potentes e moderados do CYP 3A4 tais como antifúngicos azólicos (como por exemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, macrolídeos (como por exemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem e suco de toronja (grapefruit) podem aumentar as concentrações plasmáticas do estrogênio ou progestógeno ou de ambos.

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

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

- Efeitos dos contraceptivos nos outros produtos medicinais:

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

Observou-se em estudo de interações in vivo, em voluntárias que utilizavam omeprazol, simvastatina ou midazolam como substratos marcadores, que é pouco provável uma interação clinicamente relevante da drospirenona, em doses de 3 mg, com o metabolismo de outros fármacos mediados pelo citocromo P450.

O etinilestradiol, in vitro, é um inibidor reversível do CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2, bem como um inibidor, baseado no mecanismo do CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2.

Em estudos clínicos, a administração de contraceptivos hormonais contendo etinilestradiol não levou a qualquer aumento ou somente um discreto aumento das concentrações plasmáticas dos substratos do CYP3A4 (por exemplo, midazolam) enquanto que as concentrações plasmáticas dos substratos do CYP1A2 podem aumentar discretamente (por exemplo, teofilina) ou moderadamente (por exemplo, melatonina e tizanidina).

_ Outras interações:

Potássio sérico:

Existe um potencial teórico para aumento no potássio sérico em usuárias de DALYNE que estejam tomando outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos de potássio. Tais medicamentos incluem antagonistas do receptor de angiotensina II, diuréticos poupadões de potássio e antagonistas da aldosterona. Entretanto, em estudos avaliando a interação da drospirenona (combinada com estradiol) com um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou indometacina, nenhuma diferença clínica ou estatística significativa nas concentrações séricas de potássio foi observada.

Deve-se avaliar também as informações contidas na bula do medicamento utilizado concomitantemente a fim de identificar interações em potencial.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

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

Características Organolépticas

Comprimido revestido na cor amarelo, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:

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

Início do uso de DALYNE

- Quando nenhum outro contraceptivo hormonal foi utilizado no mês anterior

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

- Mudando de outro contraceptivo oral combinado, anel vaginal ou adesivo transdérmico (contraceptivo) para DALYNE

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

- Mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante) ou Sistema Intrauterino (SIU) com liberação de progestógeno para DALYNE

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

- Após abortamento de primeiro trimestre

Pode-se iniciar o uso de DALYNE imediatamente, sem necessidade de adotar medidas contraceptivas adicionais.

- Após parto ou abortamento no segundo trimestre

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

Para amamentação, veja “Gravidez e Lactação” no item “Advertências e precauções”.

Comprimidos esquecidos

Se houver transcorrido **menos de 12 horas** do horário habitual de ingestão, a proteção contraceptiva não será reduzida. A usuária deve tomar imediatamente o comprimido esquecido e continuar o restante da cartela no horário habitual.

Se houver transcorrido **mais de 12 horas**, a proteção contraceptiva pode estar reduzida neste ciclo. Nesse caso, deve-se ter em mente duas regras básicas: 1) a ingestão dos comprimidos nunca deve ser interrompida por mais de 7 dias; 2) são necessários 7 dias de ingestão contínua dos comprimidos para conseguir supressão adequada do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

Consequentemente, na prática diária, pode-se usar a seguinte orientação:

Esquecimento na 1ª semana

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

Esquecimento na 2ª semana

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

Esquecimento na 3ª semana

O risco de redução da eficácia é iminente pela proximidade do intervalo sem ingestão de comprimidos (pausa). No entanto, ainda se pode minimizar a redução da proteção contraceptiva ajustando o esquema de ingestão dos comprimidos. Se nos 7 dias anteriores ao primeiro comprimido esquecido a ingestão foi feita corretamente, a usuária poderá seguir qualquer uma das duas opções abaixo, sem precisar usar métodos contraceptivos adicionais.

Se não for este o caso, ela deve seguir a primeira opção e usar medidas contraceptivas adicionais durante os 7 dias seguintes.

1) Tomar o último comprimido esquecido imediatamente, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos e continuar tomando os comprimidos seguintes no horário habitual. A nova cartela deve ser iniciada assim que acabar a cartela atual, isto é, sem o intervalo de pausa habitual entre elas. É pouco provável que ocorra sangramento por privação até o final da segunda cartela, mas pode ocorrer gotejamento ou sangramento de escape durante os dias de ingestão dos comprimidos.

2) Suspender a ingestão dos comprimidos da cartela atual, fazer um intervalo de pausa de até 7 dias sem ingestão de comprimidos (incluindo os dias em que esqueceu de tomá-los) e, a seguir, iniciar uma nova cartela.

Se não ocorrer sangramento por privação no primeiro intervalo normal sem ingestão de comprimido (pausa), deve-se considerar a possibilidade de gravidez.

Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais

No caso de distúrbios gastrintestinais graves, a absorção pode não ser completa e medidas contraceptivas adicionais devem ser tomadas.

Se ocorrerem vômitos dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido, deve-se seguir o mesmo procedimento usado no item “Comprimidos esquecidos”. Se a usuária não quiser alterar seu esquema habitual de ingestão, deve retirar o(s) comprimido(s) adicional (is) de outra cartela.

Informações adicionais para populações especiais

- Crianças e adolescentes

DALYNE é indicado apenas para uso após a menarca. Não há dados que sugerem a necessidade de ajuste de dose.

- Pacientes idosas

Não aplicável. DALYNE não é indicado para uso após a menopausa.

- Pacientes com insuficiência hepática

DALYNE é contraindicado em mulheres com doença hepática grave. Veja item “Contraindicações” e “Características Farmacológicas”..

- Pacientes com insuficiência renal

DALYNE é contraindicado em mulheres com insuficiência renal grave ou com insuficiência renal aguda. Veja itens “Contraindicações” e “Características Farmacológicas”.

9. REAÇÕES ADVERSAS:

- Resumo do perfil de segurança:

As reações adversas relatadas mais frequentemente com DALYNE são náuseas e dor nas mamas. Estas reações ocorrem em mais de 6% das usuárias.

As reações adversas graves são tromboembolismo venoso e arterial.

- Resumo tabulado das reações adversas:

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

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

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

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

“Eventos tromboembólicos arteriais e venosos” resumem as seguintes entidades médicas: oclusão venosa periférica profunda, trombose e embolia/ oclusão vascular pulmonar, trombose, embolia e infarto/ infarto do miocárdio/ infarto cerebral/ e acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico.

Para os eventos tromboembólicos arteriais e venosos e enxaqueca veja itens “Contraindicações” e “Advertências e precauções”.

O termo MedDRA preferencial é usado para determinadas reações e seus sinônimos e condições relacionadas. As reações adversas foram baseadas na versão 12.1 do MedDRA.

Descrição das reações adversas selecionadas:

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

Tumores:

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

Outras condições:

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

Interações:

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE:

Não existe ainda experiência clínica de superdose com DALYNE. Não houve relatos efeitos sérios de superdose nos estudos pré-clínicos. Baseando-se na experiência geral com contraceptivos orais combinados, os sintomas que podem ocorrer nestes casos são: náuseas, vômitos e, em usuárias jovens, sangramentos vaginais discretos. Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Reg. MS: nº 1.3569.0642

Farm.Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF - SP nº 22.883

Registrado por: EMS SIGMA PHARMA LTDA

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay – Hortolândia/SP

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A

São Bernardo do Campo/ SP

SAC: 0800-191914

“Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho”

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2013	11/12/2013	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.
N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2014	20/11/2014	“DALYNE e outros medicamentos” Interações Medicamentosas Características Farmacológicas