

**NIKI**

**(drospirenona + etinilestradiol)**

**EMS SIGMA PHARMA LTDA.**

**comprimidos revestidos**

**3,00 mg + 0,020 mg**

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### NIKI

(drospirenona + etnilestradiol)

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

### Forma Farmacêutica e Apresentação

Embalagem contendo 24 ou 72 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO

#### Composição

Cada comprimido revestido contém:

drospirenona .....	3,00 mg
etnilestradiol.....	0,020 mg
excipiente q.s.p* .....	1 com rev

\* celulose microcristalina, crospovidona, lactose monoidratada, povidona, estearato de magnésio, hipromelose + macrogol, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro vermelho, álcool etílico e água purificada.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES:

Contraceptivo oral, com efeitos antimíneralocorticoide e antiandrogênico que beneficiam também as mulheres que apresentam retenção de líquido de origem hormonal e seus sintomas.

Tratamento de acne *vulgaris* moderada em mulheres que buscam adicionalmente proteção contraceptiva.

### 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 vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido ou diarreia intensa, bem como interações medicamentosas.

#### Estudos Clínicos para Contracepção

No estudo preliminar de eficácia contraceptiva de **NIKI** (3mg drospirenona/0,02 mg de etnilestradiol) de até um ano de duração, foram recrutadas 1.027 pacientes, entre 17 e 36 anos, e 11.480 ciclos de 28 dias de uso foram completados. Destas, 87,8% eram caucasianas, 4,6% hispânicas, 4,3% negras, 1,2% asiáticas e 2,1% outras. Mulheres com IMC (Índice de Massa Corporal) maior que 35 foram excluídas do estudo. A taxa de gestações (índice de Pearl) foi de 1,41% mulheres/ano de uso baseado em 12 gestações que ocorreram após o início do tratamento e dentro dos 14 dias após a última dose de **NIKI** em mulheres com 35 anos de idade ou menos durante os ciclos nos quais nenhuma outra forma de contracepção foi utilizada.

#### Estudos Clínicos para Acne

Em dois estudos multicêntricos, duplo-cego, randomizados, controlados com placebo, 889 pacientes com idade entre 14 e 45 anos, com acne moderada receberam **NIKI** ou placebo durante 6 ciclos de 28 dias. Os endpoints primários de eficácia foram a porcentagem de alteração das lesões inflamatórias, das lesões não-inflamatórias, do total de lesões e a porcentagem de pacientes com índice de regressão total ou quase total na avaliação global estabelecida pelo investigador (ISGA) no 15º dia do 6º ciclo, como apresentado na tabela a seguir:

	Estudo 1		Estudo 2	
	<b>drospirenona + etnilestradiol</b> N=228	Placebo N=230	<b>drospirenona + etnilestradiol</b> N=218	Placebo N=213
ISGA Porcentagem de Sucesso	35 (15%)	10 (4%)	46 (21%)	19 (9%)
Lesões Inflamatórias média basal média absoluta de redução (%)	33 15 (48%)	33 11 (32%)	32 16 (51%)	32 11 (34%)
Lesões não-inflamatórias media basal média absoluta de redução (%)	47 18 (39%)	47 10 (18%)	44 17 (42%)	44 11 (26%)
Total de Lesões média basal média absoluta de redução (%)	80 33 (42%)	80 21 (25%)	76 33 (46%)	76 22 (31%)

## 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

O efeito anticoncepcional dos contraceptivos orais combinados (COCs) baseia-se na interação de diversos fatores, sendo que os mais importantes são inibição da ovulação e alterações na secreção cervical.

Em um estudo de inibição da ovulação de 3 ciclos comparando **NIKI** com um COC contendo 3 mg de drospirenona / 0,020 mg de etnilestradiol em um regime convencional de 21 dias, o regime de 24 dias de **NIKI** foi associado a maior supressão do

desenvolvimento folicular. Após a introdução intencional de erros de dosagem durante o terceiro ciclo de tratamento, uma maior proporção de mulheres no regime de 21 dias apresentou atividade ovariana, incluindo ovulações de escape, em comparação com as mulheres que tomaram NIKI.

Um grande estudo 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 3 mg ao risco do uso de COCs contendo levonorgestrel relataram resultados que variam de sem diferença no risco a aumento de três vezes no risco.

Dois estudos pós-aprovação foram concluídos especificamente para etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3 mg. 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 etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3 mg, está 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 3 mg a usuárias de outros COCS, também confirmou incidência similar de TEV entre todas as coortes.

Além da ação contraceptiva, os COCs 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 benéficas: atividade antiminerálcoide, que pode prevenir o ganho de peso e outros sintomas causados pela retenção de líquido; contrapõe-se à retenção de sódio relacionada ao estrogênio, proporcionando tolerabilidade muito boa e efeitos positivos na síndrome pré-menstrual (SPM). Em combinação com o etinilestradiol, a drospirenona exibe um perfil lipídico favorável, caracterizado pelo aumento do HDL. A drospirenona exerce atividade antiandrogênica produzindo 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.

Em dois estudos multicentros, duplo-cego, randomizados, controlados com placebo sobre eficácia clínica e segurança de Yaz® como terapia para lesões acneicas em mulheres com acne vulgaris moderada, observaram-se efeitos antiacneicos clínica e estatisticamente significativos sobre todas as variáveis primárias de eficácia (lesão inflamatória, lesão não-inflamatória, contagem total de lesões, número e porcentagem de pacientes com índice de regressão total ou quase total na avaliação global estabelecida pelo investigador (Investigator's Stated Global Assessment - ISGA), bem como sobre a maioria das variáveis secundárias de eficácia.

A drospirenona é desprovida de qualquer atividade androgênica, estrogênica, glicocorticoide e antiglicocorticoide. Isto, em conjunto com suas propriedades antiminerálcoide 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) têm demonstrado diminuir a incidência de cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica, doença benigna da mama, e gravidez ectópica. Ainda não existe confirmação de que isto também se aplique aos contraceptivos orais combinados 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 35ng/ml, são alcançados cerca de 1 a 2 horas após a ingestão de dose única.

Sua biodisponibilidade está compreendida entre 76 e 85%. A ingestão de alimentos não influiu na biodisponibilidade da drospirenona quando comparada com a ingestão do fármaco com estômago vazio.

##### Distribuição

Após administração oral, os níveis séricos de drospirenona diminuem em duas fases que são caracterizadas por tempos de meia-vida de  $1,6 \pm 0,7$  horas e  $27,0 \pm 7,5$  horas, respectivamente. A drospirenona liga-se à albumina sérica e não à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) ou à globulina transportadora de corticosteróides (CBG). Somente 3 a 5% das concentrações séricas totais do fármaco estão presentes na forma de esteróides livres. O aumento da SHBG induzido pelo etinilestradiol não afeta a ligação da drospirenona às proteínas séricas. A média do volume aparente de distribuição da drospirenona é de 3,7 + ou - 1,2 l/kg.

##### Metabolismo

A drospirenona é extensivamente metabolizada após administração oral. No plasma, seus principais metabólitos são a forma ácida da drospirenona, formada pela abertura do anel de lactona, e o 4,5-diidro-drospirenona-3-sulfato, ambos formados sem a intervenção do sistema P450. A drospirenona é metabolizada em menor extensão pelo citocromo P450 3A4 e demonstrou capacidade, *in vitro*, de inibir esta enzima e o citocromo P450 1A1, citocromo P450 2C9 e o citocromo P450 2C19.

##### Eliminação

A taxa de depuração metabólica da drospirenona no soro é de 1,5 + ou - 0,2ml/min/kg. A drospirenona é excretada somente em pequenas quantidades na forma inalterada. Seus metabólitos são eliminados com as fezes e urina na proporção de aproximadamente 1,2 a 1,4. A meia-vida de eliminação dos metabólitos pela urina e fezes é de cerca de 40 horas.

##### Condições no estado de equilíbrio

Durante um ciclo de tratamento, a concentração sérica máxima da drospirenona no estado de equilíbrio de cerca de 60ng/ml é alcançada após aproximadamente 7 a 14 dias de uso. Como consequência da razão entre o tempo de meia-vida terminal e o intervalo de dose, os níveis séricos de drospirenona acumulam-se em um fator de aproximadamente 2 a 3. Acúmulos adicionais nos níveis de drospirenona foram observados entre os ciclos 1 e 6 e, posteriormente, não foram mais observados.

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

- Efeito na disfunção hepática: em mulheres com alteração hepática moderada, (Child-Pugh B) os perfis de tempo / concentração sérica média da drospirenona foram comparáveis aqueles em 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 (CL/f) 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 se traduziu 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 uma usuária à hipercalemia), não foi observado aumento nas concentrações séricas de potássio, acima do limite superior 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. Picos de concentração sérica de aproximadamente 33pg/ml são alcançados em 1 a 2 horas após administração oral única. A biodisponibilidade absoluta, como resultado da conjugação pré-sistêmica e metabolismo de primeira passagem, é de aproximadamente 60%. 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**

Os níveis séricos de etinilestradiol diminuem em duas fases; a fase de disposição terminal é caracterizada por um tempo de meia-vida de aproximadamente 24 horas. O etinilestradiol liga-se alta e inespecificamente à albumina sérica (aproximadamente 98,5%) e induz um aumento das concentrações séricas de SHBG. Foi determinado um volume aparente de distribuição de cerca de 5 l/kg.

##### **Metabolismo**

O etinilestradiol está sujeito a um significativo metabolismo de primeira passagem no intestino e no fígado. O etinilestradiol e seus metabólitos oxidativos são conjugados primariamente com glicuronídios ou sulfato. A taxa de depuração metabólica do etinilestradiol é de cerca de 5 ml/min/kg.

##### **Eliminação**

O etinilestradiol não é significativamente eliminado na forma inalterada. Os metabólitos do etinilestradiol são eliminados na urina e bila na razão de 4:6. O tempo de meia-vida de eliminação do metabólito é de aproximadamente um dia.

##### **Condições no estado de equilíbrio**

As condições no estado de equilíbrio são alcançadas durante a segunda metade de um ciclo de utilização e os níveis séricos de etinilestradiol acumulam-se por um fator de cerca de 1,4 a 2,1.

##### **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 esteróides 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 condições listadas abaixo. Se qualquer uma destas condições ocorrer pela primeira vez durante o uso de COCs, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

- \_ 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 prodromicos 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 mellitus 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 dependentes de esteróides 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.

## **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, acidentes vasculares cerebrais, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. 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 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 vermelhidão da pele da perna.

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

Um evento tromboembólico arterial pode incluir acidente vascular cerebral, oclusão vascular ou infarto do miocárdio (IM).

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

Sintomas de IM podem incluir: dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou estufamento no peito, braço ou abaixo do esterno; desconforto que se irradia para as costas, mandíbula, garganta, braços, estômago; saciedade, indigestão ou sensação de asfixia, sudorese, náuseas, vômitos ou tontura, fraqueza extrema, ansiedade ou dispneia, batimentos cardíacos rápidos ou irregulares.

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

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

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

- idade;
- obesidade (índice de massa corpórea superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>);
- 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 o item “Gravidez e lactação”).

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

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

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

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

## Tumores

O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção persistente por HPV (Papiloma Vírus Humano). Alguns estudos epidemiológicos indicaram que o uso de COCs por período prolongado pode contribuir para este risco aumentado, mas continua existindo a controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos fatores confundidores (viéses), 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 primeira 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 paciente ou podem ser fatais.

#### **Outras condições**

A capacidade de excretar potássio pode estar limitada em pacientes com insuficiência renal. Em um estudo clínico, a ingestão de drosipirenona 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, encontre-se no limite superior da normalidade e que adicionalmente estejam utilizando medicamentos poupadões 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 antiminerocorticóide da drosipirenona 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; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada com a otosclerose. Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema. Os distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso de COC, até que os marcadores da função hepática retornem aos valores normais. A recorrência de icterícia colestática que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação, ou durante o uso anterior de esteroides sexuais, requer a descontinuação do uso de COCs.

Embora os COCs possam exercer efeito sobre a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose, não há qualquer evidência da necessidade de alteração do regime terapêutico em usuárias de COCs de baixa dose (menor que 0,05mg de etinilestradiol) que sejam diabéticas.

Entretanto, deve-se manter cuidadosa vigilância enquanto estas pacientes estiverem utilizando COCs. O uso de COCs foi 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., um 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, 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 gastrointestinais (veja subitem “Procedimentos em caso de distúrbios gastrintestinais”) ou tratamento concomitante com outros medicamentos (veja itens “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”).

#### **Redução do controle de 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 modo de usar”, é pouco provável que esteja grávida. Porém, se o COC não tiver sido ingerido corretamente no ciclo em que houve ausência de sangramento por privação ou se não ocorrer sangramento por privação em dois ciclos consecutivos, deve-se excluir a possibilidade de gestação antes de continuar a utilização do COC.

#### **Gravidez e lactação**

**LIDY** é contraindicado durante a gravidez. Caso a paciente engravidie durante o uso de **LIDY**, 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 **LIDY** 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 esteróides contraceptivos e/ou de seus metabólitos podem ser excretadas com o leite materno.

#### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

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

**Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.**

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:**

Efeitos de outros produtos medicinais sobre drospirenona + etinilestradiol

As interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos induktores das enzimas microssomais o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais e pode produzir sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia do contraceptivo oral. Usuárias sob tratamento com qualquer uma dessas substâncias 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:**

Fenitoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e também possivelmente com oxcarbamazepina, 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 aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios ou progestógenos. Essas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos.

**Substâncias que diminuem a eficácia dos COCs (antibióticos e induktores enzimáticos)**

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

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

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

Efeitos dos contraceptivos sobre outros produtos medicinais:

COCs podem interferir no metabolismo de outros fármacos; consequentemente, as concentrações plasmáticas 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 estudos 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 3mg, 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 NIKI 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 estatisticamente 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.

**Alterações em exames laboratoriais**

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

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Manter à temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

**Características Organolépticas**

Comprimidos revestidos de cor rosa, circular e biconvexo.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8.POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Como usar NIKI**

#### **Uso oral**

Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos na ordem indicada na cartela, por 24 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 4 dias sem a ingestão de comprimidos, durante o qual deve ocorrer sangramento por privação hormonal (geralmente, 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 NIKI**

##### **- Quando nenhum outro contraceptivo hormonal foi utilizado no mês anterior ao uso de NIKI**

No caso da paciente 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 transdermico (contraceptivo) para NIKI**

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

##### **- Mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante ou sistema Intrauterino com liberação de progestógeno)**

Se a paciente estiver mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante ou sistema intra-uterino (SIU) com liberação de progestógeno), poderá iniciar o COC em qualquer dia no caso da minipílula, ou no dia da retirada do implante ou do SIU, ou no dia previsto para a próxima injeção. Nestes casos (uso anterior de minipílula, injeção, implante ou sistema intra-uterino com liberação de progestógeno), recomenda-se usar adicionalmente um método de barreira nos 7 primeiros dias de ingestão.

##### **- Após abortamento de primeiro trimestre**

Após abortamento de primeiro trimestre, pode-se iniciar o uso de NIKI imediatamente, sem necessidade de adotar medidas contraceptivas adicionais.

##### **- Após parto ou abortamento de segundo trimestre**

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

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

#### **Comprimidos esquecidos**

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** do horário habitual de ingestão, a proteção contraceptiva pode estar reduzida neste ciclo. Neste caso, deve-se ter em mente duas regras básicas: 1) a ingestão dos comprimidos nunca deve ser interrompida por mais de 4 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: se o esquecimento ocorreu entre o 1º e 7º dia, 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. Se o esquecimento ocorreu entre o 8º e 14º dia, 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. Se o esquecimento ocorreu entre o 15º e 24º dia, o risco de redução da eficácia é iminente pela proximidade do intervalo sem ingestão de comprimidos (pausa). No entanto, ainda se pode evitar 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 método contraceptivo adicional. Se não for este o caso, ela deve seguir a primeira opção e usar medida contraceptiva adicional 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.

2) Suspender a ingestão dos comprimidos da cartela atual, fazer um intervalo de pausa de até 4 dias sem ingestão de comprimidos (incluindo os dias em que esqueceu de tomá-los) e, a seguir, iniciar uma nova cartela.

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

#### **Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais**

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

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

#### **Informações adicionais para populações especiais**

- Crianças e adolescentes

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

- Pacientes idosas

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

- Pacientes com insuficiência hepática

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

- Pacientes com insuficiência renal

NIKI é contraindicado em mulheres com insuficiência renal grave ou com insuficiência renal aguda. Veja item “Contraindicações” e “Características farmacológicas”.

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

#### **9.REAÇÕES ADVERSAS**

Resumo do perfil de segurança:

As reações adversas relatadas mais frequentemente com drospirenona + etinilestradiol quando usado como contraceptivo oral ou no tratamento da *acne vulgaris* moderada em mulheres que buscam adicionalmente proteção contraceptiva são náuseas, dor nas mamas, sangramento uterino inesperado e sangramento não específico do trato genital. Estas reações ocorrem em 3% ou mais das usuárias.

As reações adversas mais graves são tromboembolismo venoso e arterial.

Resumo tabulado das reações adversas:

A frequência das reações adversas relatadas nos estudos clínicos com medicamentos contendo etinilestradiol 0,02 mg e drospirenona 3 mg ou etinilestradiol 0,02 mg, drospirenona 3 mg e levomefolato de cálcio 0,451 mg quando usados como contraceptivos orais e medicamentos contendo etinilestradiol 0,02 mg e drospirenona 3 mg no tratamento da *acne vulgaris* moderada em mulheres que buscam adicionalmente proteção contraceptiva (N=3.565) está resumida na tabela abaixo.

As reações adversas são apresentadas em ordem decrescentes de gravidade, de acordo com cada grupo de frequência. As frequências são definidas como comum ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ) e rara ( $\geq 1/10.000$  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 versão 12.1)	Comum	Incomum	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 representam 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 limitrofe a muito rara,  
- “Eventos tromboembólicos artérias e venosos” resumem as seguintes entidades médicas: oclusão venosa periférica profunda, trombose e embolia pulmonar vascular oclusiva, trombose, embolia e infarto do miocárdio, infarto cerebral e acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico.

Para os eventos tromboembólicos artérias e venosos e enxaqueca veja itens “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”.

Descrição das reações adversas selecionadas:

As reações adversas com baixa frequência ou com inicio tardio dos sintomas relatadas no grupo de usuárias de contraceptivo oral combinado estão listadas abaixo, veja também itens “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”

Tumores:

- A frequência de diagnóstico de câncer de mama é ligeiramente maior em usuárias de CO. Como o câncer de mama é raro em mulheres abaixo de 40 anos o aumento do risco é pequeno em relação ao risco geral de câncer de mama. A causalidade com uso de COC é desconhecida.
- \_ Tumores no fígado (benignos e malignos)

Outras condições:

- eritema nodoso;
- mulheres com hipertrigliceridemia (aumento do risco de pancreatite em usuárias de COCs);
- hipertensão;
- ocorrência ou piora de condições para as quais a associação com o uso de COC não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, Coreia de Sydenham, herpes gestacional, otosclerose – relacionado 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 do contraceptivo oral podem ser resultado de interações medicamentosas entre contraceptivos orais e outros fármacos (indutores enzimáticos), veja item “Interações medicamentosas”.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”**

#### **10.SUPERDOSE**

Não existe ainda experiência clínica de superdose com **NIKI**. Baseando-se na experiência geral com contraceptivos orais combinados, os sintomas que podem ocorrer nestes casos são: náuseas, vômitos e, em usuárias jovens, sangramento vaginal discreto. Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

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

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Reg. MS: nº 1.3569.0671

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 Chacara Assay – Hortolândia/SP

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

**Fabricado por: EMS S/A**

São Bernardo do Campo/ SP

**SAC – Atendimento ao Consumidor**

0800-191 222

[www.ems.com.br](http://www.ems.com.br)

“Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho”



**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/04/2015	NA	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula com o texto do medicamento de referência.	VP/VPS	Embalagem contendo 24 ou 72 comprimidos revestidos.
15/08/2014	0672993/14-2	10457) - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização conforme referência, disponibilizado no bulário eletrônico em 13/06/2014	VP/VPS	Embalagem contendo 24 ou 72 comprimidos revestidos.