

ELANI 28

drosipirenona + etinilestradiol

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 3 mg de drosipirenona e 0,03 mg de etinilestradiol. Embalagens contendo 1 cartela ou 3 cartelas com 28 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 3 mg de drosipirenona e 0,03 mg de etinilestradiol.

Excipientes: lactose, povidona, amido, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, corante vermelho de ponceau e corante amarelo crepúsculo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado à contracepção oral para uso contínuo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A contracepção oral é um dos métodos mais eficazes na prevenção da gravidez e, quando usada corretamente, apresenta eficácia superior a 99%, ou seja, a ocorrência de gravidez é menor que uma em cada 100 mulheres por ano de uso. O índice de falha durante o uso típico, incluindo mulheres que não seguiram corretamente as instruções de uso, é de cerca de 5,0% por ano. A chance de gravidez aumenta com o esquecimento de cada dose não tomada durante o ciclo menstrual.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Elani 28 é um contraceptivo oral monofásico que combina a drosipirenona com o etinilestradiol, disponibilizado em cartela contendo 28 comprimidos revestidos.

Este medicamento age pela supressão das gonadotropinas, inibindo a secreção do hormônio folículo-estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH). Embora o mecanismo primário desta ação seja a inibição da ovulação, outras alterações incluem mudanças no muco cervical (que tem sua viscosidade aumentada e dificulta a penetração do espermatozoide no útero) e endométrio, que não se desenvolve adequadamente para a implantação do ovo. Além da proteção contra a gravidez, os contraceptivos orais combinados (COCs) apresentam diversas propriedades positivas. O ciclo menstrual torna-se mais regular, a menstruação frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso, o que neste caso, pode reduzir a possibilidade de ocorrência de deficiência de ferro. Estudos epidemiológicos realizados com contraceptivos contendo doses de etinilestradiol de 0,05 mg demonstraram vários benefícios não contraceptivos como a diminuição da incidência de: cistos ovarianos, gravidez ectópica, fibroadenoma, doença fibrocística da mama, doença inflamatória pélvica e câncer do ovário e do endométrio. Pode ser que esses resultados também se verifiquem para os contraceptivos orais de baixa dose hormonal. A drosipirenona é um análogo da espironolactona com perfil farmacológico muito similar à progesterona natural, mas desprovida de ação androgênica, estrogênica, glicocorticoide e antiglicocorticoide. Sua potente ação progestacional combina-se à atividade antimineralocorticoide e antiandrogênica. A atividade antimineralocorticoide pode prevenir o ganho de peso e outros sintomas causados pela retenção de líquido; a atividade antiandrogênica produz efeito positivo sobre a pele, reduzindo as lesões de acne e de seborreia. Há evidências que demonstram que a formulação contraceptiva contendo drosipirenona utilizada em regime contínuo determina a melhora do bem-estar e da qualidade de vida das usuárias; e exerce efeitos favoráveis sobre os sintomas físicos, emocionais e comportamentais relacionados ao ciclo menstrual, como por exemplo, alteração do humor, cefaleia, dismenorreia, inchaço e sensibilidade mamária, quando comparada ao regime cíclico. Estudos realizados com a associação contraceptiva com drosipirenona em regime contínuo mostraram aumento da taxa de amenorreia com o prolongamento do uso e um alto grau de satisfação da usuárias associado a esse regime.

A drosipirenona é rápida e quase totalmente absorvida quando administrada por via oral. Os níveis séricos máximos do fármaco, de aproximadamente 37 ng/mL, são alcançados uma a duas 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. O etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. Os níveis séricos máximos de 54 a 100 pg/mL são alcançados em uma a duas horas. Durante a absorção e metabolismo de primeira passagem, o etinilestradiol é metabolizado extensivamente, resultando em uma biodisponibilidade oral média de aproximadamente 45%, com uma 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.

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

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. Conforme estudos *in vitro*, 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 foi observada interação direta. O etinilestradiol está sujeito à conjugação pré-sistêmica tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado; metabolizado primariamente por hidroxilação aromática, com formação de diversos metabólitos hidroxilados e metilados presentes nas formas livre e conjugada com glicuronídeos e sulfato. A taxa de depuração do etinilestradiol é de cerca de 2,3 a 7 mL/min/kg.

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 dia. Os níveis séricos de etinilestradiol diminuem em duas fases de disposição, caracterizadas por meias-vidas de cerca de uma hora e dez 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 40 (urina): 60 (bile).

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

Efeito do alimento: a velocidade de absorção de drospirenona e etinilestradiol após administração única de dois comprimidos de drospirenona + etinilestradiol na presença de alimentos, foi mais lenta com a redução da $C_{máx}$ plasmática em cerca de 40% para ambos os fármacos. A extensão de absorção da drospirenona, no entanto, permaneceu inalterada. Por outro lado, a extensão de absorção do etinilestradiol foi reduzida em cerca de 20% na presença de alimento.

Insuficiência renal: os níveis séricos da drospirenona no estado de equilíbrio, em mulheres com alteração renal leve foram comparáveis àquelas mulheres com função renal normal. Os níveis séricos da drospirenona foram em média 37% mais elevados em mulheres com alteração renal moderada 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.

Insuficiência hepática: em mulheres com alteração da função 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 $C_{máx}$. A diminuição observada na depuração da drospirenona em voluntárias com alteração hepática moderada, comparada às voluntárias normais, não foi traduzido 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 hipercalcemia) não foi observado aumento nas concentrações séricas de potássio acima do limite permitido da variação normal. Com base nos resultados desse estudo pode-se concluir que a associação etinilestradiol + drospirenona é bem tolerada em pacientes com alteração da função hepática leve ou moderada.

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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à drospirenona, ao etinilestradiol ou a qualquer componente de seu formulação.

Não deve ser usado na presença ou história de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos como trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, ou acidente vascular cerebral (AVC); presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (ataque isquêmico transitório, angina pectoris); história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais; diabetes mellitus com alterações vasculares; presença de um fator de risco grave ou múltiplos fatores de risco para a trombose arterial ou venosa, que também pode representar uma contraindicação (vide “Advertências e precauções”); presença ou história de pancreatite associada a hipertrigliceridemia grave; presença ou história de 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 esteroides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas); sangramento vaginal não diagnosticado; suspeita ou diagnóstico de gravidez.

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

Elani® 28 é contraindicado para uso com o regime combinado dos medicamentos para o vírus da hepatite C ritonavir/ombitasvir/veruprevir, com ou sem dasabuvir (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Este medicamento é contraindicado para uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Este medicamento é contraindicado durante a gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As pacientes devem ser advertidas de que este medicamento não protege contra infecção ao vírus HIV (AIDS) ou a outras doenças sexualmente transmissíveis.

O tabagismo aumenta o risco de sérios efeitos adversos cardiovasculares em uso concomitante com contraceptivos orais. O risco aumenta com a idade e com a quantidade de cigarros utilizada (15 ou mais cigarros/dia) e é bastante acentuado em mulheres acima de 35 anos de idade. Mulheres que usam contraceptivos orais devem ser seriamente advertidas a não fumarem.

Na ocorrência de qualquer uma das condições ou fatores de risco mencionados a seguir, deve ser avaliado o risco/benefício da utilização dos COCs individualmente para cada paciente e discutidos com ela antes do 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 ser orientada a contatar seu médico. Nesses casos, a continuação do uso do medicamento fica a critério médico.

Distúrbios circulatórios: estudos epidemiológicos sugerem associação entre a utilização COCs e aumento do risco de distúrbios tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, como infarto do miocárdio, AVC, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. A ocorrência destes eventos é rara. Durante o emprego de quaisquer COCs, pode ocorrer tromboembolismo venoso (TEV) manifestado através de trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar. O risco da ocorrência de tromboembolismo venoso é mais elevado durante o primeiro ano de uso em usuárias de primeira vez de COC. A incidência aproximada de TEV em usuárias de contraceptivos orais contendo estrogênio em baixa dose (menos que 50 mcg de etinilestradiol) é de até quatro por 10.000 usuárias ao ano. Em não usuárias de COCs, esta incidência é de 0,5-3 a cada 10.000 mulheres ao ano. A incidência de TEV associada à gestação é de seis por 10.000 gestantes ao ano. Em casos extremamente raros, foi observada ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos como, por exemplo, em veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas em usuárias de COCs. O risco de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de AVC, aumenta com os seguintes fatores: idade; tabagismo (com consumo elevado de cigarros e aumento da idade; e torna-se ainda maior em mulheres com idade superior a 35 anos); história familiar positiva de processos tromboembólicos; obesidade; dislipidemia, dislipoproteinemia; hipertensão; enxaqueca; valvopatia; fibrilação atrial; imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer intervenção cirúrgica em membros inferiores ou trauma extenso. Nestes casos, é aconselhável descontinuar o uso do COC (em caso de cirurgia programada, é aconselhável descontinuar o uso do COC com, pelo menos, quatro semanas de antecedência) e não reiniciá-lo até, pelo menos, duas semanas após restabelecimento. Se houver suspeita de predisposição hereditária, a paciente deve ser encaminhada a um especialista antes de decidir pelo uso de qualquer COC. Os fatores bioquímicos indicativos de 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). Deve ser considerado o aumento do risco de tromboembolismo no puerpério. Outras condições clínicas que também foram associadas aos eventos adversos circulatórios são: diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, doença de Crohn ou colite ulcerativa e anemia falciforme. Um aumento da frequência ou da intensidade de enxaquecas durante o uso de COCs pode ser motivo para a suspensão imediata do mesmo pela possibilidade deste quadro representar o início de um evento vascular cerebral.

Tumores: em alguns estudos epidemiológicos, foi relatado aumento do risco de câncer cervical em usuárias de COCs por período prolongado. No entanto, permanece controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos efeitos do comportamento sexual e a outros fatores, tais como o papilomavírus humano (HPV). Esses 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, esses tumores provocaram hemorragias intra-abdominais com risco de vida para a 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.

Outras condições: a capacidade de excretar potássio pode estar limitada em pacientes com insuficiência renal. O risco teórico de hipercalemia parece existir apenas nas pacientes com nível de potássio sérico superior ao limite da normalidade (anterior ao uso do COC) e naquelas que estiverem utilizando medicamentos poupadores de potássio. Mulheres com hipertrigliceridemia ou com história familiar, podem apresentar aumento no risco de desenvolvimento de pancreatite durante o uso de COC. Entretanto, no caso de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente

significativa, é aconselhável que o médico interrompa o uso do medicamento e trate a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do COC pode ser reiniciado, quando os níveis pressóricos normalizarem após 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. 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 colestatia 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 que sejam portadoras de diabetes. Entretanto, deve-se manter cuidadosa vigilância enquanto estas pacientes estiverem utilizando COCs. O uso de COCs tem sido associado à doença de Crohn e à 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”; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso de COCs. A avaliação médica periódica é igualmente importante porque as contraindicações ou fatores de risco podem aparecer pela primeira vez durante a utilização do COC. A frequência e a natureza destas avaliações devem basear-se nas condutas médicas estabelecidas e ser adaptadas a cada usuária, mas, em geral, devem incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdômen e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

Contraceção em regime contínuo: a supressão do sangramento durante a pausa contraceptiva, através do regime de contraceção contínua, além de representar uma alternativa para contorno dos eventos adversos recorrentes nesse período, apresenta indicação para condições clínicas específicas, como distúrbios hematológicos e endometriose, podendo ainda ser utilizado para evitar o sangramento inconveniente à paciente, quando desejável. Evidências científicas atuais indicam que os COCs usados em regime contínuo são eficazes e apresentam perfil de tolerabilidade comparável ao regime convencional. Admite-se que o intervalo livre de hormônios ou a ingestão contínua do contraceptivo hormonal promova maior supressão da atividade ovariana, aumentando a segurança contraceptiva em comparação à utilização convencional. Ensaios clínicos recentes com COCs em regime contínuo demonstraram bons resultados com a associação contraceptiva contendo drospirenona. Além da melhora dos sintomas (particularmente dismenorrea, sintomas pré-menstruais, mastalgia e alterações cutâneas), houve nítida superioridade do regime contínuo na modificação do padrão de sangramento (proporcional ao tempo de uso) e na satisfação da paciente, quando comparado ao regime com pausa. No regime contínuo foi observado aumento da taxa de amenorrea com o prolongamento do uso.

Como ocorre com os COCs em regime cíclico, podem surgir sangramentos irregulares (*spotting* ou sangramento de escape) com o uso em regime contínuo, principalmente durante os primeiros meses de uso, entretanto, uma característica comum nesse regime, é a capacidade em diminuir o fluxo, a duração e a frequência das menstruações. A avaliação de qualquer sangramento irregular somente será significativa após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos. Ao indicar Elani 28, a conveniência da supressão da menstruação deve ser avaliada em relação à inconveniência do sangramento de escape e/ou *spotting*. É possível que em algumas usuárias não ocorra o sangramento por privação durante o intervalo de pausa programada eventual. 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.

Uso em idosos: a eficácia e segurança foram estabelecidas para mulheres em idade fértil.

Uso pediátrico: a eficácia e segurança foram estabelecidas para mulheres em idade fértil. A eficácia e segurança esperadas são as mesmas para adolescentes pós-púberes abaixo de 16 anos e para usuárias com 16 anos ou mais; no entanto, este medicamento não é indicado antes da menarca.

Mulheres grávidas: Categoria de risco na gravidez: **X**

Elani 28 é contraindicado durante a gravidez. Caso a paciente engravide, deve-se descontinuar o seu uso. Entretanto, estudos epidemiológicos abrangentes não revelaram risco aumentado de malformações congênitas em crianças nascidas de pacientes 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 deste medicamento durante a gravidez são muito limitados para extrair conclusões sobre efeitos negativos dele na gravidez, saúde do feto ou do neonato. Ainda não existem dados epidemiológicos relevantes. Os COCs administrados no período pós-parto podem interferir com a lactação, uma vez que podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Portanto, não é recomendável, em geral, o uso de COCs até que a lactante tenha suspenso completamente a amamentação do seu filho. Pequenas quantidades dos componentes ativos dos contraceptivos e/ou de seus metabólitos podem ser excretados no leite materno.

Hepatite C

Durante os ensaios clínicos com o regime combinado dos medicamentos para o vírus da hepatite C ritonavir/ombitasvir/veruprevir, com ou sem dasabuvir, elevações da ALT para valores acima de 5 vezes o limite superior da normalidade foram significativamente mais frequentes em mulheres em uso de medicamentos que contêm etinilestradiol, como os Anticoncepcionais Hormonais Combinados Orais (AHCOS).

Deve-se realizar a troca dos anticoncepcionais contendo etinilestradiol por medicamentos contraceptivos apresentando apenas progestágeno ou métodos de contracepção não hormonais duas semanas antes de se iniciar terapia com o regime combinado dos medicamentos ritonavir/ombitasvir/veruprevir, com ou sem dasabuvir (veja itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Elani® 28 pode ser reiniciado aproximadamente duas semanas após o término do tratamento deste regime combinado de medicamentos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fármacos que reconhecidamente interagem com COCs incluem: indutores de enzimas hepáticas como rifampicina; fármacos antiepiléticos (DAEs), incluindo fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato e felbamato; fármacos que aumentam os parâmetros farmacocinéticos, incluindo atorvastatina (aumenta os valores da área sob a curva – ASC); antibacterianos/antifúngicos, incluindo ampicilina, tetraciclina e griseofulvina; modafinila; antirretrovirais (ritonavir); e possivelmente, a fenilbutazona.

As usuárias em tratamento com qualquer uma das substâncias acima relatadas devem ser orientadas a utilizar temporariamente um método contraceptivo adicional (de barreira ou outro método).

Enquanto a usuária estiver utilizando algum medicamento indutor das enzimas microsossomais, ela deve ser orientada a utilizar concomitantemente o método de barreira, bem como mantê-lo por 28 dias após sua descontinuação.

As usuárias tratadas com antibióticos devem utilizar concomitantemente um método de barreira durante o tratamento e por sete dias após o término da antibioticoterapia. Entretanto, no caso da rifampicina ou griseofulvina, o método de barreira deve ser mantido até 28 dias após o término do tratamento com os antibióticos.

Estudos com vários inibidores de protease anti-HIV em uso concomitante com COCs detectaram casos de alterações significativas na ASC média do estrogênio e progestagênio, que podem afetar a eficácia e segurança dos contraceptivos orais.

Estudos clínicos avaliaram o potencial de interação farmacológica da drospirenona, utilizando omeprazol e sinvastatina como substratos marcadores, e os resultados não indicaram inibição das isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4 por doses terapêuticas de drospirenona.

Pode ocorrer aumento do potássio sérico por interação da drospirenona com anti-inflamatórios não hormonais (ibuprofeno, naproxeno e outros); diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triantereno), suplementação dietética de potássio, inibidores da enzima conversora da angiotensina (enalapril, captopril, lisinopril e outros), antagonistas do receptor da angiotensina-II (candesartana, losartana, valsartana e outros) e heparina. No entanto, num estudo realizado para avaliação da interação da drospirenona (combinada com estradiol) com enalapril (inibidor da angiotensina), não foi observada nenhuma diferença clínica ou estaticamente significativa nas concentrações séricas de potássio entre os grupos compostos por pacientes pós-menopausadas com hipertensão leve. Foram relatadas concentrações aumentadas de ciclosporina, prednisolona e teofilina concomitante ao uso de contraceptivos orais. Concentrações plasmáticas reduzidas de acetaminofeno (paracetamol) e *clearance* aumentado de temaxepam, ácido salicílico, morfina e ácido clofíbrico foram observados quando estes fármacos foram administrados com contraceptivos orais.

Fármacos que reconhecidamente interagem com COCs incluem indutores de enzimas hepáticas como produtos fitoterápicos contendo *Hypericum perforatum* (erva-de-são-joão).

Alguns testes de função hepática e endócrina podem ser afetados pelos contraceptivos orais.

As seguintes alterações podem ocorrer: aumento de protrombina e de fatores VII, VIII e IX; aumento da TBG e redução da captação de T3 livre; alteração dos níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras); HDL-C e triglicérides aumentados; diminuição da tolerância à glicose; níveis de folatos séricos deprimidos.

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 antimineralocorticoide.

Durante os ensaios clínicos com o regime combinado dos medicamentos para o vírus da hepatite C ritonavir/ombitasvir/veruprevir, com ou sem dasabuvir, elevações da ALT para valores acima de 5 vezes o limite superior da normalidade foram significativamente mais frequentes em mulheres em uso de medicamentos que contêm etinilestradiol, como os Anticoncepcionais Hormonais Combinados Orais (AHCOS).

Deve-se realizar a troca dos anticoncepcionais contendo etinilestradiol por medicamentos contraceptivos apresentando apenas progestágeno ou métodos de contracepção não hormonais duas semanas antes de se iniciar terapia com o regime combinado dos medicamentos ritonavir/ombitasvir/veruprevir, com ou sem dasabuvir (veja itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Elani® 28 pode ser reiniciado aproximadamente duas semanas após o término do tratamento deste regime combinado de medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

Os comprimidos de Elani® 28 são redondos, revestidos, sem sulco e de cor rósea.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento consiste na administração de um comprimido diário com auxílio de um pouco de líquido, sempre no mesmo horário, de forma contínua, ficando o período de pausa programada eventual a critério do médico.

Para que a máxima eficácia contraceptiva seja atingida, Elani 28 deve ser tomado exatamente como indicado e os intervalos entre as tomadas não devem exceder 24 horas. A possibilidade de ovulação e concepção antes do início do tratamento deve ser considerada. Mulheres que não desejam engravidar após o término do tratamento devem ser advertidas a iniciar imediatamente com outro método contraceptivo.

Quando nenhum contraceptivo hormonal foi utilizado no mês anterior, o tratamento com Elani 28 deve ser iniciado no primeiro dia do sangramento menstrual (1º dia do ciclo natural). Este medicamento é eficaz a partir do primeiro dia de tratamento, se os comprimidos forem tomados conforme descrito anteriormente. Neste caso, não é necessário utilizar método contraceptivo adicional.

Na troca de outro contraceptivo oral para Elani 28, o início do tratamento deve ser feito de preferência no dia seguinte ao último comprimido ativo do contraceptivo oral combinado anterior ter sido ingerido ou, no máximo, no dia seguinte ao intervalo habitual sem comprimido ativo ou com comprimido inerte do contraceptivo oral combinado anterior.

Na troca de adesivo transdérmico ou anel vaginal para Elani 28, o início do tratamento deve ser feito de preferência no dia da retirada ou, no máximo, no dia previsto para a próxima aplicação. Certifique-se de não ultrapassar o período de 7 (sete) dias entre a retirada do adesivo ou anel e o primeiro comprimido de Elani 28. Neste caso, não é necessário utilizar método contraceptivo adicional.

Se a paciente estiver mudando de um método contraceptivo contendo somente progestagênio [minipílula, injetável, implante ou sistema intrauterino (SIU) com liberação de levonorgestrel], proceder como descrito a seguir. A minipílula pode ser interrompida em qualquer dia e deve-se iniciar Elani 28 no dia seguinte. No caso do implante ou do SIU, iniciar Elani 28 no dia da remoção. No caso de utilização de contraceptivo injetável, esperar o dia programado para a próxima injeção e iniciar a utilização de Elani 28. Em todas essas situações, recomenda-se usar um método de barreira durante os sete primeiros dias de administração dos comprimidos.

Pode ocorrer, em casos isolados, sangramento de escape e/ou *spotting*, principalmente durante o início da utilização deste medicamento que, geralmente, cessa espontaneamente. A paciente deve, entretanto, continuar o tratamento em caso de sangramento irregular. A frequência e a intensidade do sangramento, geralmente, melhoram após quatro a cinco meses de tomada dos comprimidos no regime contínuo. Caso o sangramento irregular persista tornando-se incômodo para a usuária, há evidências que a adoção da pausa de três dias é uma conduta efetiva para o seu controle. No caso de sangramento intenso ou persistente, faz-se necessário diagnóstico apropriado para excluir causas orgânicas.

Se a paciente esquecer de tomar um comprimido no horário habitual, mas o atraso for **menor que 12 horas**, a proteção contraceptiva não será reduzida. A usuária deve ingerir imediatamente o comprimido esquecido e continuar o restante da cartela no horário habitual.

Se houver transcorrido **mais de 12 horas**, a usuária deve ingerir imediatamente o comprimido esquecido, mesmo que signifique a ingestão de dois comprimidos num único dia. Os comprimidos restantes devem ser tomados no horário habitual. Neste caso, a proteção contraceptiva pode estar reduzida, devendo ser empregados adicionalmente método contraceptivo de barreira (por ex.: diafragma associado a um espermicida; ou preservativo masculino) por sete dias. Não devem ser utilizados os métodos de ritmo (tabelinha) e da temperatura.

Se a paciente esquecer de tomar dois comprimidos, deverá tomar dois comprimidos no mesmo dia em que se lembrar e mais dois comprimidos no dia seguinte. Os comprimidos seguintes devem ser tomados no horário habitual. Adicionalmente, a usuária deve utilizar método contraceptivo de barreira (por ex.: diafragma associado a um espermicida; ou preservativo masculino) por sete dias. Não devem ser utilizados os métodos de ritmo (tabelinha) e da temperatura.

Se a paciente esquecer de tomar três ou mais comprimidos, deverá continuar tomando um comprimido diário e não tomar os comprimidos esquecidos. Adicionalmente, a usuária deve utilizar método contraceptivo de barreira (por ex.: diafragma associado a um espermicida; ou preservativo masculino) por sete dias. Não devem ser utilizados os métodos de ritmo (tabelinha) e da temperatura.

Este medicamento pode ser administrado imediatamente após abortamento de primeiro trimestre, sem necessidade de adotar medidas contraceptivas adicionais. Após parto, em mulheres que não estejam amamentando, ou após abortamento de segundo trimestre, é recomendável iniciar o tratamento no período de três a quatro semanas após o procedimento. No caso de começar em período posterior, deve-se aconselhar o uso adicional de um método de barreira nos sete 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 de Elani 28 ou, então, aguardar a primeira menstruação. Devem ser observadas as advertências com relação ao uso de COCs durante a amamentação. Deve-se considerar que a administração de COCs no período imediatamente após o parto ou abortamento de segundo trimestre aumenta o risco de ocorrência de doenças tromboembólicas.

Se ocorrerem vômitos ou diarreia intensa após a ingestão de Elani 28, as substâncias ativas podem não ter sido absorvidas adequadamente. Se o vômito ocorrer no período de três a quatro horas após a ingestão do comprimido, seguir o mesmo procedimento indicado para o caso de esquecimento de um comprimido. Se a disfunção gastrointestinal for prolongada, deve-se considerar a mudança para outro método de contracepção.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum (≥ 1% e < 10%): cefaleia, distúrbios menstruais, mastalgia, dor abdominal, náusea, leucorreia, síndrome gripal, acne, monilíase vaginal, depressão, diarreia, astenia, dismenorreia, lombalgia, infecções, faringite, sangramento intermenstrual, enxaqueca, vômitos, tontura, nervosismo, vaginite, sinusite, cistite, bronquite, gastroenterite, reação alérgica, infecção do trato urinário, prurido, labilidade emocional, exantema, infecção do trato respiratório superior.

Reação incomum (≥ 0,1% e < 1%): retenção de líquido, hipertrofia mamária, erupção cutânea, diminuição da libido, urticária.

Reação rara (≥ 0,01% e < 0,1%): intolerância a lentes de contato; hipersensibilidade; diminuição do peso corporal; aumento da libido; secreção vaginal ou das mamas; eritema nodoso ou multiforme.

Os estrogênios exógenos podem intensificar os sintomas de angioedema em mulheres com angioedema hereditário.

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

10. SUPERDOSE

A superdose pode causar náuseas e vômitos e em algumas mulheres pode ocorrer sangramento vaginal.

Pode-se considerar que os procedimentos usuais de lavagem gástrica e os tratamentos de suporte sejam adequados para os casos de superdose.

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

MS nº: 1.0033.0124

Farm. Resp.: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada em 10/08/2018.

