

NIKI[®]
drospirenona + etinilestradiol
EMS SIGMA PHARMA LTDA
Comprimido revestido
3 mg + 0,02 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NIKI®

drospirenona + etinilestradiol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 3 mg de drospirenona + 0,02 mg de etinilestradiol. Embalagem contendo 24 ou 72 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

drospirenona.....3 mg
etinilestradiol.....0,02 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev

*amido, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Contraceptivo oral, com efeitos antimineralocorticoide 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 Contraceção

No estudo preliminar de eficácia contraceptiva de drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg 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 drospirenona + etinilestradiol 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 drospirenona + etinilestradiol 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	
	drospirenona + etinilestradiol N=228	Placebo N=230	drospirenona + etinilestradiol 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 média 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 drospirenona + etinilestradiol com um COC contendo 3 mg de drospirenona+0,020 mg de etinilestradiol em um regime convencional de 21 dias, o regime de 24 dias de drospirenona + etinilestradiol 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 drospirenona + etinilestradiol.

Estudos de segurança de pós-comercialização (PASS) demonstraram que a frequência de diagnóstico de TEV (Tromboembolismo Venoso) varia entre 7 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 por 10.000 mulheres por ano em 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.. Estudos epidemiológicos que compararam o risco de TEV associado ao uso de etinilestradiol/drospirenona ao risco do uso de COCs contendo levonorgestrel relataram resultados que variam de sem diferença no risco a aumento de três vezes no risco. A maioria dos estudos avaliaram drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,030 mg. 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 (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.

Em dois estudos multicêntricos, duplo-cego, randomizados, controlados com placebo sobre eficácia clínica e segurança de drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg 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 antimineralocorticoide 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 35 ng/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 influenciou 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 meias-vidas 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 corticosteroides (CBG). Somente 3 a 5% das concentrações séricas totais do fármaco estão presentes na forma de esteroides 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 $3,7 \pm 1,2$ 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-di-hidro-drospirenona-3-sulfato, formado pela redução e subsequente sulfatação. A drospirenona está também sujeita ao metabolismo oxidativo catalisado pelo CYP 3A4.

Eliminação

A taxa de depuração metabólica da drospirenona no soro é de $1,5 \pm 0,2$ mL/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 60 ng/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 CL_{Cr}, 50 a 80 mL/min), foram comparáveis aos níveis em mulheres com função renal normal (CL_{Cr}, > 80 mL/min). Os níveis séricos da drospirenona foram em média 37% mais elevados em mulheres com alteração renal moderada (CL_{Cr}, 30 a 50 mL/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 C_{máx}. 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 hipercalcemia), 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 33 pg/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 glicuronídeos 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 bile 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 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 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 prodrômicos de trombose (p. ex.: episódio isquêmico transitório, angina pectoris);
- um alto risco de trombose arterial ou venosa (vide “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;
- uso de medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações destes medicamentos (vide “Interações Medicamentosas”);
- 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.

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.

Não prescreva este medicamento para mulheres com histórico de tromboembolismo venoso associado à gravidez ou ao uso de estrogênios exógenos, ou mesmo de causa desconhecida.

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 usuária 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 usuária deve entrar em contato com seu médico. Nestes 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 COCs 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.

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 inexplicável de dispneia ou taquipneia; tosse de início abrupto que pode levar a 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; sensação de saciedade, indigestão ou 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 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 (vide “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. Nestes 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.

Fumar aumenta o risco deste medicamento causar problemas no coração e vasos sanguíneos.

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, vide “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 antifosfolípidios (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).

Em caso de suspeita ou confirmação de TEV ou ATE, o uso de COCs deve ser descontinuado. Em caso de início de terapia anticoagulante, método contraceptivo alternativo adequado deve ser iniciado, em função do efeito teratogênico das cumarinas anticoagulantes.

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 metanálise 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 que já utilizaram alguma vez os COCs tendem a ser clinicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs.

Foram relatados, 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 usuária. 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 usuárias com insuficiência renal. Em um estudo clínico, a ingestão de drospirenona não apresentou efeito sobre a concentração sérica de potássio em usuárias com insuficiência renal leve ou moderada. Pode existir risco teórico de hipercalemia apenas em usuárias 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 poupadores de potássio.

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COCs. Embora tenham sido relatados discretos aumentos da pressão arterial em muitas usuárias de COCs, os casos de relevância clínica são raros. O efeito antimineralocorticoide da drospirenona 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, durante o uso de COC, 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; porfíria; 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 0,05 mg de etinilestradiol) que sejam diabéticas. Entretanto, deve-se manter monitoramento cuidadoso enquanto estas usuárias 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.

Informe ao paciente que este medicamento não protege contra infecções sexualmente transmissíveis, recomendando o uso de preservativo sempre que for necessário.

Redução da eficácia

A eficácia dos COCs pode ser reduzida nos casos de esquecimento de tomada dos comprimidos (vide subitem “Comprimidos esquecidos”), distúrbios gastrintestinais (vide subitem “Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais”) ou tratamento concomitante com outros medicamentos (vide “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

Gravidez

NIKI® é contraindicada durante a gravidez. Caso a usuária engravide durante o uso de **NIKI®**, 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 COCs 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 **NIKI®** 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.

- Lactação

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 suspenso completamente a

amamentação do seu filho. Pequenas quantidades dos esteroides contraceptivos e/ou de seus metabólitos podem ser excretadas com o leite materno.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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, tireoidiana, 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 drospirenona 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 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.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos sobre NIKI®

As interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos indutores das enzimas microsomais 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.

A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias de tratamento.

Geralmente, a indução enzimática máxima é verificada dentro de poucas semanas. Após a interrupção da administração do medicamento, a indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas.

Usuárias sob tratamento com qualquer uma destas 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 usuária 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, 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 nucleosídeos da transcriptase reversa podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios ou progestógenos. Essas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos.

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

Inibidores potentes e moderados do CYP3A4 tais como antifúngicos azólicos (como por exemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, antibióticos macrolídeos (como por exemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem e suco de toranja (grapefruit) podem aumentar as concentrações plasmáticas de 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 CYP3A4, 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 do plasmado etinilestradiol de 1,4 a 1,6 vezes, respectivamente, quando administradas concomitantemente com um contraceptivo hormonal combinado contendo 0,035 mg de etinilestradiol.

Efeitos dos COCs sobre outros medicamentos:

COCs podem interferir no metabolismo de 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 fracamente moderadamente enzimas do citocromo P450, CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

Observou-se em estudos de interações in vivo, em voluntárias que utilizavam omeprazol, sinvastatina 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).

Interações farmacodinâmicas

A coadministração de medicamentos contendo etinilestradiol com medicamentos antivirais de ação direta, como ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações destes medicamentos, tem demonstrado aumento dos níveis de ALT maiores que 20 vezes o limite superior, considerado normal para mulheres saudáveis e mulheres infectadas por HCV (vide “Contraindicações”).

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 poupadores 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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 físicas e organolépticas:

Comprimido revestido 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 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 NIKI®**

Se a usuária 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 usuária 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 com liberação de progestógeno)

Se a usuária estiver mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante ou sistema intrauterino (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 intrauterino 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, vide “Gravidez e Lactação” no item “Advertências e Precauções”.

Comprimidos esquecidos

Se houver transcorrido **menos de 24 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 24 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 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:

- Dia 1-7

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.

- Dia 8-14

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.

- Dia 15-24

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 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.
- 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

Usuárias pediátricas

- Crianças e adolescentes

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

- Pacientes idosas

Não aplicável. **NIKI®** não é indicada para uso após a menopausa.

- Pacientes com insuficiência hepática

NIKI® é contraindicada em mulheres com doença hepática grave. Vide “Contraindicações” e “Características Farmacológicas”.

- Pacientes com insuficiência renal

NIKI® é contraindicada em mulheres com insuficiência renal grave ou com insuficiência renal aguda. Vide “Contraindicações” e “Características Farmacológicas”.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança:

As reações adversas relatadas mais frequentemente com **NIKI®** quando usado como contraceptivo oral ou no tratamento da acne vulgaris moderada em mulheres que buscam 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 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 $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) 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 (MedDRA 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 gastrointestinais	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 (em estudos clínicos são codificadas usando dicionário 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 pulmonar vascular oclusiva, trombose, embolia e infarto do miocárdio, infarto cerebral e acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico.

Para os eventos tromboembólicos arteriais e venosos e enxaqueca, vide “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”.

Descrição das reações adversas selecionadas:

As reações adversas com frequência muito baixa ou com início tardio dos sintomas relatadas no grupo de usuárias de contraceptivo oral combinado estão listadas abaixo, vide também “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 (benigno e maligno)

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, porfíria, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, Coreia 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 do contraceptivo oral podem ser resultado de interações medicamentosas entre contraceptivos orais e outros fármacos (indutores enzimáticos), vide “Interações Medicamentosas”.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe experiência clínica de superdose com NIKI®. Baseando-se na experiência geral com contraceptivos orais combinados, os sintomas que podem ocorrer no caso de superdose são: náuseas, vômitos e sangramento por privação, que pode ocorrer até em meninas antes da menarca, se elas ingerirem acidentalmente o medicamento. Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3569.0671

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA.**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

Indústria Brasileira

Produzido por: **EMS S/A.**

Brasília/DF

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC: 0800 019 19 14



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 02/12/2025.

bula-prof-725907-SIG-v4

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
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.
30/04/2015	0377199/15-7	(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.
24/10/2017	2138483/17-5	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	NA	NA	NA	NA	- Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Superdose	VP/ VPS	Embalagem contendo 24 ou 72 comprimidos revestidos.
08/04/2019	0314157/19-8	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	08/03/2019	0212451/19-3	Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	08/03/2019	III – Dizeres Legais	VP/ VPS	Cartucho com 1 blíster-calendário de 24 comprimidos revestidos ativos e 4 comprimidos revestidos inativos.
06/05/2021	1744021/21-1	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Cartucho com 1 blíster-calendário de 24 comprimidos revestidos ativos e 4 comprimidos revestidos inativos.
28/09/2021	3831135/21-5	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/ VPS	Cartucho com 1 blíster-calendário de 24 comprimidos revestidos ativos e 4

		bula – RDC60/12					3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III. DIZERES LEGAIS		comprimidos revestidos inativos.
31/08/2023	0927242/23-1	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	-	-	Padronizações internas 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Padronizações internas 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/ VPS	Comprimido revestido de 3 mg + 0,02 mg. Embalagem contendo 24 ou 72 unidades.
26/12/2024	1760633/24-1	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	-	-	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 10. SUPERDOSE	VP/ VPS	Comprimido revestido de 3 mg + 0,02 mg. Embalagem contendo 24 ou 72 unidades.
06/06/2025	0766428/25-7	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR	VP	Comprimido revestido de 3 mg + 0,02 mg. Embalagem contendo 24 ou 72 unidades.

							QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS 5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7 - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III - DIZERES LEGAIS	VPS	
02/02/2026	0106473/26-3	10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	23/12/2023	1466498/23-4	10994 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas	07/04/2025	COMPOSIÇÃO 4- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5- CONTRAINDICAÇÕES	VP VPS	Comprimido revestido de 3 mg + 0,02 mg. Embalagem contendo 24 ou 72 unidades.
-	-	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	--		3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções	VP VPS	Comprimido revestido de 3 mg + 0,02 mg. Embalagem contendo 24 ou 72 unidades.

NIKI[®] 24 + 4
drospirenona + etinilestradiol
EMS SIGMA PHARMA LTDA
Comprimido revestido
3 mg + 0,02 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NIKI® 24 + 4

drospirenona + etinilestradiol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÃO

Cartucho contendo 1 blíster-calendário de 24 comprimidos revestidos ativos e 4 comprimidos revestidos inativos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido rosa (ativo) contém:

drospirenona.....3 mg
etinilestradiol.....0,02 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev
*amido, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido branco (inativo) contém:

excipiente: celulose microcristalina, crospovidona, lactose monoidratada, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e talco.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Contraceptivo oral, com efeitos antimineralocorticoide 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 Contraceção

No estudo preliminar de eficácia contraceptiva de drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg 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 drospirenona + etinilestradiol 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 drospirenona + etinilestradiol 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	
	drospirenona + etinilestradiol N=228	Placebo N=230	drospirenona + etinilestradiol 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 média 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 drospirenona + etinilestradiol com um COC contendo 3 mg de drospirenona+0,020 mg de etinilestradiol em um regime convencional de 21 dias, o regime de 24 dias de drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,020 mg 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 drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,020 mg.

Estudos de segurança de pós-comercialização (PASS) demonstraram que a frequência de diagnóstico de TEV (Tromboembolismo Venoso) varia entre 7 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 por 10.000 mulheres por ano em 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. 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. A maioria dos estudos avaliaram drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,030 mg.

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.

Em dois estudos multicêntricos, duplo-cego, randomizados, controlados com placebo sobre eficácia clínica e segurança de drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,020 mg 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 antimineralocorticoide 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 35 ng/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 influenciou 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 meias-vidas 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 corticosteroides (CBG). Somente 3 a 5% das concentrações séricas totais do fármaco estão presentes na forma de esteroides 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 $3,7 \pm 1,2$ 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-di-hidro-drospirenona-3-sulfato, formado pela redução e subsequente sulfatação. A drospirenona está também sujeita ao metabolismo oxidativo catalisado pelo CYP 3A4.

Eliminação

A taxa de depuração metabólica da drospirenona no soro é de $1,5 \pm 0,2$ mL/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 60 ng/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 CL_{Cr} , 50 a 80 mL/min), foram comparáveis aos níveis em mulheres com função renal normal (CL_{Cr} , > 80 mL/min). Os níveis séricos da drospirenona foram em média 37% mais elevados em mulheres com alteração renal moderada (CL_{Cr} , 30 a 50 mL/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 àqueles em mulheres com função hepática normal, durante as fases de absorção/distribuição, com valores similares de $C_{máx}$. 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 hipercalcemia), 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 33 pg/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 glicuronídeos 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 bile 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 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 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 prodrômicos de trombose (p. ex.: episódio isquêmico transitório, angina pectoris);
- um alto risco de trombose arterial ou venosa (vide “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;
- uso de medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações destes medicamentos (vide “Interações Medicamentosas”);
- presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- diagnóstico ou suspeita de neoplasias 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.

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.

Não prescreva este medicamento para mulheres com histórico de tromboembolismo venoso associado à gravidez ou ao uso de estrogênios exógenos, ou mesmo de causa desconhecida

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 usuária 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 usuária deve entrar em contato com seu médico. Nestes 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 COCs 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.

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 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; sensação de saciedade, indigestão ou 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 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 (vide “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. Nestes 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.

Fumar aumenta o risco deste medicamento causar problemas no coração e vasos sanguíneos.

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, vide “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 antifosfolípidios (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).

Em caso de suspeita ou confirmação de TEV ou ATE, o uso de COCs deve ser descontinuado. Em caso de início de terapia anticoagulante, método contraceptivo alternativo adequado deve ser iniciado, em função do efeito teratogênico das cumarinas anticoagulantes.

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 metanálise 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 que já utilizaram alguma vez os 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 usuária. 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 usuárias com insuficiência renal. Em um estudo clínico, a ingestão de drospirenona não apresentou efeito sobre a concentração sérica de potássio em usuárias com insuficiência renal leve ou moderada. Pode existir risco teórico de hipercalemia apenas em usuárias 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 poupadores de potássio.

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COCs. Embora tenham sido relatados discretos aumentos da pressão arterial em muitas usuárias de COCs, os casos de relevância clínica são raros. O efeito antimineralocorticoide da drospirenona 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, durante o uso de COC, 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; porfíria; 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 0,05 mg de etinilestradiol) que sejam diabéticas.

Entretanto, deve-se manter monitoramento cuidadoso enquanto estas usuárias 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.

Informe ao paciente que este medicamento não protege contra infecções sexualmente transmissíveis, recomendando o uso de preservativo sempre que for necessário.

Redução da eficácia

A eficácia dos COCs pode ser reduzida nos casos de esquecimento de tomada dos comprimidos ativos rosa (contendo hormônio) (vide subitem “Comprimidos esquecidos”), distúrbios gastrintestinais (vide subitem “Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais”) durante a ingestão de comprimidos ativos rosa (contendo hormônio) ou tratamento concomitante com outros medicamentos (vide “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 período 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 a ingestão dos comprimidos brancos (inativos). Se a usuária ingeriu os comprimidos segundo as instruções descritas em “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

NIKI® é contraindicada durante a gravidez. Caso a usuária engravide durante o uso de **NIKI®**, 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 **NIKI®** 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.

Lactação

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 suspenso completamente a amamentação do seu filho. Pequenas quantidades dos esteroides contraceptivos e/ou de seus metabólitos podem ser excretadas com o leite materno.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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, tireoidiana, 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 drospirenona 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 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.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Comprimido revestido na cor rosa (ativo) –

Atenção: contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho..

Comprimido revestido na cor branca (inativo) –

Atenção: contém o corante dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos sobre NIKI®

As interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos indutores das enzimas microsomais 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.

A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias de tratamento. Geralmente, a indução enzimática máxima é observada dentro de poucas semanas. Após a interrupção da administração do medicamento a indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas.

Usuárias sob tratamento com qualquer uma destas 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 dos comprimidos ativos (contendo hormônio) do COC, a usuária deverá iniciar a cartela seguinte descartando os comprimidos inativos (sem hormônio).

Substâncias que aumentam a depuração dos COCs (eficácia dos COCs diminuída por indução enzimática), por exemplo: fenitoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e também, possivelmente, 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 nucleosídeos da transcriptase reversa podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios ou 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, antibióticos 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 um aumento na concentração do plasma do etinilestradiol de 1,4-1,6 vezes, respectivamente, quando tomado concomitantemente com um contraceptivo hormonal combinado contendo 0,035 mg de etinilestradiol.

Efeitos dos COCs sobre outros medicamentos:

COCs podem interferir no metabolismo de 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 ou moderadamente enzimas do citocromo P450, CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

Observou-se em estudos de interações in vivo, em voluntárias que utilizavam omeprazol, sinvastatina 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).

Interações farmacodinâmicas

A coadministração de medicamentos contendo etinilestradiol com medicamentos antivirais de ação direta, como ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações destes medicamentos, tem demonstrado aumento dos níveis de ALT maiores que 20 vezes o limite superior, considerado normal para mulheres saudáveis e mulheres infectadas por HCV (vide “Contraindicações”).

Outras Interações

Potássio sérico:

Existe um potencial teórico para aumento no potássio sérico em usuárias de **NIKI®** que estejam tomando os comprimidos ativos (contendo hormônio) com outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos de potássio. Tais medicamentos incluem antagonistas do receptor de angiotensina II, diuréticos poupadores 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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 físicas e organolépticas:

Comprimido revestido de cor rosa (ativos); Comprimido revestido de cor branca (inativos), 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 28 dias consecutivos, mantendo-se aproximadamente o mesmo horário e, se necessário, com pequena quantidade de líquido. Cada nova cartela é iniciada no dia seguinte após a ingestão do último comprimido da cartela anterior. Em geral, o sangramento por privação hormonal deve ocorrer em 2-3 dias após o início da ingestão dos comprimidos brancos (inativos). 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 usuária não ter utilizado contraceptivo hormonal no mês anterior, a ingestão de comprimido rosa ativo (contendo hormônio) 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 NIKI®**

Se a paciente estiver mudando de um outro COC, deve começar preferencialmente no dia posterior à ingestão do último comprimido ativo 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 usuária 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 com liberação de progestógeno)

Se a paciente estiver mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante ou sistema intrauterino (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 intrauterino 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, vide “Gravidez e Lactação” em “Advertências e Precauções”.

Comprimidos esquecidos

Comprimidos inativos (sem hormônio) esquecidos podem ser desconsiderados. Todavia, estes comprimidos devem ser descartados a fim de evitar que a fase de ingestão de comprimidos inativos seja prolongada equivocadamente. As recomendações a seguir referem-se somente a comprimidos ativos (contendo hormônio) esquecidos:

Se houver transcorrido menos de 24 horas do horário habitual de ingestão do comprimido contendo hormônio, 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 24 horas do horário habitual de ingestão do comprimido contendo hormônio, a proteção contraceptiva pode estar reduzida neste ciclo. Neste caso, deve-se ter em mente duas regras básicas:

- 1) a ingestão dos comprimidos rosa (ativos) nunca deve ser interrompida por mais de 7 dias (observar que o intervalo recomendado de comprimidos inativos (sem hormônio) é de 4 dias;
- 2) são necessários 7 dias de ingestão contínua dos comprimidos rosa (ativos) para conseguir supressão adequada do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Consequentemente, na prática diária, pode-se usar a seguinte orientação:

- Dia 1-7

Se o esquecimento ocorreu entre o 1º e 7º dia, a usuária deve ingerir imediatamente o último comprimido rosa (ativo) 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 rosa ativos forem esquecidos e mais perto estiver do período de ingestão dos comprimidos brancos (inativos), maior será o risco de gravidez.

- Dia 8-14

Se o esquecimento ocorreu entre o 8º e 14º dia, a usuária deve tomar imediatamente o último comprimido rosa (ativo) 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 rosa (ativo) 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 rosa (ativo) tiver sido esquecido, deve-se aconselhar a adoção de precauções adicionais por 7 dias.

- Dia 15-24

Se o esquecimento ocorreu entre o 15º e 24º dia, o risco de redução da eficácia é iminente pela proximidade do período de ingestão dos comprimidos brancos (inativos). 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 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 rosa (ativo) esquecido imediatamente, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos e continuar tomando os comprimidos seguintes no horário habitual, até o

término dos comprimidos rosa (ativos), descartando os 4 comprimidos brancos (inativos). A nova cartela deve ser iniciada assim que acabar a ingestão dos comprimidos rosa (ativos). É pouco provável que ocorra sangramento por privação até o final da tomada dos comprimidos rosa (ativos) da segunda cartela, mas pode ocorrer gotejamento ou sangramento de escape.

- 2) Suspender a ingestão dos comprimidos da cartela atual, fazer um intervalo de até 4 dias de pausa 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 durante a ingestão dos comprimidos brancos (inativos), deve-se considerar a possibilidade de gravidez.

Procedimento em caso de distúrbios gastrointestinais

No caso de distúrbios gastrintestinais graves, após a ingestão de um comprimido rosa (ativo), 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 rosa (ativo), 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

-Usuárias pediátricas

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

- Pacientes idosas

Não aplicável. NIKI® não é indicada para uso após a menopausa.

- Pacientes com insuficiência hepática

NIKI® é contraindicada em mulheres com doença hepática grave. Vide “Contraindicações” e “Características Farmacológicas”.

- Pacientes com insuficiência renal

NIKI® é contraindicada em mulheres com insuficiência renal grave ou com insuficiência renal aguda. Vide “Contraindicações” e “Características Farmacológicas”.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança:

As reações adversas relatadas mais frequentemente com NIKI® quando usado como contraceptivo oral ou no tratamento da acne vulgaris moderada em mulheres que buscam 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 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 decrescente de gravidade, de acordo com cada grupo de frequência. As frequências são definidas como comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) 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, e estão descritas na coluna frequência desconhecida:

Classificação por sistema corpóreo (MedDRA 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 o termo MedDRA (em estudos clínicos são codificadas usando dicionário MedDRA) (versão 12.1). Diferentes termos MedDRA 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 limítrofe a muito rara.

- “Eventos tromboembólicos arteriais 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 eventos tromboembólicos arteriais e venosos e enxaqueca, vide “4. Contraindicações” e “5. Advertências e Precauções”.

Descrição das reações adversas selecionadas:

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

Tumores:

- A frequência de diagnósticos 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 (benigno e maligno)

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, porfíria, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, Coreia 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 à 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), vide “Interações Medicamentosas”.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 no caso de superdose de comprimidos ativos são: náuseas, vômitos e sangramento por privação, que pode ocorrer até em meninas antes da menarca, se elas ingerirem acidentalmente o medicamento. Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3569.0671

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA.**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

Indústria Brasileira

Comprimido revestido rosa (ativo):

Produzido por: **EMS S/A.**

Brasília/DF

Comprimido revestido branco (inativo):

Produzido por: **EMS S/A.**

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC: 0800 019 19 14

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 02/12/2025.



bula-prof-725907-SIG-v4

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
24/10/2017	2138483/17-5	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	NA	NA	NA	NA	Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Superdose	VP/ VPS	Cartucho com 1 blister-calendário de 24 comprimidos revestidos ativos e 4 comprimidos revestidos inativos.
08/04/2019	0314157/19-8	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	08/03/2019	0212451/19-3	Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	08/03/2019	III – Dizeres Legais	VP/ VPS	Cartucho com 1 blister-calendário de 24 comprimidos revestidos ativos e 4 comprimidos revestidos inativos.
06/05/2021	1744021/21-1	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	Cartucho com 1 blister-calendário de 24 comprimidos revestidos ativos e 4 comprimidos revestidos inativos.
28/09/2021	3831135/21-5	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III. DIZERES LEGAIS	VP/ VPS	Cartucho com 1 blister-calendário de 24 comprimidos revestidos ativos e 4 comprimidos revestidos inativos.

31/08/2023	0927242/23-1	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	-	-	Padronizações internas	VP/ VPS	Cartucho contendo 1 blister-calendário de 24 comprimidos revestidos ativos e 4 comprimidos revestidos inativos.
26/12/2024	1760633/24-1	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	-	-	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/ VPS	Cartucho contendo 1 blister-calendário de 24 comprimidos revestidos ativos e 4 comprimidos revestidos inativos.
06/06/2025	0766428/25-7	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS 5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7 - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Cartucho contendo 1 blister-calendário de 24 comprimidos revestidos ativos e 4 comprimidos revestidos inativos.

02/02/2026	0106473/26-3	10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	23/12/2023	1466498/23-4	10994 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas	07/04/2025	COMPOSIÇÃO 4- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5- CONTRAINDICAÇÕES	VP VPS	Cartucho contendo 1 blíster- calendário de 24 comprimidos revestidos ativos e 4 comprimidos revestidos inativos..
-	-	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	--		3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções	VP VPS	Cartucho contendo 1 blíster- calendário de 24 comprimidos revestidos ativos e 4 comprimidos revestidos inativos.

NIKI[®] Conect
drospirenona + etinilestradiol

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido revestido

3 mg + 0,02 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NIKI® Conect

drospirenona + etinilestradiol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 3 mg de drospirenona + 0,02 mg de etinilestradiol. Embalagem contendo 1, 2, 3 ou 4 cartelas com 30 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

drospirenona.....	3 mg
etinilestradiol.....	0,02 mg
excipiente* q.s.p.....	1 com rev

*amido, croscarmellose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Contraceptivo oral, com efeitos antimineralocorticoide 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 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 ano¹. O índice de falha pode aumentar quando há esquecimento de tomada dos comprimidos ou quando estes são tomados incorretamente¹, 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

A eficácia contraceptiva e a segurança de drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg com um regime estendido flexível foram avaliadas em dois estudos multicêntricos abertos para avaliar o registro de drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 com um regime estendido flexível. A confiabilidade contraceptiva foi analisada utilizando-se dois métodos diferentes, o índice de Pearl (PI) e a análise na tabela de vida.

O primeiro estudo pivotal A40196 foi um estudo randomizado, grupo paralelo para avaliar o padrão de sangramento, eficácia contraceptiva e segurança do regime estendido flexível de drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg, em 1.067 mulheres entre 18 e 35 anos de idade. Este estudo foi conduzido na Europa e no Canadá. As mulheres do grupo do regime estendido flexível de drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg (grupo A) foram orientadas a agendar seus períodos de sangramento por privação entre os dias 25 e 120 do ciclo na ocorrência de sangramentos intracíclicos. O regime de dose do grupo de regime estendido fixo de drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg (grupo B) consistiu de 120 dias de ingestão sem interrupção, independente da ocorrência (não intencional) de episódios de sangramento. O grupo C de drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg ingeriu 24 dias de comprimidos ativos seguidos por 4 comprimidos placebo. Esse foi um estudo de dois anos. O primeiro ano com o compromisso da randomização dos grupos paralelos e o segundo foi um período de extensão no qual todas as pacientes que continuaram, receberam drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg em regime estendido flexível. O índice de Pearl (PI) foi calculado no grupo A de drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg com um regime estendido flexível em ambos os anos, totalizando 1.268 mulheres/ano de exposição. O índice de Pearl não ajustado foi 0,63 com um intervalo de confiança 95% de 1,24, baseado em 8 gestações. O índice de Pearl ajustado foi 0,59 com um intervalo de confiança 95% de 1,22. A probabilidade de gravidez foi calculada usando estimativa por Kaplan Meier. A estimativa por Kaplan Meier após um ano de tratamento com drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg em regime estendido flexível foi 1,4%, a probabilidade de proteção contraceptiva foi 98,58% com um intervalo de confiança 95% de (0,9709; 0,9931)².

O segundo estudo pivotal (A48294) foi um estudo de 3 braços, controlado que avaliou a eficácia e a segurança da posologia do regime estendido flexível de drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg em 1.864 mulheres com idades entre 18 e 45 anos. O estudo foi conduzido nos Estados Unidos. O grupo de drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg em regime estendido fixo (Grupo B) no estudo A40196 foi substituído pelo

grupo de estudo de posologia de drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg em regime estendido “parar/recomeçar”. Este regime de posologia (parar/recomeçar) é similar à posologia do drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg regime estendido flexível (Grupo A) exceto pelas mulheres terem permissão de programar seus sangramentos por privação a qualquer momento entre os dias 25 e 120 do ciclo de tomada independente da ocorrência do sangramento intracíclico. O Índice de Pearl não ajustado (PIu) para o drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg regime estendido flexível foi estimado como 1,65, com intervalo de confiança 95% de 2,64, baseado em 17 gestações e na exposição de 1.032 mulheres por ano. O Índice de Pearl não ajustado (PIu) para os dois regimes flexíveis estendidos do estudo A48294 reunidos resultou em um PIu estimado de 1,92 com um intervalo de confiança 95% de 2,98, baseado em 23 gestações e na exposição de 1195 mulheres por ano, considerando a exposição para ambos como sendo, 14 dias após a última dose do medicamento em estudo e 4 dias após a última data do medicamento em estudo³.

A probabilidade de gravidez foi calculada utilizando o método de estimativa Kaplan Meier, a estimativa da taxa cumulativa de falha foi de 1,63% (95% IC: 1,01, 2,61), indicando uma probabilidade de proteção contraceptiva de 98,4%. Para as populações agrupadas com o drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg regime estendido flexível/regime estendido “parar/recomeçar”, foi de 1,83% (95% IC: 1,21, 2,75), e a probabilidade de proteção 98,2%³.

O cálculo do índice de Pearl ajustado (PIa) baseou-se em gestações que não puderam ser atribuídas a falhas da usuária (identificadas como falhas de método). Além disso, o cálculo do índice de Pearl ajustado (PIa) baseou-se em ciclos de tratamento compatíveis, isto é, apenas nos indivíduos sem grandes desvios do protocolo. O PIa para o tratamento com drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg regime estendido flexível de drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg foi de 5,36 (intervalo de confiança 95% [2,93; 8,99]), baseado em 14 gestações e em uma exposição de 261 mulheres por ano, considerando a exposição para ambos como sendo 14 dias após a última dose do medicamento em estudo e 4 dias após a última data do medicamento em estudo³.

Um estudo multicêntrico aberto, randomizado, paralelo comparando drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg em regime estendido flexível com drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg regime convencional cíclico 24/4, demonstrou que o regime flexível, quando usado para alcançar o máximo de intervalo sem sangramento, foi capaz de reduzir o número total de dias de sangramento menstrual por ano de uma média de 66 dias (drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg regime convencional cíclico 24/4), para uma média de 41 dias (drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg regime estendido flexível)².

Um estudo multicêntrico aberto, randomizado, paralelo comparando drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg em regime estendido flexível com drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg regime convencional cíclico 24/4, demonstrou que mulheres que utilizam regime flexível para programar ativamente seus períodos sem sangramento menstrual durante a fase flexível de ingestão puderam reduzir o número total de dias de sangramento por ano de uma média de 52 dias (drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg regime convencional cíclico 24/4), para uma média de 40 dias³.

Em um estudo de inibição da ovulação de 3 ciclos comparando drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg em regime convencional cíclico de 24 dias com um COC contendo drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg em um regime convencional de 21 dias, o regime de 24 dias de drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg 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 o regime drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg de 24 dias⁴.

Um grande estudo coorte, prospectivo, comparativo, não intervencional americano em usuárias de COC, identificou Índice de Pearl de uso típico para drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg em regime convencional cíclico de 24/4 que foi estatisticamente e significativamente menor quando comparado ao índice de Pearl de todos os outros COCs neste estudo. Estes resultados indicam que o medicamento em regime convencional cíclico de 24/4 tem maior eficácia contraceptiva sob condições médicas de rotina, comparado a outros COCs⁵.

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.

Além da ação contraceptiva, a drospirenona apresenta outras propriedades benéficas: atividade antimineralocorticoide⁶⁻¹¹, que pode prevenir o ganho de peso e outros sintomas causados pela retenção de líquido¹¹⁻¹³, contrapõe-se à retenção de sódio relacionada ao estrogênio^{10,11}, proporcionando tolerabilidade muito boa^{11,13} e efeitos positivos na síndrome pré-menstrual (SPM)¹³. Em combinação com o etinilestradiol, a drospirenona exibe um perfil lipídico favorável caracterizado pelo aumento do HDL^{11,13}. A drospirenona exerce atividade antiandrogênica^{6,7,14} produzindo efeito positivo sobre a pele, reduzindo as lesões acneicas e a produção sebácea¹⁵. Além disso, a drospirenona não se contrapõe ao aumento das globulinas de ligação aos hormônios sexuais (SHBG)¹⁶⁻¹⁸ 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 antimineralocorticoide 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 (0,05mg 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 baixa¹⁴.

- 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 drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg 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 seguir²²⁻²⁸:

	Estudo 1		Estudo 2	
	drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg N = 228	Placebo N = 230	drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg 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 média 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%)

- Segurança

Estudos de segurança pós-autorização (PASS)^{7,19} demonstrou que a frequência de diagnóstico de TEV (Tromboembolismo Venoso) varia entre 7 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 por 10.000 mulheres por ano em não usuárias de COCs e não grávidas⁷. Essa faixa está entre 20 a 30 por 10.000 mulheres grávidas ou no pós-parto.^{7,20,21}

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/drospirenona ao risco do uso de COCs contendo levonorgestrel relataram resultados que variam de sem diferença no risco a aumento de três vezes no risco. A maioria dos estudos investigou o drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,03 mg²⁰.

- Referências bibliográficas

1. Trussell, J., Contraceptive efficacy. Contraceptive Technology 2011. Twentieth.
2. Clinical Research Report A40196 – Protocol 308683: A multicenter, open, randomized, parallel- group comparison to assess the safety and efficacy of the oral contraceptive SH T00186D (0.02 mg ethinylestradiol as betadex clathrate and 3 mg drospirenone) in two variations of an extended regimen vs. a standard regimen (24 + 4 days) in 1122 healthy female volunteers for one year, followed by a one-year safety extension. August 2010.
3. Clinical Research Report A48294 – Protocol 311642: A multicenter, open-label, three-arm, active-controlled study to assess the efficacy and safety of the oral contraceptive SH T00186D (0.02 mg ethinyl estradiol as betadex clathrate and 3 mg drospirenone) in two flexible extended regimens and a conventional regimen of Yaz in 1756 healthy females for 1 year, January 2010.
4. Klipping C, Duijkers I, Trummer D, Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. Contraception 2008;78:16-25.
5. Dinger J. Contraceptive effectiveness of oral contraceptives: The impact of a 24-day regimen. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Papers on current clinical and basic investigation. 2009;6.
6. Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, Elger W, Schillinger E. Drospirenone: A novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. Pharmacological characterization in animal models. Contraception 1995;51:99-110.

7. Muhn P, Fuhrmann U, Fritzemeier KH, Krattenmacher R, Schillinger E. Drospirenone: A novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1995;761:311-335.
8. Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzemeier KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: antiandrogenic potential and biochemical profile. *Contraception* 1996;54:243-251.
9. Oelkers WKH. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996;61:166-171.
10. Oelkers W, Berger V, Bolik A et al. Dihydrospirorenone, a new progestogen with antimineralocorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. *J. Clin. Endocrinol Metab* 1991;73:837-842.
11. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N et al. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J. Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1816-1821.
12. Oelkers WKH, Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996;61:166-171.
13. Clinical Research Report AI51. A multi-center, open-labelled, randomized study on cycle control and tolerance of SH T 470 FA in comparison with Marvelon® in up to 26 cycles under long-term contraceptive use.
14. Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzemeier KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: antiandrogenic potential and biochemical profile. *Contraception* 1996;54:243-251.
15. Clinical Research Report AH37. A single-blind, randomized, comparative study with the oral contraceptives SH T 470 F and SH T 470 I in in women with acne and seborrhea over 9 treatment comparison with Marvelon cycles.
16. Clinical Research Report 9970. Study of the influence of SHT470F, SHT470I and SHT470K on parameters of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) electrolyte metabolism and lipid and carbohydrate metabolism.
17. Clinical Research Report 9274. Controlled study on pharmacodynamics and pharmacokinetics of the combination drospirenone/ethinylestradiol over 3 months with Microgynon as a reference.
18. Clinical Research Report A892. A multicenter, open-label randomized study of the dose-dependency of the ovulation-inhibitory effect under oral administration of drospirenone for one cycle.
19. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone- containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception* 89 (2014) 253–263.
20. Petersdorf K, Justification Document No. 014 – Pharmacodynamic properties - Adjustment of incidence rates of VTE in COC users and non-pregnant non-users, dated 28 Apr 2014, xCCDS version 05 to 06.
21. Heit J A et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30 year population-based study. *Annals of Internal Medicine*:2005;143/10:697-708.
22. Clinical Research Report A25083 – Protocol 306820: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of an Oral Contraceptive Preparation, Containing Drospirenone 3 mg/Ethinyl Estradiol 20 µg (as Beta- Cyclodextrin Clathrate) for 6 Treatment Cycles in Women with Moderate Acne Vulgaris – Amendment 1, November 2005.
23. Clinical Research Report A25152 – Protocol 306996: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of an Oral Contraceptive Preparation, Containing Drospirenone 3 mg/Ethinyl Estradiol 20 microgram (as Beta-Cyclodextrin Clathrate) for 6 Treatment Cycles in Women with Moderate Acne Vulgaris, August 2005.
24. Koltun W, Maloney JM, Marr J, et al. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 µg plus drospirenone 3mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;155:171-5.
25. Maloney JM, Dietze P, Watson D, et al. A randomized controlled trial of a low dose combined oral contraceptive containing 3 mg drospirenone plus 20 mcg ethinylestradiol in the treatment of acne vulgaris: lesion counts, investigator ratings, and subject self-assessment. *J Drugs Dermatol* 2009;8:837-44.
26. Lucky AW, Koltun W, Thiboutot D, et al. A combined oral contraceptive containing 3-mg drospirenone/20-microg ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating lesion counts and participant self-assessment. *Cutis* 2008;82:143-50.
27. Maloney JM, Dietze P, Jr., Watson D, et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:773-81.
28. Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Contraception* 2008;77:249-56.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg com um regime estendido flexível é um COC com regime estendido flexível baseado no COC convencional drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg, por esta razão, o regime contínuo mínimo de ingestão dos comprimidos é de 24 dias e a duração do período de pausa sem a ingestão de comprimidos é de 4 dias.

- 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.

O drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg com um regime estendido flexível 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, outros efeitos incluem mudanças no cérvix e muco cervical (retardando assim o transporte do espermatozoide). A drospirenona tem um perfil farmacológico muito parecido com a progesterona natural. Além de suas propriedades progestogênicas, antimineralocorticoide e antiandrogênica, a drospirenona é desprovida de qualquer atividade androgênica, estrogênica, glicocorticoide e antiglicocorticoide.

- 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 38 ng/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 influenciou 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 meias-vidas 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 corticosteroides (CBG). Somente 3 a 5% das concentrações séricas totais do fármaco estão presentes na forma de esteroides 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 $3,7 \pm 1,2$ 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- di-hidro-drospirenona-3-sulfato, formado pela redução e subsequente sulfatação. A drospirenona está também sujeita ao metabolismo oxidativo catalisado pelo CYP 3A4.

Eliminação

A taxa de depuração metabólica da drospirenona no soro é de $1,5 \pm 0,2$ mL/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 70 ng/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.

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 80 mL/min), foram comparáveis aos níveis em 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 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 àqueles em mulheres com função

hepática normal, durante as fases de absorção/distribuição, com valores similares de $C_{m\acute{a}x}$. 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 hipercalcemia), 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 33 pg/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 glicuronídeos 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 bile 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 24 dias de utilização e os níveis séricos de etinilestradiol acumulam-se por um fator de cerca de 1,5 a 2,3.

Populações especiais

- **Efeito na disfunção renal:** etinilestradiol isolado ou em combinação com drospirenona não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção renal.
- **Efeito na disfunção hepática:** etinilestradiol isolado ou em combinação com drospirenona não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção hepática.

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 de qualquer uma 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 prodrômicos de trombose (por exemplo: episódio isquêmico transitório, angina pectoris);
- Um alto risco de trombose arterial ou venosa (vide “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;
- Uso de medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir, e combinações desses (vide “Interações Medicamentosas” e subitem “Outras interações”);
- Insuficiência renal grave ou insuficiência renal aguda;
- Presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- Diagnóstico ou suspeita de neoplasias influenciadas por esteroides sexuais (por exemplo: dos órgãos genitais ou das mamas);
- Sangramento vaginal não diagnosticado;
- Suspeita ou confirmação de gravidez;
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

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.

Não prescreva este medicamento para mulheres com histórico de tromboembolismo venoso associado à gravidez ou ao uso de estrogênios exógenos, ou mesmo de causa desconhecida.

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. Nestes casos, a continuação do uso do produto deve ficar a critério médico.

O risco do uso de **NIKI® Conect** no tratamento da acne só é justificável quando associado ao desejo do efeito contraceptivo, pois os benefícios no tratamento da acne isoladamente não superam os riscos de ocorrência de eventos tromboembólicos com o uso de COC.

- 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 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 de uso.

O risco geral de TEV em usuárias de contraceptivos orais combinados 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 paciente 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.

Sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir: inchaço unilateral na perna 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 inexplicável de dispneia ou taquipneia; tosse de início abrupto que pode levar a hemoptise; angina aguda que pode aumentar com a respiração profunda; sensação de ansiedade; tontura severa ou vertigem; batimento cardíaco rápido ou irregular. Alguns destes sintomas (por exemplo: dispneia, tosse) não são específicos e podem ser erroneamente interpretados como eventos mais comuns ou menos graves (por exemplo: 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, abdômen 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 (vide “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. Nestes 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 a recuperação completa;
- Tabagismo (com o 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.

Fumar aumenta o risco deste medicamento causar problemas no coração e vasos sanguíneos.

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 vide “Advertências e Precauções” - subitem “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 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 (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 que causam confusão, por exemplo, da realização de citologia cervical e do comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira.

Uma metanálise de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que existe pequeno aumento do risco relativo (RR

= 1,24) de 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 eventuais 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 abdômen 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 drospirenona 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 janela de referência, e que adicionalmente estejam utilizando medicamentos poupadores de potássio.

Mulheres com hipertrigliceridemia ou com história familiar da mesma podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COCs.

Embora tenham sido relatados discretos aumentos da pressão arterial em muitas usuárias de COCs, os casos de relevância clínica são raros. O efeito antimineralocorticoide da drospirenona 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, durante o uso de COC, 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 0,05 mg 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 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” 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 (por exemplo: um episódio isquêmico transitório, etc.) ou fatores de risco (por exemplo: 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, abdômen 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.

Informe ao paciente que este medicamento não protege contra infecções sexualmente transmissíveis, recomendando o uso de preservativo sempre que for necessário.

- **Redução da eficácia**

A eficácia dos COCs pode ser reduzida nos casos de, por exemplo, esquecimento de tomada dos comprimidos (vide subitem “Conduta nos casos de comprimidos esquecidos” no item “Posologia e Modo de Usar”), distúrbios gastrintestinais (vide subitem “Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais” em “Posologia e Modo de Usar”) ou tratamento concomitante com outros medicamentos (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Interações Medicamentosas”).

- **Redução do controle de ciclo**

O regime flexível foi desenhado para adiar a menstruação. Em várias mulheres, o adiamento do período menstrual é limitado pela ocorrência de gotejamento ou sangramento de escape. O início deste tipo de sangramento não ocorre em intervalo regular e não pode ser previsto. Somente o sangramento por privação hormonal que ocorre a partir do intervalo de 4 dias de pausa pode ser previsto. O regime flexível de **NIKI® Conect** permite o planejamento do sangramento por privação durante a fase flexível entre os dias 25 e 120 do ciclo de ingestão.

Como ocorre com todos os COCs, pode surgir sangramento irregular (gotejamento ou sangramento de escape), mesmo durante a fase fixa do ciclo de ingestão entre os dias 1 e 24, especialmente nos 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 mesmo após a indução do sangramento por privação então 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 improvável 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.

O sangramento por privação planejado pode não ocorrer com o uso de **NIKI® Conect** nos intervalos mensais. Portanto, a ausência do sangramento por privação pode não ser um sinal de gravidez não esperada, pois esta pode ser difícil de ser identificada. Para usuárias de medicamentos teratogênicos este fato é particularmente importante. Embora uma gestação seja pouco provável se **NIKI® Conect** for tomado conforme orientado, se por qualquer razão, há suspeita de gravidez, um teste de gravidez deve ser realizado.

- **Gravidez e Lactação**

Gravidez

NIKI® Conect é contraindicada durante a gravidez. A possibilidade de gravidez deve ser considerada em qualquer usuária que possa ter apresentado sintoma de gravidez, especialmente se a ingestão não foi seguida corretamente conforme prescrito. Caso a paciente engravide durante o uso de **NIKI® Conect**, 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 drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg em regime estendido flexível durante a gravidez são muito limitados para extrair conclusões sobre efeitos negativos na gravidez, saúde do feto ou do neonato. Ainda não existem dados epidemiológicos relevantes.

Durante a utilização de drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg em regime estendido flexível, normalmente não ocorre o sangramento por privação a cada 4 semanas, mas sim em uma frequência reduzida com intervalos de até 120 dias (dependendo de quando a usuária decidir ter seu intervalo de 4 dias de pausa). Portanto, a ausência de sangramento por privação pode nem sempre ser usada como um sinal de gravidez não esperada, pois esta é difícil de ser identificada. Embora uma gestação seja pouco provável se **NIKI® Conect** for tomado conforme orientado, se por qualquer razão há suspeita de gravidez em mulheres utilizando **NIKI® Conect**, um teste de gravidez deve ser realizado.

- **Lactação**

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 suspenso completamente a amamentação do seu filho. Pequenas quantidades dos esteroides contraceptivos e/ou de seus metabólitos podem ser excretadas com o leite materno.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

- **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.

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Efeitos de outros produtos medicinais sobre NIKI® Conect

As interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos indutores das enzimas microsossomais 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.

A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias do uso do medicamento. A indução enzimática máxima geralmente pode ser observada em poucas semanas. A indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas após descontinuação do medicamento.

Usuárias sob tratamento com qualquer uma destas 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. Durante o período de utilização do método de barreira, a ingestão de comprimidos não deve ser interrompida por um período de pausa sem a ingestão de comprimidos.

- Substâncias que aumentam a depuração dos COCs (diminuição da eficácia dos COCs por indução enzimática), por exemplo: fenitoínas, 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 coadministrado com COCs, muitos inibidores das HIV/HCV proteases e inibidores não nucleosídeos 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 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 múltipla dose com uma combinação de drospirenona (3mg/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 tem demonstrado um aumento na concentração plasmática do etinilestradiol de 1,4 – 1,6 vezes, respectivamente quando tomado concomitantemente com um contraceptivo hormonal combinado contendo 0,035 mg de etinilestradiol.

- **Efeitos dos contraceptivos sobre outros produtos medicinais:** COCs podem interferir no metabolismo de outros fármacos e, conseqüentemente, as concentrações plasmática e tecidual podem aumentar (por exemplo: ciclosporina) ou diminuir (por exemplo: lamotrigina).

A drospirenona, in vitro, é capaz de inibir fraca ou moderadamente enzimas do citocromo P450, CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

Observou-se em estudos de interações in vivo, em voluntárias que utilizavam omeprazol, sinvastatina 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).

- Interações Farmacodinâmicas

A coadministração de medicamentos contendo etinilestradiol com medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir, e combinações desses, tem demonstrado estar associada ao aumento dos níveis de ALT em mais de 20 vezes do limite superior normal em usuárias sadias e usuárias infectadas por HCV (vide “Contraindicações”).

Outras Interações

Potássio sérico

Existe um potencial teórico para aumento no potássio sérico em usuárias de **NIKI® Conect** que estejam tomando outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos de potássio. Tais medicamentos incluem antagonistas do receptor de angiotensina II, diuréticos poupadores 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.

- 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, tireoidiana, 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 drospirenona provoca aumento na aldosterona plasmática e na atividade da renina plasmática, induzidos pela sua leve atividade antiminerlocorticoide.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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 físicas e organolépticas:

Comprimido revestido 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® Conect

Uso oral.

Ingerir um comprimido por dia, aproximadamente no mesmo horário, com um pouco de líquido. A ingestão dos comprimidos é contínua pelo menos por 24 dias.

Durante o período entre os dias 25 e 120, a usuária pode decidir quando fará a pausa de 4 dias. Esse intervalo de pausa (sem ingestão de comprimidos) não pode ser maior do que 4 dias.

O intervalo de pausa de 4 dias deve ser realizado no máximo após 120 dias de ingestão contínua dos comprimidos. Após cada intervalo de 4 dias sem ingestão de comprimidos, inicia-se um novo ciclo de tomada de comprimidos por no mínimo 24 dias até no máximo de 120 dias.

Durante o intervalo de 4 dias sem ingestão de comprimidos, geralmente ocorre sangramento e este pode não haver cessado antes do início da tomada do próximo comprimido revestido.

Caso ocorra gotejamento e/ou sangramento de escape contínuo (três dias consecutivos) durante os dias 25 a 120, é aconselhável fazer o intervalo de 4 dias de pausa (sem a ingestão de comprimidos). Isso reduzirá o número total de dias com sangramento.

- Início do uso de NIKI® Conect

Quando nenhum outro contraceptivo hormonal foi utilizado no mês anterior ao uso de NIKI® Conect

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

Mudando de outro contraceptivo oral combinado (COC), anel vaginal ou adesivo transdérmico contraceptivo para NIKI® Conect

Se a usuária estiver mudando de um outro COC, deve começar no dia seguinte ao último dia de pausa ou de tomada de comprimidos inativos (sem hormônio) do COC anterior. Se a usuária estiver mudando de anel vaginal ou adesivo transdérmico, deve começar após a 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 com liberação de progestógeno (SIU)]

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 estes casos (uso anterior de minipílula, injeção, implante ou sistema intrauterino com liberação de progestógeno), recomenda-se usar adicionalmente um método contraceptivo de barreira nos 7 primeiros dias de ingestão.

Após abortamento durante o primeiro trimestre

Pode-se iniciar o uso de **NIKI® Conect** imediatamente. Fazendo isso, não há necessidade de adotar medidas contraceptivas adicionais.

Pós-parto ou abortamento durante o segundo trimestre

Para amamentação, vide subitem “Gravidez e Lactação” em “Advertências e Precauções”.

As mulheres devem ser orientadas a iniciar o uso no período entre o 21º e o 28º dia do pós-parto ou do abortamento durante o segundo trimestre. Se a paciente começar a usar depois deste período, deve ser aconselhada a utilizar um método contraceptivo de barreira adicionalmente nos primeiros 7 dias de ingestão. No entanto, se já tiver ocorrido relação sexual, deve se excluir a suspeita de gravidez antes de iniciar o uso do COC ou, então, aguardar a primeira menstruação.

- Conduta nos casos de comprimidos esquecidos

Se houver transcorrido **menos de 24 horas** do horário habitual de ingestão, a proteção contraceptiva não será reduzida. A usuária deve tomar imediatamente o comprimido esquecido e continuar a tomada do restante dos comprimidos no horário habitual.

Se houver transcorrido **mais de 24 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 7 dias (observar que o intervalo recomendado sem a ingestão de pílulas é de 4 dias);
- 2) São necessários 7 dias de ingestão contínua dos comprimidos para conseguir supressão adequada do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

Assim, as seguintes recomendações podem ser dadas para a prática diária:

Se o esquecimento ocorreu entre o **1º e 7º** dia, a usuária deve ingerir imediatamente o último comprimido esquecido, assim que se lembrar, 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 contraceptivo de barreira (por exemplo: preservativo) durante os 7 dias subsequentes. Se tiver ocorrido relação sexual nos sete 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 24º** dia, a usuária deve tomar imediatamente o último comprimido esquecido, assim que se lembrar, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de 2 comprimidos e deve continuar tomando o restante dos comprimidos 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 até que a usuária tenha tomado os comprimidos continuamente sem interrupção por, pelo menos, 7 dias.

Se o esquecimento ocorreu entre o **25º e 120º** dia, o risco de redução da eficácia pode ser iminente pela possibilidade de 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. Então a usuária deve continuar com a ingestão dos comprimidos no horário habitual até que pelo menos 7 comprimidos tenham sido tomados sucessivamente sem interrupção.
- 2) A usuária pode decidir fazer um intervalo de pausa de 4 dias sem ingestão de comprimidos (incluindo os dias em que esqueceu de tomá-los) a fim de induzir um sangramento por privação e subsequentemente iniciar um novo ciclo de ingestão de comprimidos de **NIKI® Conect**.

Se a usuária se esquecer de tomar o comprimido e subsequentemente 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, como vômito ou diarreia intensa, 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 subitem “Conduta nos casos de comprimidos esquecidos” no item “Posologia e Modo de Usar”. Se a usuária não quiser alterar seu esquema habitual de ingestão, deve tomar o(s) comprimido(s) adicional(is) de outra cartela. No caso de diarreia intensa a usuária deve ser orientada a contatar seu médico

para orientações sobre como proceder.

Informações adicionais para populações especiais

Crianças e adolescentes: não foram conduzidos estudos clínicos para investigar a eficácia contraceptiva e a segurança do uso de **NIKI® Conect** em crianças e adolescentes menores de 18 anos.

Pacientes idosas: não aplicável. **NIKI® Conect** não é indicada para uso após a menopausa.

Pacientes com insuficiência hepática: **NIKI® Conect** é contraindicada em mulheres com doença hepática grave. Vide “Contraindicações” e “Características Farmacológicas”.

Pacientes com insuficiência renal: **NIKI® Conect** é contraindicada em mulheres com insuficiência renal grave ou com insuficiência renal aguda. Vide “Características Farmacológicas” e “Contraindicações”.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas relatadas mais frequentemente com **NIKI® Conect** são náuseas e dor nas mamas, as quais ocorrem em mais de 3% das usuárias, bem como cefaleia que ocorre em cerca de 5% das usuárias. As reações adversas graves são tromboembolismo venoso e arterial, câncer de mama e hiperplasia nodular focal.

Resumo tabulado das reações adversas

As frequências das reações adversas relatadas nos estudos clínicos A40196 e A48294 com drospirenona + etinilestradiol 3 mg + 0,02 mg com um regime estendido flexível (N = 2.623) estão resumidas na tabela abaixo. As frequências são definidas como comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Classificação por sistema corpóreo (MedDRA versão 12.1)	Comum	Incomum	Raras
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluindo cistos e pólipos)			Hiperplasia nodular focal
Distúrbios psiquiátricos	Diminuição da libido	Humor alterado, depressão, irritabilidade, oscilação de humor, afeta o labirinto, ansiedade	
Distúrbios do sistema nervoso	Enxaqueca, cefaleia	Tontura, enxaqueca sem aura	
Distúrbios vasculares		Vermelhidão	Eventos tromboembólicos venosos e arteriais*
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Dores no abdômen inferior, distensão abdominal, vômito, dor abdominal, diarreia, dor abdominal superior, dispepsia, desconforto abdominal, dor gastrointestinal	
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Fadiga, dor nas costas, edema periférico, mal-estar	
Distúrbios hepatobiliares			Colecistite aguda
Infecções e infestações		Candidíase vulvo-vaginal, infecção por fungos, infecção micótica vulvo-vaginal, cistite, infecção vaginal	
Investigações		Teste positivo em amostra de tecido viral - HPV positivo	

Distúrbios do metabolismo e nutricionais	Aumento de peso	Aumento de triglicérides no sangue, aumento do apetite, aumento de colesterol sanguíneo, diminuição de apetite	
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conectivos		Espasmos musculares, mialgia	
Distúrbios do Sistema reprodutivo e das mamas	Dismenorreia, mastalgia, dor nas mamas	Dor pélvica, metrorragia, hemorragia vaginal, menorragia, aumento da mama, corrimento vaginal, displasia cervical, desconforto nas mamas, inchaço das mamas, secura vaginal, massa mamária, hemorragia pós-coito, desconforto vulvo-vaginal, galactorreia	
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Acne	Alopecia, cloasma, urticária	

As reações adversas provenientes de estudos clínicos foram descritas utilizando termo MedDRA.

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 pulmonar vascular oclusiva, trombose, embolia e infarto do miocárdio, infarto cerebral e acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico.

Para os eventos tromboembólicos arteriais e venosos, câncer de mama, hiperplasia nodular focal (tumores de fígado benigno) e enxaqueca, veja itens “4. Contraindicações” e “5. Advertências e Precauções”.

- Descrição das reações adversas selecionadas

As reações adversas com baixa frequência ou com início tardio dos sintomas relatadas no grupo de usuárias de contraceptivo oral combinado estão listadas abaixo, vide também “4. Contraindicações” e “5. 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, eritema multiforme;
- 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 – 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 à insulina;
- Doença de Crohn, colite ulcerativa;
- Cloasma;
- Hipersensibilidade (incluindo sintomas como rash, urticária).

**Considerando que as reações adversas descritas neste subitem são derivadas de relatos espontâneos de pós-comercialização, não é possível calcular a frequência das reações, uma vez que estas são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho desconhecido.

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), vide “Interações Medicamentosas”.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe ainda experiência clínica de superdose com **NIKI® Conect**. Baseando-se na experiência geral com contraceptivos orais combinados, os sintomas que podem ocorrer nestes casos são: náuseas, vômitos e sangramento por privação. Este último pode ocorrer em meninas antes mesmo da menarca, caso elas ingiram acidentalmente o produto. Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3569.0671

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA.**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

Indústria Brasileira

Produzido por: **EMS S/A.**

Brasília/DF

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC: 0800 019 19 14

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 02/12/2025.



bula-prof-725907-SIG-v4

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
15/09/2022	4697170/22-9	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	29/01/2020	0288725/20-8	11099 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de nova apresentação restrita ao número de unidades farmacotécnicas	05/07/2021	APRESENTAÇÕES	VP/ VPS	Comprimido revestido de 3 mg de drospirenona + 0,02 mg de etinilestradiol. Embalagem contendo 1, 2, 3 ou 4 cartelas com 30 unidades.
31/08/2023	0927242/23-1	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	-	-	Padronizações Internas	VP/ VPS	Comprimido revestido de 3 mg + 0,02 mg. Embalagem contendo 1, 2, 3 ou 4 cartelas com 30 unidades.
26/12/2024	1760633/24-1	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/ VPS	Comprimido revestido de 3 mg + 0,02 mg. Embalagem contendo 1, 2, 3 ou 4 cartelas com 30 unidades.

06/06/2025	0766428/25-7	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS 5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7 - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido de 3 mg + 0,02 mg. Embalagem contendo 1, 2, 3 ou 4 cartelas com 30 unidades.
02/02/2026	0106473/26-3	10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	23/12/2023	1466498/23-4	10994 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas	07/04/2025	COMPOSIÇÃO 4- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5- CONTRAINDICAÇÕES	VP VPS	Comprimido revestido de 3 mg + 0,02 mg. Embalagem contendo 1, 2, 3 ou 4 cartelas com 30 unidades.
-	-	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	-	-	--		3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções	VP VPS	Comprimido revestido de 3 mg + 0,02 mg. Embalagem contendo 1, 2, 3 ou 4 cartelas com 30 unidades.