



**AMMY<sup>®</sup>**  
**(drospirenona)**

**Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.**

**Comprimido revestido**

**4mg**

## **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Ammy®  
drospirenona**

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimido revestido.

Embalagens contendo 28 ou 84 comprimidos revestidos.

### **VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL**

### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS**

### **COMPOSIÇÕES**

Cada comprimido revestido ativo branco contém:

drospirenona..... 4mg  
excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido  
(celulose microcristalina, lactose, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol e talco).

Cada comprimido revestido placebo verde contém:

(lactose monoidratada, amido, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, polissorbato 80, dióxido de titânio, azul de indigotina 132 laca de alumínio e óxido de ferro amarelo).

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Contraceção hormonal oral.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Prevenção de gravidez

A eficácia de drospirenona foi avaliada no estudo CF111/303 (NCT02269241). Este estudo clínico multicêntrico de único braço foi realizado nos Estados Unidos. A população de eficácia consistiu em 953 mulheres com idade maior ou igual a 35 anos com 5.547 ciclos avaliados. O perfil demográfico das mulheres foi: idade média de 26,4 anos e IMC médio de 28,5kg/m<sup>2</sup>. A distribuição étnica foi de 53,3% caucasianas, 38,5% de afro-americanas, 2,2% de asiáticas e 6% de outras etnias. Durante esses ciclos, um total de 17 (1,8%) de mulheres reportaram gravidez, levando a um índice de Pearl (95% IC) de 4,0 (2,3; 6,4).

Uma mulher que engravidou durante o estudo estava amamentando e, portanto, não foi incluída no cálculo do Índice de Pearl (PI). O intervalo de confiança para o PI foi calculado assumindo que os eventos de gravidez tiveram distribuição de Poisson.

Além das 953 mulheres avaliadas para eficácia, 332 mulheres tinham IMC base maior ou igual a 30 (35%) e 173 mulheres tinham IMC base maior ou igual a 35 (18%). Os dados foram insuficientes para analisar o PI por subgrupos de IMC.

**Tabela: Índice de Pearl baseado nos ciclos avaliáveis e gravidez reportada em mulheres com idade ≤ 35 anos no estudo CF111/303:**

	<b>drospirenona (N=953)</b>
Sujeitos com gravidez, n(%)	17 (1,8)
Sujeitos sem gravidez, n(%)	936 (98,2%)
Número total de ciclos avaliáveis	5547
Índice de Pearl para ciclos avaliáveis	4,0
Intervalo de Confiança de 95% para Índice de Pearl, Limite Menor; Limite Maior	2,3; 6,4

#### Efeitos nos padrões de sangramento

O padrão de sangramento com drospirenona foi avaliado sistematicamente usando os relatórios diários das pacientes no estudo CF111/303 em mulheres adultas.

A porcentagem de mulheres com sangramento regular ou com sangramento/escape irregular diminuiu com o tempo. No geral, a porcentagem de mulheres com sangramento regular ou escape diminuiu de 81% no ciclo 1 para 26% no ciclo 13. Da mesma forma, a porcentagem geral de mulheres com sangramento/escape irregular diminuiu de 61% no ciclo 1 para 40% no ciclo 13. A porcentagem de mulheres com sangramento regular e sangramento/escape irregular geralmente diminuiu a partir do ciclo 10 e foram mantidos em nível consistente a partir de então.

**Tabela – Mulheres adultas com sangramento regular e sangramento/escape irregular: (série de segurança)**

Ciclo	Regular		Irregular	
	n/m*	Taxa e IC 95% (%)	n/m*	Taxa e IC 95% (%)
Ciclo 1	1768/2178	81,2 (79,5; 82,8)	1337/2178	61,4 (59,3; 63,4)
Ciclo 6	507/1482	34,2 (31,8; 36,6)	703/1482	47,4 (44,9; 50,0)
Ciclo 13	185/700	26,4 (23,2; 29,7)	282/700	40,3 (36,7; 43,9)

\* Abreviações: m = número de sujeitos com dados do ciclo; n = número de sujeitos com sangramento ou escape.

#### População pediátrica

No estudo CF111/304 conduzido na Europa em adolescentes do sexo feminino, pós-menarca (entre 12 e 17 anos), os dados de sangramento foram geralmente consistentes com os dados obtidos no estudo CF111/303 em mulheres adultas. drospirenona foi associado à diminuição da porcentagem de adolescentes apresentando sangramento ou escape fora de hora. O percentual de adolescentes com

sangramento regular ou escape diminuiu de 98,0% no ciclo 1 para 28,4% no ciclo 13. A porcentagem de adolescentes com sangramento regular ou escape geralmente diminuiu a partir do ciclo 9 e manteve-se em nível consistente a partir de então. Em contrapartida, a porcentagem de adolescentes com sangramento/escape irregular manteve-se em um nível consistente durante o estudo (53,0% no ciclo 1 versus 52,2% no ciclo 13).

Adicionalmente aos estudos CF111/303 e CF111/304, dois estudos adicionais avaliaram o sangramento associado ao drospirenona. Um total de 91 mulheres (0,4%) destes 4 estudos descontinuaram drospirenona por problemas de sangramento irregular e amenorreia.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de ação

Ammy® é uma pílula exclusivamente de progestógeno que contém o progestógeno drospirenona, derivado da espironolactona.

Em uma dosagem terapêutica, a drospirenona também possui propriedades antiandrogênicas e antiminerlocorticóides leves. Não tem atividade estrogênica, glicocorticóide e antiglicocorticóide. Isto fornece à drospirenona um perfil farmacológico muito próximo ao hormônio natural progesterona.

Há indicações nos estudos clínicos que para contraceptivos hormonais combinados contendo 0,02mg de drospirenona e 3mg de etinilestradiol, as propriedades resultam em um leve efeito antiminerlocorticóide.

#### Farmacodinâmica

O efeito contraceptivo de Ammy® é atingido principalmente pela inibição da ovulação. A drospirenona exibe uma forte atividade anti-gonadotrófica inibindo a estimulação folicular e a ovulação pela supressão do hormônio luteinizante (LH). Além disso, a drospirenona tem um efeito sobre o colo do útero, aumentando a viscosidade do muco cervical.

#### Farmacocinética

##### Absorção

A drospirenona administrada por via oral é rápida e quase completamente absorvida. As concentrações máximas da substância ativa no plasma de aproximadamente 28ng/mL são atingidas cerca de 3 a 4 horas após a ingestão única. A ingestão concomitante de alimentos não tem influência na extensão da absorção da drospirenona.

A farmacocinética de Ammy® após dose única e repetida foi estudada em comparação com o produto comercializado contendo 3mg de drospirenona micronizada em associação com etinilestradiol. Após administração de doses múltiplas, a biodisponibilidade relativa de Ammy® foi de 76,51%.

##### Distribuição:

A drospirenona liga-se de 95% a 97% à albumina sérica e não se liga à globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG), nem à globulina ligadora de corticosteróides (CBG). O volume aparente médio de distribuição da drospirenona é de  $3,7 \pm 1,2L/kg$ .

##### Metabolismo: (biotransformação)

A drospirenona é extensamente metabolizada após administração oral. Dois principais metabólitos não farmacologicamente ativos no plasma são a forma ácida da drospirenona, gerada pela abertura do anel lactona e o 4,5-di-hidro-drospirenona-3-sulfato, ambos os quais são formados sem envolvimento do sistema P450. A drospirenona é metabolizada em menor grau pelo citocromo P450 3A4 e demonstrou uma capacidade moderada para inibir esta enzima e o citocromo P450 2C9, além de uma inibição mais potente do citocromo P450 1A1 e do citocromo P450 2C19 in vitro.

##### Eliminação:

Após a administração oral, os níveis plasmáticos de drospirenona diminuem com uma meia-vida terminal de 32 horas.

A drospirenona é excretada apenas em quantidades vestigiais na forma inalterada. Os metabólitos da drospirenona são excretados com as fezes e a urina a uma taxa de excreção de cerca de 1,2 a 1,4.

##### Linearidade/ não linearidade

A farmacocinética da drospirenona oral é proporcional à dose, após doses únicas variando de 1-10mg.

### Condições de estado estacionário

Durante um ciclo de tratamento, as concentrações máximas no estado estacionário da drospirenona no soro de aproximadamente 40ng/mL são atingidas após cerca de 7 dias de tratamento. Os níveis plasmáticos de drospirenona acumulam-se por um fator de cerca de 2 como consequência da relação entre a meia-vida terminal e o intervalo de dosagem.

### Populações especiais

#### Efeito da insuficiência renal

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito do comprometimento renal na farmacocinética de Ammy<sup>®</sup>. No entanto, os níveis séricos de drospirenona no estado estacionário em mulheres sob tratamento com um COC (Contraceptivos Orais Combinados) contendo drospirenona com insuficiência renal leve (clearance de creatinina CLcr, 50 - 80mL/min) foram comparáveis aos de mulheres com função renal normal. Os níveis séricos de drospirenona foram em média 37% mais elevados em mulheres com insuficiência renal moderada (CLcr, 30 - 50mL/min) em comparação a mulheres com função renal normal. O tratamento com drospirenona foi também bem tolerado por mulheres com insuficiência renal leve e moderada. O tratamento com drospirenona não mostrou qualquer efeito clinicamente significativo na concentração sérica de potássio.

#### Efeito da insuficiência hepática

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito da doença hepática na farmacocinética de Ammy<sup>®</sup>. No entanto, os hormônios esteroides podem ser mal metabolizados em mulheres com insuficiência hepática. Num estudo de dose única em mulheres tomando um COC (Contraceptivo Oral Combinado) contendo drospirenona, a depuração oral (CL/F) diminuiu cerca de 50% em voluntárias com comprometimento hepático moderado em comparação com as com função hepática normal. O declínio observado na depuração da drospirenona em voluntárias com insuficiência hepática moderada não se traduziu em qualquer diferença aparente em termos das concentrações séricas de potássio. Mesmo na presença de diabetes e tratamento concomitante com espironolactona (dois fatores que podem predispor um paciente a hipercalcemia), não foi observado aumento nas concentrações séricas de potássio acima do limite superior da faixa normal. Pode concluir-se que a drospirenona é bem tolerada em doentes com comprometimento hepático leve ou moderado (Child-Pugh B).

#### Grupos étnicos

Não foram realizados estudos para avaliar a farmacocinética em grupos étnicos

#### Interações medicamentosas

Ver item 6 - Interações medicamentosas

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

As Pílulas Só de Progestógeno (PSPs), como Ammy<sup>®</sup>, não devem ser utilizadas na presença de qualquer uma das condições listadas abaixo. Se alguma das condições aparecer pela primeira vez durante a utilização de Ammy<sup>®</sup>, o medicamento deve ser imediatamente interrompido.

- transtorno tromboembólico venoso ativo.
- doenças arteriais e cardiovasculares, passadas ou presentes (ex.: infarto do miocárdio, Acidente Vascular Cerebral, doença cardíaca isquêmica).
- *Diabetes Mellitus* com envolvimento vascular
- presença ou história de doença hepática grave enquanto os valores da função hepática não tenham voltado ao normal.
- insuficiência renal grave ou Insuficiência Renal Aguda.
- insuficiência adrenal.
- malignidades sensíveis ou suspeitas a esteroides sexuais.
- sangramento vaginal não diagnosticado antes do tratamento.
- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na seção 1.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se alguma das condições/fatores de risco mencionados abaixo estiver presente, os benefícios de Ammy® devem ser pesados em relação aos possíveis riscos para cada mulher individualmente e discutido antes da decisão de usar Ammy®. Em caso de agravamento, exacerbação ou primeira aparição de qualquer uma dessas condições, a mulher deve entrar em contato com seu médico. O médico deve então decidir se Ammy® deve ser descontinuado.

### **Hipercalcemia**

A drospirenona é um antagonista da aldosterona com propriedades poupadoras de potássio. Na maioria dos casos, não é esperado aumento dos níveis de potássio. No entanto, recomenda-se verificar os níveis de potássio sérico durante o primeiro ciclo de tratamento em mulheres com insuficiência renal, com potássio sérico no limite superior de referência, ou mesmo durante o uso concomitante de medicamentos poupadores de potássio (Ver item 6 Interações medicamentosas).

### **Distúrbios circulatórios**

Há pouca evidência de estudos epidemiológicos de uma associação entre medicamentos contendo apenas progestógeno e um risco aumentado de infarto do miocárdio ou Tromboembolismo Venoso. Em vez disso, o risco de eventos cardiovasculares e cerebrais está relacionado ao aumento da idade, hipertensão e tabagismo. Em mulheres com hipertensão, o risco de Acidente Vascular Cerebral pode ser ligeiramente aumentado por preparações somente com progestógeno.

Embora não sejam estatisticamente significativos, alguns estudos indicam que pode haver um risco ligeiramente aumentado de Tromboembolismo Venoso (Trombose Venosa Profunda, Embolia Pulmonar) associado ao uso de preparações contendo somente progestógeno. Os fatores de risco geralmente reconhecidos para Tromboembolismo Venoso (TEV) incluem história pessoal ou familiar positiva (TEV em um irmão ou um dos pais em idade relativamente precoce), idade, obesidade, tabagismo, imobilização prolongada, cirurgia de grande porte ou trauma importante.

O aumento do risco de tromboembolismo no puerpério deve ser considerado e as mulheres com história de tromboembolismo devem estar cientes da possibilidade de recidiva. O tratamento deve ser interrompido imediatamente se houver sintomas de um evento trombótico arterial ou venoso ou suspeita do mesmo e a descontinuação de Ammy® deve ser considerada em caso de imobilização prolongada devido a cirurgia ou doença.

### **Metabolismo ósseo**

O tratamento com Ammy® leva à diminuição dos níveis séricos de estradiol, para um nível correspondente à fase folicular precoce. Atualmente, não se sabe se a diminuição dos níveis séricos de estradiol pode ter um efeito clinicamente relevante na densidade mineral óssea. A perda de densidade mineral óssea é particularmente preocupante durante a adolescência e início da idade adulta, um período crítico de formação óssea. Não se sabe se a redução da densidade mineral óssea nessa população reduzirá o pico de massa óssea e aumentará o risco de fraturas mais tarde na vida.

### **Câncer de mama**

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos relatou que há um risco relativo ligeiramente aumentado (RR = 1,24) de ter câncer de mama diagnosticado em mulheres que estão atualmente usando Contraceptivos Orais (COs), principalmente usando preparações de estrogênio-progestógeno. O excesso de risco desaparece gradualmente durante o curso dos 10 anos após cessar o uso Contraceptivo Oral Combinado (COC). Como o câncer de mama é raro em mulheres com menos de 40 anos, o número excessivo de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno em relação ao risco geral de câncer de mama. O risco de ter câncer de mama diagnosticado em usuárias de medicamentos somente com progestógeno é possivelmente de magnitude similar àquela associada ao COC. No entanto, para medicamentos contendo apenas progestógeno, a evidência é baseada em populações muito menores de usuárias e, portanto, é menos conclusiva do que a dos COCs. Esses estudos não fornecem evidências de causa. O padrão observado de aumento do risco pode ser devido a um diagnóstico mais precoce de câncer de mama em usuárias de CO, os efeitos biológicos dos COs ou uma combinação de ambos. Os cânceres de mama diagnosticados em usuárias de COs tendem a ser menos avançados clinicamente que os cânceres diagnosticados naqueles que nunca usaram COs.

### **Tumores**

Em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, tumores hepáticos malignos foram relatados em usuárias de substâncias hormonais. Em casos isolados, esses tumores levaram a hemorragias

intra-abdominais com risco de vida. Um tumor hepático deve ser considerado no diagnóstico diferencial quando ocorre dor abdominal alta, aumento do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal

### **Gravidez ectópica**

A proteção com pílulas tradicionais somente para progestógenos contra gravidez ectópica não é tão boa quanto a dos Contraceptivos Orais Combinados, devido a associação com a ocorrência frequente de ovulações durante o uso de pílulas só com progestógeno. Apesar do fato de que Ammy<sup>®</sup> inibe consistentemente a ovulação, a gravidez ectópica deve ser levada em consideração no diagnóstico diferencial se a mulher apresentar amenorreia ou dor abdominal.

### **Diabetes**

Embora os progestógenos possam ter um efeito na resistência periférica à insulina e tolerância à glicose, não há evidências da necessidade de alterar o regime terapêutico em diabéticos usando Pílulas Só de Progestógeno (PSPs), como Ammy<sup>®</sup>. No entanto, pacientes diabéticos devem ser cuidadosamente observados durante os primeiros meses de uso.

### **Distúrbios psiquiátricos**

Humor deprimido e depressão são efeitos indesejáveis bem conhecidos do uso de contraceptivos hormonais. A depressão pode ser grave e é um fator de risco bem conhecido para comportamento suicida e suicídio. As mulheres devem ser aconselhadas a contactar o seu médico em caso de alterações do humor e sintomas depressivos, incluindo logo após o início do tratamento.

### **Outras condições**

Se ocorrer hipertensão sustentada durante o uso de Ammy<sup>®</sup>, ou se um aumento significativo da pressão arterial não responder adequadamente à terapia anti-hipertensiva, a interrupção de Ammy<sup>®</sup> deve ser considerada.

O efeito biológico dos progestógenos no câncer de fígado não pode ser excluído; portanto, uma avaliação individual do risco/benefício deve ser realizada em mulheres com câncer de fígado se Ammy<sup>®</sup> for considerado para contracepção oral nessas mulheres.

Como com qualquer outro contraceptivo hormonal, o cloasma pode ocasionalmente ocorrer, especialmente em mulheres com história de melasma gravídico. Mulheres com tendência ao melasma devem evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem tomando Ammy<sup>®</sup>.

As seguintes condições foram relatadas durante a gravidez e durante o uso de esteroides sexuais, mas uma associação com o uso de progestógeno não foi estabelecida: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares; porfíria; Lúpus Eritematoso Sistêmico; síndrome urêmica hemolítica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda auditiva relacionada à otosclerose; angioedema (hereditário).

Cada comprimido revestido ativo branco contém 17,50mg de lactose e cada comprimido revestido placebo verde contém 55,50mg de lactose monohidratada, portanto, doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### **Exame médico/ consulta**

Antes do início ou restabelecimento de Ammy<sup>®</sup>, o histórico médico completo deverá ser levantado (incluindo antecedentes familiares) e a gravidez deve ser excluída. A pressão arterial deve ser medida, e um exame físico deve ser realizado, guiado pelas contra-indicações (Ver item 4 - Contra-indicações). A mulher também deve ser instruída a ler atentamente a bula do medicamento e a seguir os conselhos dados. A frequência e a natureza dos exames devem basear-se em diretrizes clínicas estabelecidas e devem ser adaptadas para cada mulher.

As mulheres devem ser informadas que os contraceptivos orais não protegem contra infecções por HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Ver também item 6 Interações medicamentosas - Testes laboratoriais

### **Mudanças no padrão de sangramento menstrual**

Durante a utilização de Ammy<sup>®</sup> podem ocorrer distúrbios hemorrágicos. Se o sangramento for muito frequente e irregular, outro método contraceptivo deve ser considerado. Se os sintomas persistirem, uma causa orgânica deve ser descartada.

O manejo da amenorreia durante o tratamento depende se os comprimidos foram ou não tomados de acordo com as instruções e pode incluir um teste de gravidez.

O tratamento deve ser interrompido se ocorrer uma gravidez.

#### **Redução da eficácia**

A eficácia Pílulas Só de Progestógeno (PSPs) pode ser reduzida no caso de: comprimidos revestidos esquecidos (Ver item 8 Posologia e Modo de usar), distúrbios gastrointestinais (Ver Reações adversas - seção 9) ou medicação concomitante (Ver Interações medicamentosas - Item 6).

### **Carcinogênese, mutagênese e transtornos da fertilidade Efeitos teratogênicos:**

#### **Efeitos não teratogênicos:**

Estudos em animais demonstraram que a exposição a doses muito elevadas de drospirenona durante a gravidez pode causar feminização de fetos masculinos.

Em animais de laboratório, os efeitos da drospirenona foram restritos àqueles associados à ação farmacológica conhecida. Em particular, estudos de toxicidade reprodutiva revelaram efeitos embriotóxicos e fetotóxicos em animais que são considerados específicos da espécie. Com exposições superiores às dos usuários de drospirenona, os efeitos sobre a diferenciação sexual foram observados em fetos de ratos, mas não em macaco.

Ammy<sup>®</sup> é indicado para a prevenção da gravidez.

#### **Gravidez efeitos teratogênicos:**

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.**

#### **Gravidez**

Ammy<sup>®</sup> é contraindicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com Ammy<sup>®</sup>, deve evitar-se a ingestão de qualquer outra dose adicional.

Entretanto, estudos epidemiológicos abrangentes não revelaram risco aumentado de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres que tenham utilizado CO antes da gestação. Também não foram verificados efeitos teratogênicos decorrentes da ingestão acidental de COs no início da gestação.

#### **Amamentação**

Quantidades desprezíveis de drospirenona são excretadas no leite materno. Assim, em doses terapêuticas de Ammy<sup>®</sup>, não são esperados efeitos nos recém-nascidos, amamentados/lactentes.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas com Ammy<sup>®</sup>.

#### **Populações Especiais**

##### **Uso pediátrico**

A segurança e eficácia de Ammy<sup>®</sup> foram estabelecidas em mulheres adultas e adolescentes em idade fértil. Espera-se que a segurança e a eficácia sejam as mesmas para adolescentes pós-púberes com menos ou mais de 16 anos. Ammy<sup>®</sup> é contraindicado antes da menarca. O estudo CF111/304 avaliou o perfil de segurança e sangramento de Ammy<sup>®</sup> em mulheres adolescentes com idade de 14 a 17 anos, cujos dados foram no geral consistentes com os achados no estudo principal em mulheres adultas (Ver Resultados de eficácia – Item 2).

##### **Uso geriátrico:**

Ammy<sup>®</sup> é indicado apenas para mulheres em idade fértil.

##### **Insuficiência hepática:**

O uso de Ammy<sup>®</sup> deve ser interrompido em caso de distúrbios agudos ou crônicos da função hepática até que os marcadores da função hepática retornem ao normal. Em caso de suspeita, a mulher deve procurar imediatamente um médico clínico especialista para exames e orientação.

##### **Insuficiência renal:**

Ver item 3 Características farmacológicas: Efeito na insuficiência renal.

#### **Diferenças por sexo:**

Ammy<sup>®</sup> é indicado apenas para mulheres em idade fértil.

#### **Atenção: Contém lactose**

**Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

**Atenção: Contém os corantes azul de indigotina 132 laca de alumínio, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

**Este medicamento não protege contra as doenças transmitidas por relações sexuais, inclusive a AIDS. Para essa proteção é recomendado que você ou seu parceiro use preservativo (camisinha) em cada relação sexual.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Nota: As informações de prescrição de medicações concomitantes devem ser consultadas para identificar possíveis interações.

As interações entre contraceptivos hormonais e outros medicamentos podem levar a hemorragias avançadas e/ou falha contraceptiva. As seguintes interações foram relatadas na literatura (principalmente com contraceptivos combinados, mas ocasionalmente também com pílulas só com progestógeno).

#### **Influência de outros medicamentos em Ammy<sup>®</sup>**

Tal como com outros contraceptivos hormonais, podem ocorrer interações entre Ammy<sup>®</sup> e outros medicamentos metabolizados pelas enzimas microssomais hepáticas. Isso pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais. Os fármacos metabolizados pelas enzimas microssomais são hidantoínas (ex.: fenitoína), barbitúricos (ex.: fenobarbital), primidona, carbamazepina, rifampicina, bosentana e medicamentos para tratar HIV (ex.: ritonavir, nevirapina, nelfinavir) e, possivelmente, também oxcarbazepina, topiramato, rifabutina, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*), o que pode promover uma interação medicamentosa com alteração do clearance dos medicamentos. Se tal interação ocorrer, a indução enzimática máxima não é vista geralmente por 2-3 semanas, mas pode ser mantida por pelo menos 4 semanas após a cessação da terapia medicamentosa. As mulheres em tratamento com qualquer uma destas substâncias deve utilizar temporariamente um método de barreira, além de Ammy<sup>®</sup>, durante o período de administração concomitante do fármaco e durante 28 dias após a sua interrupção. Em mulheres em terapia prolongada com indutores de enzimas hepáticas, outro método confiável e não-hormonal de contracepção deve ser considerado.

Os principais metabolitos da drospirenona no plasma humano, são gerados com um envolvimento escasso do sistema do citocromo P450. Portanto, é improvável que indutores e inibidores desta enzima possam influenciar o metabolismo da drospirenona.

#### **Influência de Ammy<sup>®</sup> em outros medicamentos**

Os contraceptivos hormonais, como Ammy<sup>®</sup>, podem afetar o metabolismo de algumas outras substâncias ativas. Consequentemente, as concentrações no plasma e no tecido podem aumentar (ex.: ciclosporina) ou diminuir (ex.: lamotrigina).

Com base em estudos in vitro e estudos de interação in vivo em mulheres voluntárias usando omeprazol, sinvastatina e midazolam como substrato marcador, é improvável uma interação da drospirenona com o metabolismo de outras substâncias ativas.

#### **Outras interações**

Os dados publicados não mostraram efeito significativo sobre o potássio sérico após o uso concomitante de drospirenona e inibidores da ECA ou AINEs em pacientes sem insuficiência renal. A utilização concomitante de Ammy<sup>®</sup> com antagonistas da aldosterona ou diuréticos poupadores de potássio não foi estudada. Neste caso, o potássio sérico deve ser testado durante o primeiro ciclo de tratamento (Ver item 5 - Advertências e precauções).

Tal como com outros produtos de contraceção hormonal, durante o tratamento com carvão ativado, a absorção de Ammy® pode ser reduzida, bem como a sua eficácia contraceptivas. Nestas circunstâncias, o conselho dado aos comprimidos esquecidos no item 8 Posologia e Modo de usar é aplicável.

### Testes laboratoriais

O uso de esteroides contraceptivos pode influenciar os resultados de certos testes laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos do fígado, tireoide, função adrenal e renal, níveis séricos de proteínas (carreadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros de coagulação e fibrinólise.

**Efeitos dos alimentos:** não há interferência da alimentação na absorção do produto.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

**Prazo de validade:** 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.**

Ammy® comprimido revestido ativo apresenta-se como comprimido revestido branco, redondo, gravado com as letras "D" e "E" em lados opostos.

Ammy® comprimido revestido placebo apresenta-se como comprimido revestido, verde, redondo com a letra "E" e o número "4" em lados opostos.

**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 tomar Ammy® com 28 comprimidos revestidos na cartela

Um comprimido revestido deve ser tomado diariamente durante 28 dias consecutivos, um comprimido revestido branco ativo por dia durante os primeiros 24 dias e um comprimido revestido verde inativo diariamente durante os 4 dias seguintes. Os comprimidos revestidos devem ser tomados todos os dias aproximadamente à mesma hora do dia, para que o intervalo entre dois comprimidos revestidos seja sempre de 24 horas. Os comprimidos revestidos devem ser tomados na ordem mostrada na cartela. Adesivos marcados com os 7 dias da semana são fornecidos. A mulher deve escolher o adesivo que começa no dia em que ela começa a tomar os comprimidos revestidos e colá-lo na cartela.

O primeiro comprimido revestido do tratamento deve ser tomado no primeiro dia do sangramento menstrual. Depois disso, a tomada de comprimidos revestidos é contínua. Uma cartela subsequente é iniciada imediatamente após o término da cartela anterior, sem interrupção na ingestão diária de comprimidos revestidos.

Início  
▼

SEG	TER	QUA	QUI	SEX	SAB	DOM
TER	QUA	QUI	SEX	SAB	DOM	SEG
QUA	QUI	SEX	SAB	DOM	SEG	TER
QUI	SEX	SAB	DOM	SEG	TER	QUA
SEX	SAB	DOM	SEG	TER	QUA	QUI
SAB	DOM	SEG	TER	QUA	QUI	SEX
DOM	SEG	TER	QUA	QUI	SEX	SAB

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

### Como começar Ammy®

Sem utilização prévia de um contraceptivo hormonal (no mês anterior):

A tomada de comprimidos revestidos deve começar no dia 1 do ciclo natural da mulher (primeiro dia do sangramento menstrual). Ao fazer isso, não são necessárias medidas contraceptivas adicionais.

**Após o aborto no primeiro trimestre, recomenda-se iniciar Ammy® imediatamente após o aborto.**

Nesse caso, não há necessidade de usar um método contraceptivo adicional.

### Após o parto ou aborto no segundo trimestre

O tratamento contraceptivo com Ammy® após o parto pode ser iniciado antes das menstruações terem

voltado. Se mais de 21 dias se passaram, a gravidez deve ser descartada e um método adicional de contracepção deve ser usado na primeira semana.

Para mulheres amamentando, ver o item 5 - Advertências e precauções no subitem amamentação.

**Mudando de um contraceptivo hormonal combinado (Contraceptivo Oral Combinado (COC), anel vaginal ou adesivo transdérmico)**

A mulher deve iniciar Ammy® de preferência no dia seguinte ao último comprimido revestido ativo (o último comprimido revestido que contém as substâncias ativas) do seu COC anterior ou no dia da remoção do anel vaginal ou do sistema transdérmico. Nestes casos, o uso de um contraceptivo adicional não é necessário.

A mulher também pode iniciar Ammy® o mais tardar no dia seguinte ao intervalo habitual sem comprimidos, sem anel, sem emplastos ou placebo do seu anticoncepcional hormonal combinado anterior, mas durante os primeiros 7 dias de tomada do comprimido, um método de barreira adicional é recomendado.

**Mudando de um método somente de progestógeno: Pílulas Só de Progestógeno (PSPs), injeção, implante ou de um sistema intrauterino (DIU) liberador de progestógeno**

A mulher pode trocar qualquer dia de outro PSP e deve iniciar Ammy® dentro de 24 horas após a interrupção do PSP anterior. Ao remover o DIU a mulher deve iniciar Ammy® no dia seguinte, dentro de 24 horas após a remoção. Uma mulher pode deixar de usar um contraceptivo injetável e deve iniciar o tratamento no dia em que a próxima injeção deveria ocorrer.

**Instruções para doses esquecidas**

<ul style="list-style-type: none"> <li>Se um comprimido ativo branco for esquecido</li> </ul>	<p>Tomar o comprimido esquecido assim que possível. Continue tomando um comprimido por dia, até o final da cartela.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Se dois ou mais comprimidos ativos brancos forem esquecidos</li> </ul>	<p>Tome o último comprimido esquecido assim que possível. Continue tomando um comprimido por dia até o final da cartela (um ou mais comprimidos esquecidos permanecerão na cartela). <b>Medidas adicionais de contracepção não hormonais (como camisinha ou espermicida) deverão ser utilizadas como alternativa se a paciente tiver relações sexuais nos 7 dias após o esquecimento dos comprimidos.</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Se um ou mais comprimidos inativos verdes forem esquecidos</li> </ul>	<p>Pule os dias dos comprimidos esquecidos e continue tomando um comprimido por dia, até o final da cartela.</p>

**Conselhos em caso de distúrbios gastrointestinais**

Se ocorrerem vômitos ou diarreia dentro de 3-4 horas após a tomada do comprimido revestido, o novo comprimido revestido (programado para o dia seguinte) deve ser tomado o mais rápido possível. O novo comprimido revestido deve ser tomado no prazo de 12 horas do horário habitual da tomada de comprimidos revestidos, se possível. Se forem esquecidos mais de dois comprimidos revestidos, observar o conselho referente ao Gerenciamento de comprimidos revestidos esquecidos, incluindo o uso de contracepção não hormonal adicional, conforme indicado acima.

**População pediátrica**

A segurança e a eficácia de Ammy® foram estabelecidas em mulheres em idade reprodutiva. Espera-se que a

segurança e a eficácia sejam as mesmas para adolescentes pós-púberes com idade entre 12 a 18 anos assim como em usuários com 18 anos ou mais. O uso desse produto é contraindicado antes da menstruação (menarca).

A tolerabilidade, segurança e aceitabilidade de Ammy® foi investigada num ensaio clínico conduzido na União Europeia durante mais de 12 meses em 103 mulheres adolescentes (12-18 anos).

(Ver os itens: 3 - Propriedades farmacodinâmicas e 5 Advertências e precauções Método de administração: Para uso oral.

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Tabela de reações adversas

As reações adversas que foram notificadas nos ensaios clínicos com Ammy® estão listadas na tabela abaixo. Todas as reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência: muito frequentes (1/10), frequentes (1/100 a <1/10), pouco frequentes (1/1.000 a <1/100), raras (1/10.000 a <1/1.000), muito raros (<1/10.000), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Classificação por Sistema corpóreo (versão 17.1 do MedDRA)	Comum >1/100 e < 1/10 (>1% e 10%)	Incomum > 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e 1%)	Raro > 1/10.000 e < 1/1.000 (>0,01% e 0,1%)	Desconhecido
Infecções e infestações		Infecção micótica vulvovaginal Infecção do trato urinário	Herpes oral	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		Anemia		
Distúrbios endocrinológicos		Distúrbio da função tiroideana Aumento do hormônio tireoestimulante Diminuição hormônio tireoestimulante		
Metabolismo e distúrbios nutricionais	Aumento de peso	Mudanças no apetite	<i>Diabetes mellitus</i>	
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Tontura Vertigem Enxaqueca	Disfunção do olfato Sonolência Hiperestesia Perturbação na atenção Hiperatividade psicomotora	
Distúrbios psiquiátricos	Diminuição da libido	Ansiedade Depressão Mudanças de humor Humor alterado Humor deprimido Irritabilidade Nervosismo Libido aumentada	Anorgasmia Ideação suicida Insônia Apatia	
Distúrbios nos olhos		Intolerância a lentes de contato	Astigmatismo Papiledema Olho seco	
Distúrbios cardíacos			Taquicardia Pré-síncope	
Distúrbios vasculares		Ondas de calor Flutuação da pressão arterial Epistaxe		
Distúrbios Gastrointestinal hepatobiliares	Náuseas	Dor abdominal Vômito Diarreia Prisão de ventre Distensão abdominal Flatulência	Úlcera gástrica Gastrite Doença do refluxo gastroesofágico Boca seca	
Distúrbios hepatobiliares		Aumento de Transaminases Aumento na bilirrubina no sangue	Adenoma hepático Dor hepática Lesão hepatocelular	

Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo	Acne	Alopecia Hiperidrose Erupção cutânea Seborreia Prurido	Dermatite alérgica Dermatite acneiforme Dermatite autoimune de progesterona Eczema Hirsutismo Pele seca Distúrbios na pele Suor noturno Reação de fotossensibilidade	
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos		Dor nas extremidades Dor nas costas Espasmos musculares	Inchaço nas articulações Artralgia	
Distúrbios renal e urinário			Poliúria Hemorragia no trato urinário	
Distúrbios no sistema reprodutivo e mama	Dor na mama Mastalgia Hemorragia vaginal Dismenorreia Menstruação irregular	Amenorreia Menorragia Neoplasia mamária benigna Cisto no ovário Secura vulvovaginal Corrimento vaginal Leiomiomas uterinos Hemorragia uterina Espasmo uterino Síndrome pré-menstrual		
Distúrbios condições gerais e de administração		Astenia Edema periférico Fadiga	Sensação de anormalidade Mal-estar Sede	
Investigações		Creatina fosfoquinase sérica aumentada Gama-Glutamiltransferase aumentada Potássio no sangue aumentado Triglicérides sanguíneos aumentados	Desidrogenase sérica de lactato aumentada Creatinina no sangue aumentada Triglicérides no sangue diminuído Colesterol no sangue anormal Lipoproteína de baixa densidade sanguínea aumentada	
Distúrbios do sistema imunológico		Hipersensibilidade		
Distúrbios no sistema respiratório, torácico e mediastinal			Dispneia	

**Notificação de suspeitas de reações adversas:**

A notificação de suspeitas de reações adversas após o registro do medicamento é importante. Permite uma monitorização contínua da relação risco/benefício do medicamento. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa."**

**10. SUPERDOSE**

Não houve relatos de efeitos deletérios graves de overdose. Os sintomas que podem ocorrer neste caso são náuseas, vômitos e sangramento vaginal leve. Não há antídotos e o tratamento adicional deve ser sintomático. No entanto, a drospirenona é um análogo da espironolactona que possui propriedades antimineralocorticóides. Potássio e sódio séricos e evidências de acidose metabólica devem ser monitorados em casos de superdosagem.

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

**III – DIZERES LEGAIS:**

Registro: 1.7817.0953

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**



**Produzido por: Laboratorios León Farma, S.A.**

Polígono Industrial Navatejera, C/ La Vallina s/n 24008 Navatejera León, Espanha

**Importado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.**

Anápolis - GO

**Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.**

Rua Bonnard (Green Valley I) nº 980 - Bloco 12 – Nível 3- Sala A - Alphaville  
Empresarial - Barueri -SP- CEP 06465-134 - C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07



**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/01/2024	0057461/24-4	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2024	0057461/24-4	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2024	Versão Inicial	VP/VPS	Comprimido revestido
--		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? <b>DIZERES LEGAIS</b>	VP	Comprimido revestido
						4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR <b>DIZERES LEGAIS</b>	VPS		