

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido ativo rosa contém 3 mg de drospirenona e estetrol mono-hidratado equivalente a 14,2 mg de estetrol.

Cada comprimido placebo branco não contém substâncias ativas.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido ativo rosa contém 40 mg de lactose mono-hidratada.

Cada comprimido placebo branco contém 68 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

O comprimido revestido por película ativo é rosa, com 6 mm de diâmetro, redondo, biconvexo, com um logótipo em forma de gota gravado numa das faces.

O comprimido revestido por película placebo é branco a esbranquiçado, com 6 mm de diâmetro, redondo, biconvexo, com um logótipo em forma de gota gravado numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção oral.

A decisão de prescrever Drovelis deverá ter em consideração os fatores de risco atuais de cada mulher, particularmente aqueles para o tromboembolismo venoso (TEV), e como o risco de TEV com Drovelis se compara a outros contraceptivos hormonais combinados (CHCs) (ver secções 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia e modo de administração

Como tomar Drovelis

Via oral.

Tomar um comprimido por dia durante 28 dias consecutivos. Os comprimidos têm de ser tomados todos os dias por volta da mesma hora, se necessário, com um pouco de líquido, pela ordem indicada no blister. Cada embalagem começa com 24 comprimidos ativos rosa, seguidos de 4 comprimidos placebo brancos. Cada embalagem seguinte é iniciada no dia seguinte ao último comprimido da embalagem anterior.

São fornecidas etiquetas autocolantes com os 7 dias da semana, e a etiqueta autocolante aplicável ao dia da semana deve ser colada no blister como um indicador de quando foi tomado o primeiro comprimido.

Habitualmente, a hemorragia de privação surge no 2º ou 3º dia após o início dos comprimidos placebo brancos e pode não ter terminado antes de iniciar o próximo blister. Ver “Controlo do ciclo” na secção 4.4.

Como iniciar Drovelis

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

A toma do comprimido deverá iniciar-se no 1º dia do ciclo menstrual da mulher, isto é, no primeiro dia da hemorragia menstrual, e ao proceder desta forma, não são necessárias medidas contraceptivas adicionais.

Se o primeiro comprimido for tomado entre o 2º e o 5º dia da menstruação da mulher, este medicamento só será eficaz após os primeiros 7 dias consecutivos da toma do comprimido ativo rosa. Por conseguinte, deverá ser utilizado adicionalmente um método contraceptivo de barreira, como um preservativo, durante estes primeiros 7 dias. A possibilidade de gravidez deve ser considerada antes de iniciar Drovelis.

- *Mudar de um CHC (contracetivo oral combinado (COC), anel vaginal ou sistema transdérmico)*

A mulher deve iniciar Drovelis, preferencialmente, no dia a seguir ao último comprimido ativo (o último comprimido que contém as substâncias ativas) do COC anterior mas, o mais tardar, no dia seguinte ao intervalo habitual sem comprimidos ou com comprimidos placebo do COC anterior. No caso de ter sido utilizado um anel vaginal ou sistema transdérmico, a mulher deve iniciar a toma de Drovelis, preferencialmente, no dia da remoção mas, o mais tardar, quando a próxima aplicação deveria ser realizada.

- *Mudar de um método só com progestagénio (pílula apenas com progestagénio, injeção, implante) ou de um dispositivo de libertação intrauterino (DLIU) de progestagénio*

A mulher pode mudar da pílula apenas com progestagénio em qualquer dia (de um implante ou de um DLIU, no dia da sua remoção, no caso de um injetável quando deveria ser administrada a próxima injeção), mas deverá, em todos estes casos, ser aconselhada a utilizar adicionalmente um método de barreira para os primeiros 7 dias consecutivos de toma de comprimidos.

- *Após um aborto ocorrido no primeiro trimestre*

A mulher pode iniciar imediatamente. Ao proceder desta forma, não são necessárias medidas contraceptivas adicionais.

- *Após um parto ou um aborto ocorrido no segundo trimestre*

A mulher deve ser aconselhada a iniciar entre o 21º e 28º dia após o parto ou aborto ocorrido no segundo trimestre. Quando iniciar mais tarde, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar adicionalmente um método de barreira durante os primeiros 7 dias. Contudo, se já tiver ocorrido uma relação sexual, deve ser excluída a possibilidade de gravidez antes de iniciar o CHC ou a mulher tem de esperar pelo seu primeiro período menstrual.

Para mulheres a amamentar, ver secção 4.6.

O que fazer em caso de esquecimento de comprimidos

Os comprimidos placebo brancos da última fila do blister podem ser desconsiderados. Contudo, devem ser rejeitados para evitar o prolongamento não intencional da fase de comprimidos placebo.

O seguinte conselho apenas se aplica ao **esquecimento dos comprimidos ativos rosa**:

Se o atraso na toma de qualquer comprimido ativo rosa for **inferior a 24 horas**, não há redução da proteção contracetiva. A mulher deve tomar o comprimido assim que possível e deve continuar a tomar os restantes comprimidos à hora habitual.

Se o atraso na toma de qualquer comprimido ativo rosa for **superior a 24 horas**, poderá haver redução da proteção contracetiva. Em caso de esquecimento de comprimidos, devem ser seguidas duas regras básicas:

1. O intervalo recomendado de comprimidos sem hormonas é de 4 dias, a toma dos comprimidos nunca deverá ser interrompida por um período superior a 4 dias.
2. São necessários 7 dias de toma ininterrupta de comprimidos ativos rosa para alcançar uma adequada supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

Assim, fazem-se as seguintes recomendações para a prática diária:

Dia 1-7

A mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que possível, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Posteriormente, deve continuar a tomar os comprimidos à hora habitual. Para além disso, deve ser utilizado um método de barreira, como um preservativo, até que a mulher complete 7 dias de toma ininterrupta dos comprimidos ativos rosa. No caso de ter ocorrido relação sexual nos 7 dias anteriores, deve ser considerada a possibilidade de gravidez. Quanto maior for o número de comprimidos esquecidos e quanto mais próximo se estiver da fase de comprimidos placebo, maior é o risco de uma gravidez.

Dia 8-17

A mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que possível, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Posteriormente, deve continuar a tomar os comprimidos à hora habitual. Tendo em consideração que a mulher tomou os seus comprimidos corretamente nos 7 dias anteriores ao primeiro comprimido esquecido, não é necessário utilizar precauções contracetivas adicionais. Contudo, se a mulher se esquecer de tomar mais do que 1 comprimido, deve ser aconselhada a utilizar precauções adicionais até que complete 7 dias de toma ininterrupta dos comprimidos ativos rosa.

Dia 18-24

O risco de redução da eficácia é eminente dada a proximidade do intervalo com comprimidos placebo. No entanto, é ainda possível prevenir a redução da eficácia contracetiva através de um ajuste no esquema de toma dos comprimidos. Ao aderir a qualquer uma das duas opções seguintes, não há necessidade de utilizar precauções contracetivas adicionais, desde que nos 7 dias anteriores ao primeiro comprimido esquecido a mulher tenha tomado todos os comprimidos corretamente. Se não for o caso, ela deve seguir a primeira destas duas opções e tomar também precauções adicionais até completar 7 dias de toma ininterrupta de comprimidos ativos rosa.

1. A mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que possível, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Posteriormente, deve continuar a tomar os comprimidos à hora habitual até os comprimidos ativos rosa serem utilizados. Os 4 comprimidos placebo brancos da última fila têm de ser rejeitados. O blister seguinte tem de ser iniciado imediatamente. É pouco provável que a mulher tenha uma hemorragia de privação até ao final dos comprimidos ativos rosa do segundo blister, mas podem ocorrer pequenas hemorragias (*spotting*) ou hemorragias intercorrentes durante os dias em que toma comprimidos ativos rosa.
2. A mulher também pode ser aconselhada a interromper a toma de comprimidos ativos rosa do blister atual. Posteriormente, deve tomar os comprimidos placebo brancos da última fila no

máximo até 4 dias, incluindo os dias em que se esqueceu de tomar comprimidos, e posteriormente continuar com o próximo blister.

Se a mulher se esqueceu de tomar comprimidos e, posteriormente, não tiver hemorragia de privação durante a fase de comprimidos placebo, deve ser considerada a possibilidade de uma gravidez.

Aconselhamento em caso de perturbações gastrointestinais

Em caso de perturbações gastrointestinais graves (p. ex., vômitos ou diarreia), a absorção pode não ser completa e devem ser tomadas medidas contraceptivas adicionais. Se ocorrerem vômitos dentro de 3 a 4 horas depois da toma de comprimidos ativos rosa, deverá ser tomado um novo comprimido (de substituição) assim que possível. O novo comprimido rosa deve ser tomado dentro de 24 horas em relação à hora habitual de toma, se possível. Se tiverem decorrido mais de 24 horas, é aplicável o aconselhamento relativo ao esquecimento de comprimidos descrito na secção 4.2 “*O que fazer em caso de esquecimento de comprimidos*”. Se a mulher não quiser alterar o seu esquema habitual de toma de comprimidos, terá que tomar o(s) comprimido(s) ativo(s) rosa adicional(ais) de outro blister.

Como adiar uma hemorragia de privação

Para atrasar um período menstrual, a mulher deverá continuar com outro blister de Drovelis, sem tomar os comprimidos placebo brancos do blister atual. A extensão pode ser mantida o tempo que ela desejar, até ao fim dos comprimidos ativos rosa do segundo blister. Durante a extensão, a mulher poderá apresentar hemorragia intercorrente ou *spotting*. A toma regular de Drovelis é então retomada após a fase de comprimidos placebo.

Para alterar o período menstrual para um dia da semana diferente daquele a que a mulher está habituada com o seu esquema atual, a mulher pode ser aconselhada a encurtar a fase de comprimidos placebo em tantos dias quantos quiser. Quanto mais curto for o intervalo, maior é o risco de não ocorrer a hemorragia de privação e de ocorrerem hemorragias intercorrentes e *spotting* durante a toma do blister seguinte (tal como quando se atrasa um período menstrual).

Populações especiais

Idosos

Drovelis não é indicado após a menopausa.

Compromisso renal

Drovelis não foi estudado especificamente em doentes com compromisso renal. Drovelis é contraindicado em mulheres com insuficiência renal grave (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos clínicos com Drovelis em doentes com compromisso hepático. Drovelis é contraindicado em mulheres com doença hepática grave até que os valores da função hepática tenham regressado ao normal (ver secção 4.3).

População pediátrica

Drovelis é indicado apenas após a menarca. A segurança e eficácia de Drovelis em adolescentes com menos de 16 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

4.3 Contraindicações

Uma vez que não se encontram ainda disponíveis dados epidemiológicos com CHCs contendo estetrol, considera-se que as contraindicações para os CHCs contendo etinilestradiol se aplicam à utilização de Drovelis. Os CHCs não deverão ser utilizados nas seguintes situações. No caso de qualquer uma das situações se manifestar pela primeira vez durante a utilização de Drovelis, o tratamento deve ser imediatamente suspenso.

- Presença ou risco de tromboembolismo venoso (TEV)

- TEV - TEV atual (com anticoagulantes) ou antecedentes de TEV (p. ex., trombose venosa profunda [TVP] ou embolia pulmonar [EP]).
- Predisposição hereditária ou adquirida conhecida para tromboembolismo venoso, tal como resistência à proteína C ativada (APC) (incluindo Fator V de Leiden), deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S.
- Grande cirurgia com imobilização prolongada (ver secção 4.4).
- Um risco elevado de tromboembolismo venoso devido à presença de múltiplos fatores de risco (ver secção 4.4).
- Presença ou risco de tromboembolismo arterial (TEA)
 - TEA – TEA atual, antecedentes de TEA (p. ex., enfarte do miocárdio [EM]) ou situação prodromal (p. ex., angina de peito).
 - Doença cerebrovascular – acidente vascular cerebral atual, antecedentes de acidente vascular cerebral ou situação prodromal (p. ex., acidente isquémico transitório [AIT]).
 - Predisposição hereditária ou adquirida conhecida para tromboembolismo arterial, tal como hiper-homocisteinemia e anticorpos antifosfolipídicos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
 - Antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
 - Um risco elevado de tromboembolismo arterial devido a múltiplos fatores de risco (ver secção 4.4) ou à presença de um fator de risco grave, tal como:
 - diabetes mellitus com sintomas vasculares;
 - hipertensão grave;
 - dislipoproteinemia grave.
- Presença ou antecedentes de doença hepática grave enquanto os valores da função hepática não tenham regressado aos valores normais.
- Insuficiência renal grave ou insuficiência renal aguda.
- Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos).
- Presença ou suspeita de patologias malignas sensíveis aos esteroides sexuais (p. ex., dos órgãos genitais ou das mamas).
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Se alguma das patologias ou fatores de risco abaixo mencionados estiver presente, a adequabilidade de Drovelis deverá ser discutida com a mulher antes de ela decidir começar a usar Drovelis.

Em caso de agravamento ou primeiro aparecimento de alguma destas patologias ou fatores de risco, a mulher deverá ser aconselhada a contactar o seu médico para determinar se a utilização de Drovelis deverá ser descontinuada. Todos os dados referidos a seguir baseiam-se em dados epidemiológicos obtidos com CHCs contendo etinilestradiol. Drovelis contém estetrol. Uma vez que não existem ainda dados epidemiológicos com CHCs contendo estetrol, considera-se que as advertências são aplicáveis ao uso de Drovelis.

Em caso de TEV ou TEA suspeitos ou confirmados, a utilização de CHCs tem de ser descontinuada. No caso de ser iniciada terapêutica anticoagulante, uma contraceção não hormonal alternativa adequada deve ser iniciada devido à teratogenicidade da terapêutica anticoagulante (cumarínicos).

Doenças circulatórias

Risco de TEV

A utilização de qualquer CHC aumenta o risco de TEV comparativamente com a não-utilização. **Os medicamentos que contêm etinilestradiol de baixa dosagem (<50 µg de etinilestradiol) em associação com levonorgestrel, norgestimato ou noretisterona estão associados ao menor risco de TEV. Desconhece-se atualmente como o risco com Drovelis se compara com estes medicamentos**

de risco inferior. A decisão de utilizar qualquer medicamento que não um com o risco menor de TEV deverá ser tomada apenas depois de discutida com a mulher para assegurar que esta compreende o risco de TEV com CHCs, como os seus fatores de risco atuais influenciam este risco e que o risco de TEV é mais elevado no primeiro ano de sempre de utilização.

Também existe alguma evidência de que o risco é aumentado quando um CHC é reiniciado após uma interrupção da utilização de 4 semanas ou mais.

Em mulheres que não utilizam um CHC e que não estão grávidas, cerca de 2 em cada 10.000 desenvolverão um TEV ao longo do período de um ano. No entanto, em cada mulher, o risco poderá ser bastante mais elevado, dependendo dos seus fatores de risco subjacentes (ver abaixo).

Estudos epidemiológicos em mulheres que usam contraceptivos hormonais combinados de baixa dosagem (<50 µg de etinilestradiol) revelaram que em cada 10.000 mulheres, entre cerca de 6 a 12 desenvolverão um TEV em um ano.

Estima-se¹ que em cada 10.000 mulheres que utilizam um CHC contendo etinilestradiol e drospirenona, entre 9 e 12 mulheres desenvolverão um TEV em um ano; tal compara-se com cerca de 6² em cada 10.000 mulheres que utilizam um CHC contendo levonorgestrel.

Desconhece-se atualmente como o risco de TEV com CHCs que contenham estetrol e drospirenona se compara com o risco de CHCs contendo baixa dosagem de levonorgestrel.

O número de TEVs por ano com CHCs de baixa dosagem é menor do que o número esperado em mulheres durante a gravidez ou no período pós-parto.

O TEV poderá ser fatal em 1-2% dos casos.

Em casos extremamente raros, foi notificada trombose ocorrida em utilizadoras de CHC noutros vasos sanguíneos, p. ex., veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais ou da retina.

Fatores de risco para TEV

O risco de complicações tromboembólicas venosas em utilizadoras de CHC poderá aumentar substancialmente em uma mulher com fatores de risco adicionais, particularmente se existirem múltiplos fatores de risco (ver tabela 1).

Drovelis é contraindicado se uma mulher tiver múltiplos fatores de risco que a colocam num risco elevado de trombose venosa (ver secção 4.3). Se uma mulher tiver mais de um fator de risco, é possível que o aumento do risco seja maior do que a soma dos fatores individuais – neste caso, o seu risco total de TEV deverá ser considerado. Se o balanço de benefícios e riscos for considerado negativo, um CHC não deverá ser prescrito (ver secção 4.3).

Tabela 1: Fatores de risco para TEV

Fator de risco	Comentário
Obesidade (índice de massa corporal [IMC] superior a 30 kg/m ²).	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante considerar se outros fatores de risco também presentes.

¹Estas incidências foram estimadas a partir da totalidade dos dados de estudo epidemiológico, utilizando riscos relativos para os diferentes medicamentos comparados com CHCs contendo levonorgestrel.

² Ponto médio do intervalo de 5-7 por 10.000 Mulheres-Ano, baseado num risco relativo para CHCs contendo levonorgestrel *versus* não-utilização de cerca de 2,3 a 3,6.

<p>Imobilização prolongada, grande cirurgia, qualquer cirurgia às pernas ou à pélvis, neurocirurgia ou traumatismo importante.</p> <p>Nota: a imobilização temporária, incluindo viagens aéreas >4 horas, também pode ser um fator de risco de TEV, particularmente em mulheres com outros fatores de risco.</p>	<p>Nestas situações, é aconselhável descontinuar a utilização da pílula (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos, quatro semanas antes) e não retomar até duas semanas após completa remobilização. Deverá ser utilizado outro método de contraceção para evitar uma gravidez não intencional.</p> <p>Deverá ser considerada terapêutica antitrombótica se Drovelis não tiver sido descontinuado antecipadamente.</p>
<p>Antecedentes familiares positivos (TEV num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, p. ex., antes dos 50 anos).</p>	<p>Caso se suspeite de predisposição congénita, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir acerca da utilização de qualquer CHC.</p>
<p>Outras situações clínicas associadas a TEV.</p>	<p>Cancro, lúpus eritematoso sistémico, síndrome urémica hemolítica, doença entérica inflamatória crónica (doença de Crohn ou colite ulcerosa) e doença de células falciformes.</p>
<p>Aumento da idade.</p>	<p>Particularmente acima dos 35 anos.</p>

Não existe consenso sobre o possível papel das veias varicosas e da tromboflebite superficial no início ou progressão de trombose venosa.

O risco aumentado de tromboembolismo na gravidez, e particularmente o período de 6 semanas do puerpério, tem de ser considerado (para informação sobre gravidez e aleitamento, ver secção 4.6).

Sintomas de TEV (TVP e EP)

Em caso de sintomas, as mulheres deverão ser aconselhadas a procurar atenção médica urgente e a informar o profissional de saúde de que está a tomar um CHC.

Os sintomas de TVP podem incluir:

- tumefação unilateral da perna e/ou pé ou ao longo de uma veia na perna;
- dor ou sensibilidade na perna, que poderá ser apenas sentida quando em pé ou ao andar;
- calor aumentado na perna afetada; pele vermelha ou descorada na perna.

Os sintomas de EP podem incluir:

- início súbito de falta de ar ou respiração rápida inexplicáveis;
- tosse súbita que poderá estar associada a hemoptise;
- dor torácica aguda;
- atordoamento ou tonturas graves;
- batimento cardíaco rápido ou irregular.

Alguns destes sintomas (p. ex., “falta de ar”, “tosse”) são não-específicos e poderão ser mal interpretados como acontecimentos mais frequentes ou menos graves (p. ex., infeções do trato respiratório).

Outros sinais de oclusão vascular podem incluir: dor súbita, tumefação e ligeira descoloração azul de uma extremidade.

Se a oclusão ocorrer no olho, os sintomas podem ir desde visão desfocada sem dor, que pode progredir até à perda de visão. Por vezes, a perda de visão pode ocorrer quase imediatamente.

Risco de TEA

Estudos epidemiológicos associaram a utilização de CHCs com um risco aumentado para tromboembolismo arterial (enfarte do miocárdio [EM]) ou para acidente cerebrovascular (p. ex., AIT, acidente vascular cerebral). Os acontecimentos tromboembólicos arteriais poderão ser fatais.

Fatores de risco para TEA

O risco de complicações tromboembólicas arteriais ou de um acidente cerebrovascular em utilizadoras de CHC aumenta em mulheres com fatores de risco (ver tabela 2). Drovelis é contraindicado se uma mulher tiver um fator de risco grave ou múltiplos fatores de risco para TEA que a colocam num risco elevado de trombose arterial (ver secção 4.3). Se uma mulher tiver mais do que um fator de risco, é possível que o aumento do risco seja maior do que a soma dos fatores individuais – neste caso, o seu risco total deverá ser considerado. Se o balanço de benefícios e riscos for considerado negativo, um CHC não deverá ser prescrito (ver secção 4.3).

Tabela 2: Fatores de risco para TEA

Fator de risco	Comentário
Aumento da idade	Particularmente acima dos 35 anos.
Tabagismo	As mulheres deverão ser aconselhadas a não fumar se desejarem utilizar um CHC. Mulheres com mais de 35 anos que continuam a fumar deverão ser vivamente aconselhadas a utilizarem um método diferente de contraceção.
Hipertensão	
Obesidade (IMC superior a 30 kg/m ²)	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante em mulheres com fatores de risco adicionais.
Antecedentes familiares positivos (tromboembolismo arterial num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, p. ex., antes dos 50 anos)	Caso se suspeite de predisposição congénita, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir acerca da utilização de qualquer CHC.
Enxaqueca	Um aumento na frequência ou gravidade da enxaqueca durante a utilização de CHC (que poderá ser prodrómico de um acontecimento cerebrovascular) poderá ser uma razão para descontinuação imediata.
Outras situações clínicas associadas com acontecimentos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiper-homocisteinemia, doença valvular cardíaca e fibrilhação auricular, dislipoproteinemia e lúpus eritematoso sistémico.

Sintomas de TEA

Em caso de sintomas, as mulheres deverão ser aconselhadas a procurar atenção médica urgente e a informar o profissional de saúde de que está a tomar um CHC.

Os sintomas de um acidente cerebrovascular podem incluir:

- entorpecimento ou fraqueza súbita da face, braço ou perna, especialmente de um lado do corpo;
- problemas súbitos ao andar, tonturas, perda de equilíbrio ou de coordenação;
- confusão súbita, problemas ao falar ou entender;
- problemas súbitos de visão em um ou ambos os olhos;
- cefaleia súbita, grave ou prolongada sem causa conhecida;
- perda de consciência ou desmaio com ou sem convulsão.

Os sintomas temporários sugerem que o acontecimento é um acidente isquémico transitório (AIT).

Os sintomas de enfarte do miocárdio (EM) podem incluir:

- dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou de enfartamento no peito, braço ou abaixo do esterno;
- desconforto que irradia para as costas, maxilar, garganta, braço, estômago;
- sensação de estar cheio, ter indigestão ou sufoco;
- sudação, náuseas, vômitos ou tonturas;
- fraqueza extrema, ansiedade ou falta de ar;
- batimentos cardíacos rápidos ou irregulares.

Tumores

Em alguns estudos epidemiológicos foi notificado um risco aumentado de cancro do colo do útero em utilizadoras de longo prazo de CHCs contendo etinilestradiol (> 5 anos), mas continua a haver controvérsia sobre em que medida este indício é atribuído a variáveis de confundimento de comportamento sexual e outros fatores tais como o vírus do papiloma humano (HPV).

O risco de cancro do ovário e do endométrio é reduzido com o uso de CHCs de alta dosagem (50 µg de etinilestradiol). Tem ainda de ser confirmado se este facto também se aplica aos CHCs contendo estetrol.

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos, notificou a existência de um ligeiro aumento do risco relativo (RR=1,24) de ter cancro da mama diagnosticado em mulheres que estão atualmente a utilizar CHCs contendo etinilestradiol. O risco acrescido desaparece gradualmente no período de 10 anos após suspensão da utilização do CHC. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o número adicional de casos de cancro da mama diagnosticado em utilizadoras atuais e recentes de CHC é pequeno em relação ao risco global de cancro da mama. Os cancros da mama diagnosticados em mulheres utilizadoras de CHCs encontram-se, normalmente, num estadio clinicamente menos avançado do que os diagnosticados em não utilizadoras. Este padrão observado de aumento do risco pode estar relacionado com um diagnóstico de cancro da mama mais precoce em utilizadoras de CHCs, com efeitos biológicos dos CHCs ou uma combinação de ambos.

Em casos raros, foram notificados em utilizadoras de CHCs contendo etinilestradiol, tumores hepáticos benignos e ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos. Em casos isolados, estes tumores originaram hemorragias intra-abdominais potencialmente fatais. Consequentemente, deve ser considerado o tumor hepático no diagnóstico diferencial quando ocorre dor abdominal intensa na zona superior do abdómen, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal numa mulher que toma CHCs.

Hepatite C

Durante os estudos clínicos com doentes tratados para a infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) com medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, foram significativamente mais frequentes aumentos da ALT 5 vezes acima do limite superior normal em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, como os CHC. Adicionalmente, também em doentes tratados com glecaprevir/pibrentasvir, foram observados aumentos da ALT em mulheres a utilizarem medicamentos com etinilestradiol, tais como os CHC. Mulheres a utilizar medicamentos contendo outros estrogénios, diferentes do etinilestradiol, tiveram uma taxa de aumento de ALT similar à das que não receberam qualquer estrogénio; no entanto, devido ao número limitado de mulheres a tomar estes outros estrogénios, recomenda-se precaução na administração concomitante com o regime terapêutico combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina e também com o regime glecaprevir/pibrentasvir. Ver também secção 4.5.

Outras situações

O componente progestogénio de Drovelis, drospirenona, é um antagonista da aldosterona com propriedades poupadoras de potássio. Na maioria dos casos, não se espera aumento dos níveis de potássio. No entanto, num estudo clínico com drospirenona, alguns doentes com compromisso renal

ligeiro ou moderado e com utilização concomitante de medicamentos poupadores de potássio, os níveis séricos de potássio aumentaram ligeira, mas não significativamente, durante a toma de 3 mg de drospirona durante 14 dias. Deste modo, é recomendada a monitorização do potássio sérico durante o primeiro ciclo de tratamento com Drovelis em doentes com insuficiência renal e sujeitos a pré-tratamento ao nível do potássio sérico no intervalo de referência superior e particularmente durante a utilização concomitante de medicamentos poupadores de potássio. Ver também secção 4.5.

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou antecedentes familiares relacionados, podem ter um risco aumentado de pancreatite quando utilizam CHCs.

Embora tenham sido notificados ligeiros aumentos da pressão arterial em muitas mulheres a tomar CHCs, os aumentos clinicamente relevantes são raros. Não foi estabelecida uma relação entre a utilização de CHC e a hipertensão clínica. Contudo, se surgir uma hipertensão mantida clinicamente significativa durante a utilização de um CHC, será prudente o médico suspender a toma dos comprimidos e tratar a hipertensão. Se considerado adequado, a utilização do CHC pode ser retomada desde que se tenham alcançado valores normotensivos com a terapêutica anti-hipertensiva.

Foi notificada a ocorrência ou agravamento das seguintes situações, quer durante a gravidez quer durante a utilização de CHC, mas a evidência de uma associação com a utilização de CHC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados com colestase; litíase biliar; porfiria; lúpus eritematoso sistémico; síndrome urémica hemolítica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda de audição relacionada com otosclerose.

Os estrógenos exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido.

As alterações agudas ou crónicas da função hepática podem requerer a descontinuação da utilização do CHC até que os marcadores da função hepática regressem ao normal. A recidiva de icterícia colestatática que se manifestou pela primeira vez durante a gravidez ou utilização prévia de esteroides sexuais, exige a suspensão dos CHCs.

Embora os CHCs possam ter um efeito sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glucose, não existe qualquer evidência sobre a necessidade de alterar o regime terapêutico em mulheres diabéticas que utilizam CHCs de baixa dosagem (contendo <50 µg de etinilestradiol). Contudo, as mulheres diabéticas devem ser cuidadosamente vigiadas, especialmente na fase inicial da utilização de CHC.

Agravamento de depressão endógena, de epilepsia, de doença de Crohn e de colite ulcerosa foi relatado durante a utilização de CHC.

A depressão e o humor depressivo são efeitos indesejáveis bem conhecidos da utilização de contraceptivos hormonais (ver secção 4.8). A depressão pode ser grave e é um fator de risco 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 pouco tempo após o início do tratamento.

Ocasionalmente poderá surgir cloasma, especialmente em mulheres com antecedentes de cloasma gravídico. As mulheres com tendência para cloasma, devem evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta durante a utilização de CHCs.

Exame/consulta médica

Antes da iniciação ou reinstituição de Drovelis, deverão ser considerados os antecedentes médicos completos (incluindo antecedentes familiares) e tem de se excluir uma gravidez. A tensão arterial deverá ser medida e realizado um exame físico, orientado pelas contra-indicações (ver secção 4.3) e advertências (ver secção 4.4). É importante chamar a atenção da mulher para a informação sobre trombose venosa e arterial, incluindo o risco de Drovelis comparativamente a outros CHCs, os sintomas de TEV e TEA, os fatores de risco conhecidos e o que fazer no caso de uma suspeita de

trombose. A mulher deverá também ser instruída a ler cuidadosamente o folheto informativo e a seguir os conselhos apresentados. A frequência e a natureza dos exames deverão ser baseados em orientações de práticas estabelecidas e serem adaptados a cada mulher.

As mulheres deverão ser aconselhadas que os contraceptivos hormonais não protegem contra infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) e/ou síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Redução da eficácia

A eficácia dos CHCs pode ser reduzida em situações de esquecimento de comprimidos (ver secção 4.2), perturbações gastrointestinais durante a toma de comprimidos ativos rosa (ver secção 4.2) ou uso concomitante de medicamentos (ver secção 4.5).

Controlo do ciclo

Com todos os CHCs, podem ocorrer hemorragias imprevistas (*spotting* ou hemorragias), especialmente durante os primeiros meses de utilização. Consequentemente, a avaliação de qualquer hemorragia irregular apenas será significativa após um período de adaptação de cerca de três ciclos. A hemorragia imprevista ou *spotting* ocorreu em 14% a 20% das mulheres a utilizar Drovelis. A maioria destes episódios envolveu apenas *spotting*.

Se as irregularidades hemorrágicas persistirem ou ocorrerem após ciclos anteriores regulares, devem ser consideradas causas não hormonais e serem realizados exames complementares de diagnóstico adequados para excluir neoplasia ou gravidez. Estas medidas poderão incluir curetagem.

Numa pequena percentagem de mulheres (6-8%), pode não ocorrer hemorragia de privação durante a fase de comprimidos placebo. Se ocorrer ausência de hemorragia de privação e Drovelis tiver sido tomado de acordo com as instruções descritas na secção 4.2, é pouco provável que a mulher esteja grávida. No entanto, tem de ser excluída a possibilidade de gravidez antes de continuar a utilizar Drovelis se Drovelis não tiver sido tomado de acordo com as instruções ou se não ocorreram duas hemorragias de privação consecutivas.

Análises laboratoriais

A utilização de contraceptivos esteroides pode influenciar os resultados de certas análises laboratoriais, incluindo os parâmetros bioquímicos das funções hepática, tiroideia, suprarrenal e renal, os valores plasmáticos das proteínas (de transporte), p. ex., globulina de ligação aos corticosteroides (CBG) e frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros do metabolismo dos hidratos de carbono e os parâmetros de coagulação e fibrinólise. Em geral, as alterações mantêm-se dentro do intervalo laboratorial de referência. A drospironona provoca um aumento da atividade da renina e da aldosterona plasmáticas induzido pela sua ligeira atividade antimineralocorticoide.

Excipientes

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nota: A informação de prescrição dos medicamentos usados concomitantemente deverá ser consultada de forma a identificar potenciais interações.

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos em Drovelis

Podem ocorrer interações com medicamentos que induzam as enzimas microssomais, o que pode resultar num aumento da depuração das hormonas sexuais, podendo conduzir a hemorragia intercorrente e/ou falha contraceptiva.

- *Tratamento*

Pode ser observada indução enzimática logo após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada dentro de algumas semanas. Após a interrupção da terapêutica com o medicamento, a indução enzimática pode manter-se durante cerca de 4 semanas.

- *Tratamento de curta duração*

As mulheres sob tratamento com medicamentos indutores enzimáticos devem, temporariamente, utilizar um método de barreira ou outro método contraceptivo adicionalmente ao CHC. O método de barreira tem de ser utilizado durante todo o período de terapêutica concomitante e durante 28 dias após a sua descontinuação. Se a administração concomitante do medicamento ultrapassar os últimos comprimidos ativos rosa do blister do CHC, os comprimidos placebo brancos têm de ser rejeitados e o blister seguinte de CHC deverá ser iniciado imediatamente.

- *Tratamento de longa duração*

Em mulheres sob tratamento de longa duração com substâncias ativas indutoras das enzimas hepáticas, recomenda-se a utilização de outro método contraceptivo de confiança, não-hormonal.

Foram relatadas as seguintes interações na literatura.

Medicamentos que aumentam a depuração dos CHCs (indução enzimática), p. ex.:

barbitúricos, bosentano, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina e medicamentos para o VIH (por ex., ritonavir, nevirapina e efavirenz), e possivelmente também felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

Medicamentos com efeitos variáveis sobre a depuração dos CHCs:

Quando administrados concomitantemente com CHCs, muitas associações de inibidores da protease do VIH e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, incluindo associações com inibidores do VHC, podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progestagénios. O efeito destas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos.

Assim, deve ser consultada a informação de prescrição de medicamentos para o VIH/VHC administrados concomitantemente para identificar potenciais interações e recomendações relacionadas. No caso de dúvida, deve ser utilizado um método de barreira adicional pela mulher que esteja sob terapêutica com inibidores da protease ou inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos.

Medicamentos que reduzem a depuração de CHCs (inibidores enzimáticos):

A relevância clínica de potenciais interações com inibidores enzimáticos ainda é desconhecida. A administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de estrogénios ou progestagénios ou ambos.

- *Potenciais interações com drospirenona*

Num estudo de dose múltipla com uma associação drospirenona (3 mg/dia) / etinilestradiol (0,02 mg/dia), a coadministração do inibidor potente do CYP3A4, cetoconazol, durante 10 dias, aumentou a área sob a curva durante um período de 24 horas ($AUC_{(0-24\text{ h})}$) da drospirenona (e do etinilestradiol) em 2,7 vezes (e 1,4 vezes, respetivamente).

- *Potenciais interações com estetrol*

O estetrol é predominantemente glucuronidado pela enzima UDP-glucuronosiltransferase (UGT) 2B7 (ver secção 5.2 “Propriedades farmacocinéticas”). Não foi observada nenhuma interação clínica relevante com o estetrol e o inibidor potente de UGT, ácido valpróico.

Efeitos de Drovelis noutros medicamentos

Os contraceptivos orais poderão afetar o metabolismo de certas substâncias ativas. Consequentemente, as concentrações plasmáticas e nos tecidos tanto poderão aumentar (p. ex., ciclosporina) como diminuir (p. ex., lamotrigina).

Com base em estudos de inibição *in vitro* e em estudos de interação *in vivo* em mulheres voluntárias utilizando omeprazol, sinvastatina e midazolam como substrato marcador, é improvável uma interação da drospirenona em dosagens de 3 mg com o metabolismo de outras substâncias ativas.

Com base em estudos de inibição *in vitro*, é improvável uma interação do estetrol incluído em Drovelis com o metabolismo de outras substâncias ativas.

Interações farmacodinâmicas

A utilização concomitante com os medicamentos para o VHC contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, associado ou não a ribavirina, pode aumentar o risco de aumentos da ALT em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, como os CHC (ver secção 4.4). As mulheres a utilizar medicamentos contendo outros estrogénios, diferentes do etinilestradiol, tiveram uma taxa de aumento de ALT semelhante à das que não receberam qualquer estrogénio; no entanto, devido ao número limitado de mulheres a tomar estes outros estrogénios, recomenda-se precaução na administração concomitante com o regime terapêutico combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina e também com o regime glecaprevir/pibrentasvir (ver secção 4.4).

Em doentes sem compromisso renal, a utilização concomitante de drospirenona com inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) não apresentou um efeito significativo no potássio sérico. No entanto, a utilização concomitante de Drovelis com antagonistas da aldosterona ou diuréticos poupadores de potássio não foi estudada. Neste caso, o potássio sérico deverá ser monitorizado durante o primeiro ciclo de tratamento. Ver também secção 4.4.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Drovelis não é indicado durante a gravidez.

Se ocorrer uma gravidez durante a toma de Drovelis, a toma de comprimidos tem de ser interrompida.

Os dados de utilização de Drovelis em mulheres grávidas são limitados.

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Com base na experiência em animais, os efeitos adversos devido à ação hormonal das substâncias ativas não podem ser excluídos.

O risco aumentado de TEV durante o período pós-parto deverá ser considerado quando se reinicia Drovelis (ver secções 4.2 e 4.4).

Amamentação

Podem ser excretadas pequenas quantidades de esteroides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos com o leite materno e pode afetar a criança.

A amamentação pode ser influenciada pelos CHCs uma vez que estes podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Consequentemente, não é recomendada a utilização de CHCs

antes do desmame total do lactente e deve ser proposto um método contraceptivo alternativo à mulher que deseja amamentar.

Fertilidade

Drovelis é indicado para contraceção oral. Para obter informações sobre o retorno à situação de fertilidade, ver secção 5.1.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Drovelis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas com Drovelis são metrorragia (4,3%), cefaleia (3,2%), acne (3,2%), hemorragia vaginal (2,7%) e dismenorrea (2,4%).

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas que foram identificadas encontram-se na tabela abaixo (ver tabela 3).

As reações adversas estão classificadas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA e grupos de frequência segundo a seguinte convenção: frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabela 3: Lista das reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações		Infeção fúngica Infeção vaginal Infeção do trato urinário	Mastite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)			Fibroadenoma da mama
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição		Alteração do apetite	Hipercaliemia Retenção de líquidos
Perturbações do foro psiquiátrico	Perturbações e alterações do humor ⁽¹⁾ Perturbação da libido	Depressão ⁽²⁾ Perturbação de ansiedade ⁽³⁾ Insónia Perturbação emocional ⁽⁴⁾ Stress	Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Enxaqueca Tonturas Parestesia Sonolência	Amnésia
Afeções oculares			Insuficiência visual Visão turva Olho seco

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigens
Vasculopatias		Afrontamentos	Hipertensão Trombose venosa Tromboflebite Hipotensão Veia varicosa
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal Náuseas	Distensão abdominal Vómitos Diarreia	Doença de refluxo gastroesofágico Colite Perturbação da motilidade gastrointestinal Obstipação Dispepsia Flatulência Boca seca Tumefação labial
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Acne	Alopécia Hiperidrose ⁽⁵⁾ Afeções da pele ⁽⁶⁾	Dermatite ⁽⁷⁾ Alteração da pigmentação ⁽⁸⁾ Hirsutismo Seborreia Prurido Tumefação da face Urticária Descoloração da pele
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dorsalgia	Espasmos musculares Desconforto nos membros Tumefação articular Dor na extremidade
Doenças renais e urinárias			Espasmo vesical Odor anormal da urina
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais			Gravidez ectópica
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dor mamária Metrorragia Hemorragia vaginal Dismenorreia Menorragia	Hemorragia de privação anormal ⁽⁹⁾ Tumefação mamária Anomalia vulvovaginal ⁽¹⁰⁾ Corrimento vaginal Síndrome pré-menstrual Massa da mama ⁽¹¹⁾ Espasmo uterino Hemorragia uterina Menometrorragia Dispareunia	Quisto do ovário Perturbações da lactação Anomalia endometrial Hemorragia uterina disfuncional Dor pélvica Afeção mamilar Descoloração mamária Hemorragia durante o coito
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga Edema Dor torácica Sensação anormal	Mal-estar geral ⁽¹²⁾ Dor Hipertermia
Exames	Flutuação de peso	Enzima hepática	Tensão arterial aumentada

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
complementares de diagnóstico		aumentada Lípidos anormais	Testes da função renal anómalos Caliemia aumentada Glicemia aumentada Concentração de hemoglobina diminuída Ferritina sérica diminuída Presença de sangue na urina

(1) incluindo labilidade emotiva, fúria, humor eufórico, irritabilidade, humor modificado e oscilações do humor

(2) incluindo humor depressivo, sintoma depressivo, crises de choro e depressão

(3) incluindo agitação, ansiedade, perturbação de ansiedade generalizada e ataque de pânico

(4) incluindo perturbação emocional, sofrimento emocional e choro

(5) incluindo suores noturnos, hiperidrose e suores frios

(6) incluindo pele seca, erupção cutânea e tumefação da pele

(7) incluindo dermatite e eczema

(8) incluindo cloasma e hiperpigmentação cutânea

(9) incluindo hemorragia de privação anormal, amenorreia, perturbação menstrual, menstruação irregular, oligomenorreia e polimenorreia

(10) incluindo odor vaginal, mal-estar vulvovaginal, secura vulvovaginal, dor vulvovaginal, prurido vulvovaginal e sensação de ardor vulvovaginal

(11) incluindo massa da mama e doença fibroquística da mama

(12) incluindo mal-estar geral e estado de rendimento diminuído

Descrição de reações adversas selecionadas

Em mulheres a utilizar CHCs foi observado um risco aumentado de acontecimentos trombóticos e tromboembólicos arteriais e venosos, incluindo enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, acidentes isquémicos transitórios, trombose venosa e embolia pulmonar, os quais são discutidos mais detalhadamente na secção 4.4.

Os seguintes acontecimentos adversos graves têm sido notificados em mulheres a utilizar CHCs, os quais são discutidos na secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização:

- Perturbações tromboembólicas venosas;
- Perturbações tromboembólicas arteriais;
- Hipertensão;
- Tumores hepáticos;
- Ocorrência ou agravamento de situações em que a associação com a utilização de CHCs não é conclusiva: doença de Crohn, colite ulcerosa, epilepsia, mioma uterino, porfíria, lúpus eritematoso sistémico, herpes gestacional, coreia de Sydenham, síndrome hemolítica urémica, icterícia colestática;
- Cloasma;
- Perturbações agudas ou crónicas da função hepática poderão implicar a suspensão da utilização de CHCs até que os marcadores da função hepática retornem ao normal.
- Estrógenos exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido.

A frequência de diagnóstico de cancro da mama está muito ligeiramente aumentada nas utilizadoras de CHC. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos, o número adicional é baixo em relação ao risco total de cancro da mama. A relação causal com a utilização de CHC é desconhecida. Para mais informação, ver secções 4.3 e 4.4.

Interações

Pode ocorrer hemorragia intercorrente e/ou falha contraceptiva resultante da interação de outros medicamentos (indutores enzimáticos) com contraceptivos orais (ver secção 4.5).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não se registou, até ao momento, qualquer experiência de sobredosagem com Drovelis. Com base na experiência geral com contraceptivos orais combinados, os sintomas que poderão eventualmente ocorrer no caso de tomar uma sobredosagem de comprimidos ativos rosa são náuseas, vômitos e hemorragia de privação. A hemorragia de privação poderá mesmo ocorrer em raparigas antes da menarca, se estas tomarem o medicamento acidentalmente. Não existem antídotos e o tratamento a seguir deverá ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas sexuais e moduladores do sistema genital, progestagénios e estrogénios, associações fixas, código ATC: G03AA18

Mecanismo de ação

Drovelis contém o estrogénio estetrol e o progestagénio drospirenona. O estetrol é um estrogénio produzido apenas durante a gravidez pelo fígado fetal humano.

O estetrol demonstra atividade antigonadotrópica caracterizada por uma diminuição dependente da dose nos níveis séricos da hormona folículo-estimulante (FSH) e da hormona luteinizante (LH).

O progestagénio drospirenona possui propriedades progestagénicas, antigonadotrópicas, antiandrogénicas e ligeiras propriedades antimineralocorticoides e não tem atividade estrogénica, glucocorticoide ou antiglicocorticoide. Estas propriedades são farmacologicamente semelhantes às da hormona natural progesterona.

O efeito contraceptivo de Drovelis é baseado na interação de vários fatores, sendo o mais importante a inibição da ovulação.

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados dois estudos clínicos a nível mundial, um estudo principal na UE/Rússia e um estudo de suporte nos EUA em mulheres entre os 16 e os 50 anos de idade durante 13 ciclos/1 ano.

Foram calculados os seguintes Índices de Pearl em mulheres dos 18 aos 35 anos de idade no estudo principal da UE/Rússia, com base num total de 14.759 ciclos, dos quais foram excluídos os ciclos com contraceção de apoio e os ciclos sem atividade sexual:

Falência do método: 0,26 (limite superior do intervalo de confiança de 95%: 0,77);

Falência do método e da utilizadora: 0,44 (limite superior do intervalo de confiança de 95%: 1,03).

No estudo realizado nos EUA foram calculados Índices de Pearl mais elevados do que os observados no estudo da UE/Rússia. Sabe-se que os Índices de Pearl dos estudos realizados nos EUA são mais elevados do que os observados em estudos na UE, mas a causa desta discrepância não é conhecida.

Num estudo aleatorizado, aberto, 97% das mulheres no grupo de Drovelis demonstraram um regresso à ovulação até ao final do ciclo pós-tratamento.

A histologia endometrial foi investigada num subgrupo de mulheres (n=108) num estudo clínico após até 13 ciclos de tratamento. Não foram observados resultados anómalos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Drovelis em todos os subgrupos da população pediátrica em contraceção oral (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Estetrol

Absorção

O estetrol é rapidamente absorvido após ingestão. Após a toma de Drovelis, são atingidas concentrações plasmáticas máximas de 17,9 ng/ml 0,5 a 2 horas após uma ingestão única. A exposição geral ao estetrol é semelhante, independentemente da ingestão de alimentos. A C_{max} do estetrol é reduzida em, aproximadamente, 50% após a ingestão de alimentos.

Distribuição

O estetrol não se liga à SHBG. O estetrol mostrou ligação moderada às proteínas plasmáticas humanas (45,5% a 50,4%) e à albumina sérica humana (58,6%), e ligação baixa à alfa-glicoproteína humana (11,2%). O estetrol é igualmente distribuído entre os glóbulos vermelhos e o plasma.

Estudos *in vitro* indicaram que o estetrol é um substrato dos transportadores da P-gp e BCRP. Contudo, é pouco provável que a coadministração de fármacos que afetam a atividade da P-gp e BCRP resulte numa interação medicamentosa com o estetrol clinicamente relevante.

Biotransformação

Após administração oral, o estetrol é submetido a um extenso metabolismo de fase 2 para formar conjugados de glucuronido e sulfato. Os dois principais metabolitos, estetrol-3-glucuronido e estetrol-16-glucuronido, têm uma atividade estrogénica insignificante. UGT2B7 é a isoforma UGT dominante envolvida na biotransformação do estetrol num glucuronido direto. O estetrol sofre sulfatação, maioritariamente por sulfotransferase estrogénica específica (SULT1E1).

Eliminação

A semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) do estetrol foi de aproximadamente 24 horas em condições em estado estacionário.

Após a administração de uma solução oral única de 15 mg de [14 C]-estetrol, aproximadamente 69% da radioatividade total recuperada foi detetada na urina e 21,9% nas fezes.

Linearidade/não linearidade

Quando Drovelis é administrado de 1 a 5 vezes por dose, os níveis plasmáticos de estetrol não mostram qualquer desvio relevante da proporcionalidade de dose, após administração única, bem como em condições em estado estacionário.

Condições em estado estacionário

O estado estacionário é atingido após 5 dias. A C_{max} do estetrol é de aproximadamente 17,9 ng/ml e é atingida 0,5 a 2 horas após a administração. As concentrações séricas médias são de 2,46 ng/ml. A acumulação é muito limitada, com a área sob a curva (AUC) diária em estado estacionário 60% superior do que após uma dose única.

Drospirenona

Absorção

A drospirenona é rápida e quase completamente absorvida. Após a toma de Drovelis, uma C_{max} de aproximadamente 48,7 ng/ml é atingida cerca de 1 a 3 horas após ingestão múltipla. A biodisponibilidade está entre 76 e 85%. A exposição global à drospirenona é semelhante, independentemente da ingestão de alimentos perto da toma dos comprimidos Drovelis.

Distribuição

A drospirenona liga-se à albumina sérica e não se liga à SHBG ou CBG. Apenas 3 a 5% das concentrações séricas totais da substância ativa estão presentes como esteroide livre. O volume médio aparente de distribuição da drospirenona é de $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformação

A drospirenona é extensamente metabolizada após administração oral. Os principais metabolitos no plasma são a forma ácida da drospirenona, produzida pela abertura do anel de lactona, e o 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato, que se formam por redução e subsequente sulfatação. A drospirenona é também sujeita a metabolismo oxidativo catalisado pelo CYP3A4.

Eliminação

Após administração por via oral de Drovelis, os níveis séricos de drospirenona diminuem com uma semivida de eliminação terminal de cerca de 34 horas. A taxa de depuração metabólica da drospirenona no soro é de $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. A drospirenona é eliminada apenas em quantidades vestigiais na forma não alterada. Os metabolitos da drospirenona são eliminados com as fezes e urina numa razão de eliminação de cerca de 1,2 a 1,4. A $t_{1/2}$ de excreção do metabolito na urina e fezes é de cerca de 40 h.

Linearidade/não linearidade

Os níveis plasmáticos da drospirenona não mostram qualquer desvio relevante da proporcionalidade de dose no intervalo de dose de 3-15 mg, após administração única, bem como em condições em estado estacionário.

Condições em estado estacionário

O estado estacionário é atingido após 10 dias. A C_{max} da drospirenona de aproximadamente 48,7 ng/ml é atingida cerca de 1 a 3 horas após a administração. A concentração média durante o estado estacionário ao longo de um período de administração de 24 horas é de aproximadamente 22 ng/ml. A acumulação é muito limitada, com a AUC diária em estado estacionário 80% maior do que após uma dose única.

Populações especiais

Compromisso renal

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito da doença renal na farmacocinética do estetrol. Num estudo realizado com 3 mg de drospirenona em monoterapia administrada por via oral durante 14 dias, os níveis séricos de drospirenona, no estado estacionário, em mulheres com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina (CLcr)= 50-80 ml/min) apresentaram-se comparáveis aos das mulheres com a função renal normal. Os níveis séricos de drospirenona apresentaram-se, em média, 37% superiores em mulheres com compromisso renal moderado (CLcr=30-50 ml/min) em relação às mulheres com função renal normal.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito da doença hepática na farmacocinética do estetrol. Num estudo de dose única, a depuração oral (CL/F) da drospirenona diminuiu cerca de 50% em voluntárias com compromisso hepático moderado quando comparadas com as que apresentavam função hepática normal.

População pediátrica

A farmacocinética do estetrol e da drospirenona em adolescentes do sexo feminino pós-menarca (com menos de 16 anos de idade) após a toma de Drovelis ainda não foi investigada.

Outras populações especiais

Grupos étnicos

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do estetrol ou da drospirenona entre mulheres japonesas e caucasianas após a administração de uma dose única de Drovelis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade de dose repetida com estetrol, drospirenona ou a associação revelaram os efeitos estrogênicos e gestagênicos esperados.

Em exposições superiores às das utilizadoras de Drovelis (~27 vezes múltiplas para estetrol e 3,5 vezes múltiplas para drospirenona), foram observadas alterações histológicas ventriculares, sem efeitos clínicos, em macacos após administração repetida da associação.

Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos realizados com estetrol mostraram efeitos embriotóxicos e fetotóxicos em animais em exposições clinicamente relevantes; os efeitos possivelmente dependentes dos efeitos uterotômicos no final da gestação.

Não foram realizados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade com a associação. O estetrol e a drospirenona não são considerados genotóxicos. No entanto, sabe-se que, devido à sua ação hormonal, os esteroides sexuais podem promover o crescimento de certos tecidos e tumores dependentes das hormonas.

Estudos de avaliação do risco ambiental com drospirenona mostraram que a drospirenona pode representar um risco para o ambiente aquático (ver secção 6.6). Os estudos de avaliação do risco ambiental com estetrol, incluindo um estudo alargado da reprodução numa geração de peixe medaka japonês, indicaram que a exposição ambiental prevista ao estetrol não afetará o ecossistema aquático.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimidos revestidos por película ativos rosa

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Carboximetilamido sódico
Amido de milho
Povidona K30
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento do comprimido

Hipromelose (E464)
Hidroxipropilcelulose (E463)
Talco (E553b)
Óleo de algodão, hidrogenado
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Comprimidos revestidos por película placebo brancos

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada

Amido de milho
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento do comprimido
Hipromelose (E464)
Hidroxipropilcelulose (E463)
Talco (E553b)
Óleo de algodão, hidrogenado
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister PVC/alumínio transparente contendo 28 comprimidos revestidos por película (24 comprimidos ativos rosa e 4 comprimidos placebo brancos) numa caixa de cartão com um saco de conservação tipo estojo e 1, 3, 6 ou 13 etiquetas autocolantes com os dias da semana.

Tamanho das embalagens: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) e 364 (13 × 28) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os medicamentos contendo drospirenona podem constituir um risco para o ambiente (ver secção 5.3). Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1547/001
EU/1/21/1547/002
EU/1/21/1547/003
EU/1/21/1547/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de maio de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Alemanha

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

Mithra Pharmaceuticals CDMO SA
Zoning de l'arbre Saint-Michel
Rue de l'Expansion 57
4400 Flémalle
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil

benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Drovelis em cada Estado-Membro, o Titular da AIM irá acordar o conteúdo e formato do material educacional, incluindo o meio de comunicação, modos de distribuição e quaisquer outros aspetos com a Autoridade Nacional Competente.

Os materiais educacionais têm como objetivo fornecer orientação sobre como gerir o risco de acontecimentos tromboembólicos.

O Titular da AIM deverá assegurar que, em cada Estado-Membro onde Drovelis é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/prestadores de cuidados que se espera que prescrevam, dispensem ou utilizem o medicamento, tenham acesso a:

- *Checklist* do prescritor;
- Cartão de informação para a mulher

A *checklist* do prescritor deve ter como objetivo iniciar uma discussão entre o prescritor e a mulher, de forma a avaliar a sua adequabilidade para receber Drovelis, particularmente no que diz respeito à presença de quaisquer contraindicações ou factor de risco para acontecimento tromboembólicos.

A *checklist* do prescritor deve conter os seguintes elementos chave:

- temas a focar na consulta (risco de tromboembolismo com CHCs, efeito de fatores de risco intrínsecos, estar alerta para sinais e sintomas de trombose);
- *checklist* de contraindicações;
- *checklist* de fatores de risco;
- lembrete para informar a mulher de situações em que o risco de tromboembolismo está aumentado e aconselhá-la a informar os profissionais de saúde que está a tomar um CHC.

O Cartão de informação para a mulher é fornecido como parte da embalagem do medicamento, sendo o texto respetivo incluído no Anexo III. O Cartão de informação para a mulher tem como objetivo fornecer às mulheres informações sobre o risco de tromboembolismo associado às pílulas contraceptivas orais combinadas, os fatores de risco conhecidos, bem como os sinais e sintomas de tromboembolismo venoso e arterial e realçar a importância da deteção precoce de qualquer evento tromboembólico.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimidos revestidos por película
drospirenona/estetrol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido ativo rosa contém 3 mg de drospirenona e estetrol mono-hidratado equivalente a 14,2 mg de estetrol.
Cada comprimido placebo branco (inativo) não contém substâncias ativas.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

28 (1 x 28) comprimidos revestidos por película
84 (3 x 28) comprimidos revestidos por película
168 (6 x 28) comprimidos revestidos por película
364 (13 x 28) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest, Hungria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1547/001	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1547/002	84 comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1547/003	168 comprimidos revestidos por película
EU/1/21/1547/004	364 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

drovelis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimidos
drospirenona/estetrol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gedeon Richter Plc.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Start
1 → 2 → 3 → 4 → 5 → ... → 28

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NA ETIQUETA AUTOCOLANTE**ETIQUETA AUTOCOLANTE**

Escolha a etiqueta autocolante do dia correspondente ao primeiro dia da toma da pílula e coloque-a na parte da frente do blister no símbolo “⇒”.

Cada dia ficará alinhado com as filas de pílulas.

Se se esquecer de tomar uma pílula, consulte o folheto informativo.

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

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO CARTÃO DE INFORMAÇÃO DA MULHER

CARTÃO DE INFORMAÇÃO DA MULHER

INFORMAÇÃO IMPORTANTE SOBRE DROVELIS E O RISCO DE COÁGULOS SANGUÍNEOS

Todos os contraceptivos combinados como Drovelis aumentam o risco de ter um coágulo sanguíneo. O risco global de um coágulo sanguíneo devido a Drovelis é pequeno, mas os coágulos podem ser graves e podem, em casos muito raros, ser fatais.

É muito importante que reconheça quando poderá correr um maior risco de ter um coágulo sanguíneo, a que sinais e sintomas tem de estar atenta e que medidas precisa de tomar.

Em que situações é que o risco de um coágulo sanguíneo é mais elevado?

- no primeiro ano de utilização de Drovelis (incluindo se estiver a reiniciar a utilização após uma pausa de 4 semanas ou mais)
- se tem excesso de peso
- se tem mais de 35 anos
- se tem um familiar que teve um coágulo sanguíneo numa idade relativamente jovem (p. ex., abaixo dos 50)
- se teve um parto nas semanas anteriores

Se fuma e tem mais de 35 anos de idade, é vivamente aconselhada a deixar de fumar ou a utilizar um método contraceptivo não hormonal.

Procure atenção médica imediatamente se tiver algum dos seguintes sintomas:

- Dor intensa ou inchaço numa das suas pernas que pode ser acompanhado por sensibilidade ao toque, sensação de calor ou alterações da cor da pele, tais como ficar pálida, vermelha ou azul. Poderá estar a sofrer uma **trombose venosa profunda**.
- Falta de ar inexplicável súbita ou respiração rápida; dor intensa no peito que poderá aumentar com respiração profunda; tosse súbita sem causa óbvia (que poderá ter sangue). Poderá estar a sofrer uma complicação grave da trombose venosa profunda chamada **embolia pulmonar**. Isto ocorre se o coágulo sanguíneo se deslocar da perna para o pulmão.
- Dor no peito, muitas vezes aguda, mas por vezes apenas desconforto, pressão, peso, desconforto na parte superior do corpo que irradia para as costas, maxilar, garganta, braço juntamente com uma sensação de enfartamento associada a indigestão ou sufoco, transpiração, náuseas, vômitos ou tonturas. Poderá estar a sofrer um **ataque cardíaco**.
- Fraqueza ou entorpecimento da face, braço ou perna, especialmente de um lado do corpo; problemas ao falar ou entender; confusão súbita; perda de visão súbita ou visão turva; dor de cabeça intensa/enxaqueca pior do que o normal. Poderá estar a sofrer um **acidente vascular cerebral**.

Esteja atenta aos sintomas de um coágulo sanguíneo, especialmente se:

- acabou de fazer uma operação
- esteve acamada durante muito tempo (p. ex., devido a uma lesão ou doença, ou se tem a perna engessada)
- fez uma viagem longa (mais de cerca de 4 horas)

Lembre-se de dizer ao seu médico, enfermeiro ou cirurgião que está a tomar Drovelis se:

- tem uma cirurgia marcada ou teve uma cirurgia
- está em qualquer situação em que um profissional de saúde lhe pergunta se está a tomar alguma medicação

Para mais informações leia o Folheto Informativo incluído ou vá a [página web da ANC].

Se suspeita que tem um efeito indesejável associado à utilização do seu CHC, poderá notificá-lo a um profissional de saúde ou de acordo com os requisitos nacionais de notificação.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimidos revestidos por película drospirenona/estetrol

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Informações importantes a saber sobre contraceptivos hormonais combinados (CHCs):

- São um dos métodos contraceptivos reversíveis mais fiáveis se utilizados corretamente.
- Aumentam ligeiramente o risco de ter um coágulo sanguíneo nas veias e artérias, especialmente no primeiro ano ou ao reiniciar um contraceptivo hormonal combinado após uma interrupção de 4 ou mais semanas.
- Por favor esteja alerta e consulte o seu médico se pensa que poderá ter sintomas de um coágulo sanguíneo (ver secção 2 “Coágulos sanguíneos”).

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Drovelis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Drovelis
3. Como tomar Drovelis
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Drovelis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Drovelis e para que é utilizado

Drovelis é uma pílula contraceptiva que é utilizada para evitar a gravidez.

- Os 24 comprimidos revestidos por película rosa são comprimidos ativos que contêm uma pequena quantidade de duas hormonas femininas diferentes, designadas estetrol e drospirenona.
- Os 4 comprimidos revestidos por película brancos são comprimidos inativos que não contêm hormonas e chamam-se comprimidos placebo.
- As pílulas contraceptivas que contêm duas hormonas diferentes, como Drovelis, chamam-se pílulas “de combinação” ou “combinadas”. Elas atuam em conjunto para prevenir a ovulação (libertação de um óvulo do ovário) e para reduzir a probabilidade de algum óvulo libertado ser fecundado e deixá-la grávida.

2. O que precisa de saber antes de tomar Drovelis

Notas gerais

Antes de começar a tomar Drovelis, deverá ler a informação sobre coágulos sanguíneos na secção 2. É particularmente importante ler os sintomas de um coágulo sanguíneo – ver secção 2 “Coágulos sanguíneos”.

Antes de poder começar a tomar Drovelis, o seu médico irá efetuar-lhe algumas perguntas acerca da sua saúde clínica pessoal e da dos seus parentes próximos. O médico irá, igualmente, medir-lhe a sua tensão arterial e, dependendo da sua situação pessoal, poderá também realizar outros testes.

Neste folheto informativo, são descritas várias situações em que deve parar de tomar a pílula ou em que a eficácia da pílula pode estar diminuída. Nestas situações, não deve ter relações sexuais ou deve tomar precauções contraceptivas não hormonais adicionais, p. ex., utilizar um preservativo ou outro método de barreira. Não utilize o método rítmico ou de temperatura. Estes métodos poderão não ser fiáveis porque a pílula altera as variações habituais de temperatura e do muco cervical que acontecem durante o ciclo menstrual.

Drovelis, tal como os outros contraceptivos hormonais, não protege contra a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) (síndrome de imunodeficiência adquirida, SIDA) ou qualquer outra doença sexualmente transmissível.

Não tome Drovelis

Não deverá tomar Drovelis se tiver qualquer das situações listadas abaixo. Se tiver qualquer das situações listadas abaixo, tem que informar o seu médico. O seu médico irá discutir consigo outra forma de controlo da gravidez que seja mais apropriada.

- se tem (ou tiver tido) um coágulo sanguíneo num vaso sanguíneo nas pernas (trombose venosa profunda, TVP), nos pulmões (embolia pulmonar, EP) ou noutros órgãos;
- se sabe que tem um distúrbio que afeta a coagulação sanguínea – por exemplo, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina-III, fator V de Leiden ou anticorpos antifosfolipídicos;
- se necessita de uma cirurgia ou se estiver acamada durante muito tempo (ver secção “Coágulos sanguíneos”);
- se tiver tido um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral;
- se tem (ou tiver tido) angina de peito (uma doença que provoca dor forte no peito e que poderá ser um primeiro sinal de um ataque cardíaco) ou acidente isquémico transitório (AIT – sintomas temporários de acidente vascular cerebral);
- se tem alguma das seguintes doenças que poderão aumentar o risco de ter um coágulo nas artérias:
 - diabetes grave com danos nos vasos sanguíneos;
 - tensão arterial muito elevada;
 - um nível muito elevado de gordura no sangue (colesterol ou triglicéridos);
 - uma doença chamada hiper-homocisteinemia;
- se tem (ou tiver tido) um tipo de enxaqueca denominada “enxaqueca com aura”;
- se tem (ou tiver tido) um tumor no fígado (benigno ou maligno);
- se tem (ou tiver tido) uma doença do fígado e o seu fígado ainda não está a funcionar normalmente;
- se os seus rins não estão a funcionar bem (insuficiência renal);
- se tem (ou tiver tido) ou se se suspeita que tem cancro da mama ou cancro dos órgãos genitais;
- se tiver qualquer sangramento anormal da vagina;
- se tem alergia ao estetrol ou à drospirenona, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se qualquer uma destas situações surgir pela primeira vez enquanto estiver a utilizar Drovelis, pare imediatamente de tomar e fale com o seu médico. Entretanto, utilize um contraceptivo não hormonal. Veja também as “Notas gerais” da secção 2 acima.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Drovelis.

Quando deverá contactar o seu médico?

Procure atenção médica urgente

- se notar possíveis sinais de um coágulo sanguíneo que possam significar que está a sofrer de um coágulo sanguíneo na perna (ou seja, trombose venosa profunda), um coágulo nos pulmões (ou seja, embolia pulmonar), um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral (ver secção “Coágulos sanguíneos” abaixo).

Para uma descrição dos sintomas destes efeitos indesejáveis graves, ver “Como reconhecer um coágulo sanguíneo”.

Informe o seu médico se alguma das seguintes situações se aplica a si

Se a situação se desenvolver, ou se piorar, enquanto estiver a tomar Drovelis, deverá também informar o seu médico:

- se um parente próximo tem ou já teve no passado cancro da mama;
- se tem angioedema hereditário ou adquirido. Os medicamentos contendo estrogénios podem induzir ou agravar os sintomas de angioedema. Consulte o seu médico imediatamente se tiver sintomas de angioedema tais como inchaço da face, língua e/ou garganta e/ou dificuldade em engolir ou urticária, juntamente com dificuldade em respirar;
- se tem uma doença no fígado ou na vesícula biliar;
- se tem diabetes;
- se tem depressão;
- se tem epilepsia (veja a secção 2 “Outros medicamentos e Drovelis”);
- se tem doença de Crohn ou colite ulcerosa (doença inflamatória crónica do intestino);
- se tem lúpus eritematoso sistémico (LES - uma doença que afeta o seu sistema de defesa natural);
- se tem síndrome urémica hemolítica (SUH - um distúrbio da coagulação sanguínea que causa falha dos rins);
- se tem anemia das células falciformes (uma doença congénita dos glóbulos vermelhos);
- se tem níveis elevados de gordura no sangue (hipertrigliceridemia) ou antecedentes familiares positivos para esta doença. A hipertrigliceridemia tem sido associada a um risco aumentado de desenvolvimento de pancreatite (inflamação do pâncreas);
- se necessita de uma cirurgia ou se estiver acamada durante muito tempo (ver na secção 2 “Coágulos sanguíneos”);
- se acabou de ter um bebé, apresenta um risco aumentado de coágulos sanguíneos. Deverá consultar o seu médico sobre quando pode começar a tomar Drovelis depois do parto;
- se tem uma inflamação nas veias sob a pele (tromboflebite superficial);
- se tem varizes;
- se tem ou já teve no passado cloasma (uma descoloração da pele, especialmente na cara ou no pescoço, conhecida como “manchas da gravidez”). Neste caso, evite a exposição direta à luz do sol e à radiação ultravioleta.
- se tem uma doença que surgiu pela primeira vez durante a gravidez ou uso anterior de hormonas sexuais (p. ex., perda de audição, uma doença do sangue chamada porfíria, erupção da pele com formação de bolhas durante a gravidez [herpes gestacional], uma doença dos nervos em que acontecem movimentos súbitos do corpo [coreia de Sydenham]).

COÁGULOS SANGUÍNEOS

A utilização de um contraceptivo hormonal combinado como Drovelis aumenta o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo, comparativamente com a não-utilização. Em casos raros, um coágulo sanguíneo pode bloquear os vasos sanguíneos e causar problemas graves.

Os coágulos sanguíneos podem desenvolver-se

- nas veias (referidos como “trombose venosa”, “tromboembolismo venoso” ou TEV)
- nas artérias (referidos como “trombose arterial”, “tromboembolismo arterial” ou TEA).

A recuperação de coágulos sanguíneos nem sempre é total. Raramente, poderão haver efeitos graves duradouros ou, muito raramente, poderão ser fatais.

É importante recordar que o risco geral de um coágulo sanguíneo prejudicial devido a Drovelis é baixo.

COMO RECONHECER UM COÁGULO SANGUÍNEO

Procure atenção médica urgente se notar qualquer dos seguintes sinais ou sintomas.

Sente algum destes sinais?	De que está possivelmente a sofrer?
<ul style="list-style-type: none"> - inchaço de uma perna ou ao longo de uma veia da perna ou do pé, especialmente quando acompanhado por: <ul style="list-style-type: none"> - dor ou sensibilidade na perna, que poderá ser apenas sentida em pé ou ao andar - aumento do calor na perna afetada - alteração da cor da pele na perna, p. ex., ficar pálida, vermelha ou azul 	Trombose venosa profunda
<ul style="list-style-type: none"> - falta de ar inexplicável súbita ou respiração rápida; - tosse súbita sem uma causa óbvia, que poderá ter sangue; - dor aguda no peito que poderá aumentar com respiração profunda; - atordoamento ou tonturas graves; - batimento cardíaco rápido ou irregular; - dor forte no seu estômago. <p>Se não tem certeza, fale com um médico uma vez que alguns destes sintomas, como tosse ou falta de ar, poderão ser confundidos com uma doença mais ligeira, tal como uma infeção do trato respiratório (p. ex., uma “constipação comum”).</p>	Embolia pulmonar
<p>Os sintomas que ocorrem mais frequentemente num olho:</p> <ul style="list-style-type: none"> - perda imediata de visão ou - visão desfocada sem dor, que pode progredir para perda de visão. 	Trombose das veias retinianas (coágulo sanguíneo no olho)
<ul style="list-style-type: none"> - dor no peito, desconforto, pressão, peso; - sensação de aperto ou de enfartamento no peito, braço ou abaixo do esterno; - enfartamento, indigestão ou sensação de sufoco; - desconforto na parte superior do corpo que irradia para as costas, maxilar, garganta, braço e estômago; - transpiração, náuseas, vômitos ou tonturas; - fraqueza extrema, ansiedade ou falta de ar; - batimentos cardíacos rápidos ou irregulares. 	Ataque cardíaco
<ul style="list-style-type: none"> - fraqueza ou entorpecimento súbito da face, braço ou perna, especialmente de um lado do corpo; - confusão súbita, problemas ao falar ou entender; - problemas súbitos de visão em um ou ambos os olhos; - problemas súbitos ao andar, tonturas, perda de equilíbrio ou de coordenação; - dor de cabeça súbita, grave ou prolongada sem causa conhecida; - perda de consciência ou desmaio com ou sem convulsão. <p>Por vezes os sintomas de acidente vascular cerebral podem ser</p>	Acidente vascular cerebral

breves com uma recuperação quase imediata e total, mas mesmo assim deverá procurar atenção médica urgente uma vez que poderá estar em risco de ter outro acidente vascular cerebral.	
<ul style="list-style-type: none"> - inchaço e ligeira descoloração azul de uma extremidade; - dor forte no seu estômago (abdómen agudo). 	Coágulos sanguíneos a bloquearem outros vasos sanguíneos

COÁGULOS SANGUÍNEOS NUMA VEIA

O que pode acontecer se um coágulo sanguíneo se formar numa veia?

- A utilização de contraceptivos hormonais combinados foi associada a um aumento no risco de coágulos sanguíneos nas veias (trombose venosa). No entanto, estes efeitos indesejáveis são raros. Muito frequentemente, ocorrem no primeiro ano de utilização de um contraceptivo hormonal combinado.
- Se um coágulo sanguíneo se formar numa veia da perna ou do pé, pode causar uma trombose venosa profunda (TVP).
- Se um coágulo sanguíneo se deslocar da perna e se alojar nos pulmões, pode causar uma embolia pulmonar.
- Muito raramente, um coágulo poderá formar-se numa veia de outro órgão como o olho (trombose das veias retinianas).

Quando é mais elevado o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo numa veia?

O risco de desenvolver um coágulo sanguíneo numa veia é mais elevado durante o primeiro ano de toma de um contraceptivo hormonal combinado pela primeira vez. O risco poderá também ser mais elevado se reiniciar a toma de um contraceptivo hormonal combinado (o mesmo medicamento ou outro diferente) após uma pausa de 4 semanas ou mais.

Após o primeiro ano, o risco torna-se menor, mas é sempre ligeiramente mais elevado do que se não utilizasse um contraceptivo hormonal combinado.

Quando parar de tomar Drovelis, o seu risco de um coágulo sanguíneo retoma ao normal dentro de poucas semanas.

Qual o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo?

O risco depende do seu risco natural de ter um TEV e do tipo de contraceptivo hormonal combinado que está a tomar.

O risco total de um coágulo sanguíneo na perna ou no pulmão (TVP ou EP) com Drovelis é baixo.

- Em cada 10.000 mulheres que não estejam a utilizar qualquer contraceptivo hormonal combinado e que não estejam grávidas, cerca de 2 desenvolverão um coágulo sanguíneo num ano.
- Em cada 10.000 mulheres que estejam a utilizar um contraceptivo hormonal combinado que contenha etinilestradiol de baixa dosagem (<50 microgramas de etinilestradiol), combinado com levonorgestrel, noretisterona ou norgestimato, cerca de 5-7 desenvolverão um coágulo sanguíneo num ano.
- Ainda não se sabe como o risco de um coágulo sanguíneo com Drovelis se compara ao risco com um contraceptivo hormonal combinado que contém levonorgestrel.
- O risco de ter um coágulo sanguíneo variará de acordo com os seus antecedentes médicos pessoais (ver “Fatores que aumentam o risco de um coágulo sanguíneo” abaixo).

	Risco de desenvolver um coágulo sanguíneo num ano
Mulheres que não estão a utilizar uma pílula/adesivo/anel hormonal combinado e não estão grávidas	Cerca de 2 em cada 10.000 mulheres
Mulheres a utilizar uma pílula contraceptiva hormonal combinada contendo etinilestradiol de baixa dosagem (<50 microgramas de etinilestradiol) em associação com levonorgestrel ,	Cerca de 5-7 em cada 10.000 mulheres

noretisterona ou norgestimato	
Mulheres a utilizar Drovelis	Ainda não é conhecido

Fatores que aumentam o risco de um coágulo sanguíneo numa veia

O risco de um coágulo sanguíneo com Drovelis é baixo, mas algumas situações aumentam o risco. O risco é mais elevado:

- se tem muito excesso de peso (índice de massa corporal ou IMC superior a 30 kg/m²);
- se algum dos seus familiares próximos tiver tido um coágulo sanguíneo na perna, pulmão ou noutro órgão com uma idade jovem (p. ex., abaixo de cerca dos 50 anos de idade). Neste caso, poderá ter um distúrbio congénito da coagulação sanguínea;
- se necessitar de ter uma cirurgia, ou se está acamada durante muito tempo devido a uma lesão ou doença, ou se tem a perna engessada. A utilização de Drovelis poderá necessitar de ser interrompida várias semanas antes da cirurgia ou enquanto estiver com menos mobilidade. Se necessitar de parar Drovelis, consulte o seu médico sobre quando pode começar novamente a utilizá-lo;
- com o aumento da idade (particularmente acima de cerca de 35 anos);
- se teve um parto há poucas semanas.

O risco de desenvolver um coágulo sanguíneo aumenta quantas mais situações tiver.

Viagens aéreas (>4 horas) poderão aumentar temporariamente o risco de um coágulo sanguíneo, particularmente se tiver alguns dos outros fatores listados.

É importante informar o seu médico se alguma destas situações se aplicar a si, mesmo se não tiver a certeza. O seu médico poderá decidir que Drovelis necessita de ser interrompido.

Se alguma das situações acima se alterar enquanto estiver a utilizar Drovelis, por exemplo, um membro próximo da família tiver uma trombose sem razão aparente; ou se ganhar muito peso, informe o seu médico.

COÁGULOS SANGUÍNEOS NUMA ARTÉRIA

O que pode acontecer se um coágulo sanguíneo se formar numa artéria?

Tal como um coágulo sanguíneo numa veia, um coágulo numa artéria pode provocar problemas graves. Por exemplo, pode provocar um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral.

Fatores que aumentam o risco de um coágulo sanguíneo numa artéria

É importante notar que o risco de um ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral por utilizar Drovelis é muito baixo, mas pode aumentar:

- com o aumento da idade (para além dos 35 anos);
- **se fumar.** Quando utilizar um contraceptivo hormonal combinado, como Drovelis, é aconselhada a parar de fumar. Se for incapaz de parar de fumar e tiver mais de 35 anos, o seu médico poderá aconselhá-la a utilizar um tipo diferente de contraceptivo;
- se tem excesso de peso;
- se tem tensão arterial elevada;
- se um membro próximo da sua família tiver tido um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral com uma idade jovem (menos de cerca de 50 anos). Neste caso, poderá também ter um risco mais elevado de ter um ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral;
- se você, ou algum familiar próximo, tem um nível elevado de gordura no sangue (colesterol ou triglicéridos);
- se tem enxaquecas, especialmente enxaquecas com aura;
- se tem um problema com o seu coração (perturbação nas válvulas, distúrbio do ritmo denominado fibrilhação auricular);
- se tem diabetes.

Se tem mais do que uma destas situações, ou se alguma delas for particularmente grave, o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo poderá estar ainda mais aumentado.

Se alguma das situações acima se alterar enquanto estiver a utilizar Drovelis, por exemplo, se começar a fumar, um membro próximo da família tiver uma trombose sem motivo conhecido; ou se ganhar muito peso, informe o seu médico.

Cancro

O cancro da mama tem sido observado numa quantidade ligeiramente maior em mulheres que usam pílulas combinadas, mas desconhece-se se isto é causado pelo tratamento. Por exemplo, poderão ser encontrados tumores mais vezes em mulheres que tomam a pílula combinada porque estas são examinadas pelo médico mais vezes. Após parar a toma da pílula combinada, o risco aumentado reduz gradualmente. É importante observar as suas mamas regularmente e deve contactar o seu médico se sentir algum nódulo. Deve igualmente falar com o seu médico se um parente próximo tem ou já teve cancro da mama (veja a secção 2 “Advertências e precauções”).

Em casos raros, foram referidos tumores benignos (não cancerosos) do fígado e, ainda mais raramente, tumores malignos (cancerosos) do fígado entre as utilizadoras da pílula. Contacte o seu médico se tiver uma dor abdominal forte não habitual.

O cancro do colo do útero é causado por uma infeção pelo papilomavirus humano (HPV). Tem sido referido que esta situação ocorre mais vezes em mulheres que tomam a pílula durante mais de 5 anos. Não se sabe se este facto se deve ao uso de contraceptivos hormonais ou a outros fatores, tais como diferenças no comportamento sexual.

Perturbações do foro psiquiátrico

Algumas mulheres que utilizam contraceptivos hormonais, incluindo Drovelis, têm relatado depressão ou humor depressivo. A depressão pode ser grave e, por vezes, pode conduzir a pensamentos suicidas. Se sofrer de alterações do humor e sintomas depressivos, contacte o seu médico para obter aconselhamento o quanto antes.

Hemorragia entre períodos

O seu período menstrual começará, normalmente, enquanto está a tomar os comprimidos placebo brancos da embalagem de Drovelis. Durante os primeiros meses em que toma Drovelis, poderá ter hemorragia não esperada (hemorragia fora dos dias placebo). Geralmente, esta hemorragia é ligeira e não requer nenhuma medida higiénicas. Se esta hemorragia durar mais que escassos meses ou se começar após alguns meses, o seu médico tem de verificar o que se passa.

O que tem de fazer se não ocorrer hemorragia durante os dias placebo

Se tem tomado corretamente todos os comprimidos ativos rosa, sem a ocorrência de vômitos ou diarreia intensa e se não tomou quaisquer outros medicamentos, é altamente improvável que esteja grávida. Continue a tomar Drovelis como habitualmente.

Se não tomou todos os comprimidos corretamente, ou se a hemorragia esperada não ocorrer por duas vezes sucessivas, poderá estar grávida. Contacte imediatamente o seu médico. Apenas inicie o novo blister se tiver a certeza de que não está grávida. Ver também na secção 3. “Se vomitar ou tiver diarreia intensa” ou na secção 2. “Outros medicamentos e Drovelis”.

Crianças e adolescentes

Drovelis só é indicado após a menarca (o primeiro período menstrual). Não existem dados disponíveis sobre eficácia e segurança em adolescentes com idade inferior a 16 anos.

Outros medicamentos e Drovelis

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Informe também qualquer outro médico ou dentista que lhe receite outros medicamentos (ou o seu farmacêutico) de que está a tomar Drovelis. Eles podem informá-la se necessita de tomar precauções contraceptivas adicionais (por exemplo, preservativos) e, se assim for, por quanto tempo, ou se a utilização de outro medicamento de que necessita tem de ser alterada. Alguns medicamentos podem ter influência nos níveis sanguíneos de Drovelis e podem torná-lo menos eficaz na prevenção da gravidez ou levar ao aparecimento de hemorragias inesperadas. Incluem-se os medicamentos utilizados para o tratamento de:

- epilepsia (por ex., barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, felbamato, oxcarbazepina, topiramato);
- tuberculose (por ex., rifampicina);
- infecções por VIH e pelo vírus da Hepatite C (VHC) (por ex., os chamados inibidores da protease e análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa tais como, ritonavir, nevirapina, efavirenz);
- infecções fúngicas (por ex., griseofulvina);
- tensão arterial alta nos vasos sanguíneos dos pulmões (por ex., bosentano).

O hipericão (*Hypericum perforatum*) também pode impedir Drovelis de atuar de forma adequada. Se desejar usar produtos à base de plantas contendo hipericão enquanto estiver a usar Drovelis, deve falar primeiro com o seu médico.

Se estiver a tomar medicamentos ou produtos à base de plantas que possam tornar Drovelis menos eficaz, deverá ser utilizado também um método contraceutivo de barreira. O método contraceutivo de barreira tem de ser usado durante todo o tempo do tratamento concomitante e durante 28 dias após a sua descontinuação. Se o tratamento concomitante for além do fim dos comprimidos ativos rosa no blister atual, os comprimidos placebo brancos têm de ser rejeitados e o próximo blister de Drovelis deve ser iniciado imediatamente.

Se for necessário um tratamento prolongado com os medicamentos mencionados acima, deve utilizar métodos contraceutivos não hormonais. Consulte o seu médico ou farmacêutico.

Drovelis pode influenciar o efeito de outros medicamentos, p. ex.:

- ciclosporina (medicamento utilizado no tratamento da supressão da rejeição de tecidos após cirurgia de transplantação);
- lamotrigina (medicamento usado no tratamento da epilepsia).

O regime terapêutico combinado para o VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina, bem como o regime glecaprevir/pibrentasvir, podem originar aumentos nos resultados das análises sanguíneas à função do fígado (aumento da enzima hepática ALT) em mulheres a utilizar CHCs contendo etinilestradiol. Drovelis contém estetrol em vez de etinilestradiol. Não se sabe se pode ocorrer um aumento da enzima hepática ALT quando utilizar Drovelis com este regime combinado para o VHC. O seu médico aconselhá-la-á.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Análises laboratoriais

Se vai fazer alguma análise ao sangue ou à urina, informe o seu médico que está a utilizar Drovelis, uma vez que este pode afetar o resultado de algumas análises.

Drovelis com alimentos e bebidas

Drovelis pode ser tomado com ou sem alimentos, se necessário com uma pequena quantidade de água.

Gravidez e amamentação

Drovelis não pode ser tomado por mulheres grávidas ou que pensem estar grávidas.

Se ficar grávida enquanto estiver a tomar Drovelis, deve parar imediatamente de tomar Drovelis e falar com o seu médico.

Se quiser engravidar, pode parar de tomar Drovelis em qualquer altura (ver secção 3 “Se parar de tomar Drovelis”).

Drovelis não é recomendado durante a amamentação. Se desejar tomar a pílula enquanto está a amamentar, deve falar com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Drovelis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Drovelis contém lactose e sódio

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

O comprimido ativo rosa contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Drovelis

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quando e como tomar os comprimidos

O blister de Drovelis contém 28 comprimidos revestidos por película: 24 comprimidos ativos rosa com as substâncias ativas (números 1-24) e 4 comprimidos placebo brancos sem substâncias ativas (números 25-28).

Sempre que iniciar um novo blister de Drovelis, tome o comprimido ativo rosa marcado com o número 1 (ver “Start”). Das etiquetas autocolantes com os 7 dias da semana, escolha aquela que inicia com o mesmo dia da semana em que começa a tomar os comprimidos. Por exemplo, se começar a tomar numa quarta-feira, utilize a etiqueta autocolante que inicia com “Qua”. Coloque-a na parte da frente do blister sobre o símbolo “⇒”. Cada dia ficará alinhado com uma fila de pílulas. Isto permite-lhe verificar se tomou o seu comprimido diário.

Tome um comprimido por dia aproximadamente à mesma hora, com um pouco de água, se necessário.

Siga a direção das setas ao longo do blister. Assim, toma primeiro os comprimidos ativos rosa e depois os comprimidos placebo brancos.

O seu período irá começar durante os 4 dias em que está a tomar os comprimidos placebo brancos (a chamada hemorragia de privação). Habitualmente, o período começa 2 a 4 dias após o último comprimido ativo rosa e pode ainda não ter terminado antes do início do próximo blister.

Comece a tomar os comprimidos do próximo blister logo após o último comprimido placebo branco, mesmo que o seu período não tenha terminado. Isto significa que irá iniciar um novo blister sempre no mesmo dia da semana e também que o seu período menstrual deverá aparecer aproximadamente nos mesmos dias de cada mês.

Algumas mulheres poderão não ter o seu período todos os meses durante a toma dos comprimidos placebo brancos. Se tiver tomado Drovelis todos os dias de acordo com estas indicações, não é provável que esteja grávida.

Iniciar o seu primeiro blister de Drovelis

Se não utilizou um contraceutivo com hormonas no mês anterior

Comece com Drovelis no primeiro dia do seu ciclo (isto é, no primeiro dia em que aparece o período). Se iniciar Drovelis no primeiro dia da sua menstruação, estará imediatamente protegida contra a gravidez.

Também pode começar nos dias 2-5 do ciclo, mas, nesse caso, terá de usar medidas de proteção adicionais (por exemplo, um preservativo) durante os primeiros 7 dias da toma dos comprimidos.

Mudar de um contraceutivo hormonal combinado, ou contraceutivo combinado anel vaginal ou adesivo

Pode iniciar Drovelis, preferencialmente, no dia a seguir ao último comprimido ativo (o último comprimido que contém as substâncias ativas) da sua pílula anterior mas, o mais tardar, no dia seguinte a terminar os dias sem comprimidos da sua pílula anterior (ou após o último comprimido inativo da sua pílula anterior). Se mudar de um contraceutivo combinado anel vaginal ou adesivo, siga os conselhos do seu médico.

Mudar de um método só com progestagénio (pílula apenas com progestagénio, injeção, implante ou um dispositivo de libertação intrauterino [DLIU] de progestagénio)

Poderá mudar em qualquer dia da pílula apenas com progestagénio (de um implante ou de um DLIU no dia em que é retirado, de um injetável quando fosse a altura da injeção seguinte), mas, em todos estes casos, tem que utilizar medidas contraceptivas adicionais (por exemplo, um preservativo) nos primeiros 7 dias de toma de comprimidos.

Após um aborto espontâneo ou induzido

Siga o conselho do seu médico.

Após um parto

Pode começar a tomar Drovelis entre o 21º e 28º dia após o parto. Se começar mais tarde que o 28º dia, tem que utilizar um método contraceptivo de barreira (por exemplo, um preservativo) durante os primeiros 7 dias que toma Drovelis. Se, após o parto, tiver tido relações sexuais antes de começar a tomar Drovelis, tem de primeiro certificar-se de que não está grávida ou tem que esperar pelo seu próximo período.

Se está a amamentar e quer iniciar Drovelis (novamente) após um parto

Leia a secção sobre “Amamentação”.

Se não tiver a certeza de quando começar, pergunte ao seu médico ou farmacêutico o que fazer.

Se tomar mais Drovelis do que deveria

Não foram referidos efeitos prejudiciais graves devido à toma de vários comprimidos de Drovelis. Se tiver tomado vários comprimidos de uma só vez, poderá ter náuseas, vómitos ou hemorragia vaginal. Até as raparigas que ainda não tenham iniciado a menstruação, mas tenham tomado este medicamento acidentalmente, podem ter hemorragia.

Se tiver tomado muitos comprimidos de Drovelis, ou souber que uma criança tomou alguns, peça conselho ao seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Drovelis

Os últimos 4 comprimidos brancos do blister são os comprimidos placebo. Se se esquecer de um destes comprimidos, não há qualquer efeito na fiabilidade de Drovelis. Deite fora o comprimido placebo branco esquecido.

Se se esquecer de um **comprimido ativo rosa** (comprimidos 1-24 do seu blister), tem que fazer o seguinte:

- se estiver **menos de 24 horas atrasada** na toma de um comprimido ativo rosa, a proteção contra a gravidez não é reduzida. Tome o comprimido assim que possível e depois tome os comprimidos seguintes à hora habitual.
- se estiver **mais de 24 horas atrasada** na toma de um comprimido ativo rosa, a proteção contra a gravidez pode estar diminuída. Quanto mais comprimidos se esqueceu de tomar, maior é o risco de engravidar.

O risco de proteção incompleta contra a gravidez é maior se se esquecer de tomar um comprimido ativo rosa no início ou no fim do blister. Por esse motivo, deve seguir as regras abaixo (ver também o diagrama):

Mais do que um comprimido esquecido neste blister:

Contacte o seu médico.

Um comprimido ativo rosa esquecido entre os dias 1-7

Tome o comprimido esquecido assim que possível, mesmo que isto signifique que tem de tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Continue a tomar os comprimidos à hora habitual e tome precauções adicionais, por exemplo, um preservativo, durante os 7 dias seguintes enquanto estiver a tomar os comprimidos corretamente. Se tiver tido relações sexuais na semana anterior ao esquecimento dos

comprimidos, tem de ter consciência de que existe um risco de gravidez. Neste caso, contacte o seu médico.

Um comprimido ativo rosa esquecido entre os dias 8-17

Tome o comprimido esquecido assim que possível, mesmo que isto signifique que tem de tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Continue a tomar os comprimidos à hora habitual. A proteção contra a gravidez não é reduzida e não necessita de tomar precauções adicionais.

Um comprimido ativo rosa esquecido entre os dias 18-24

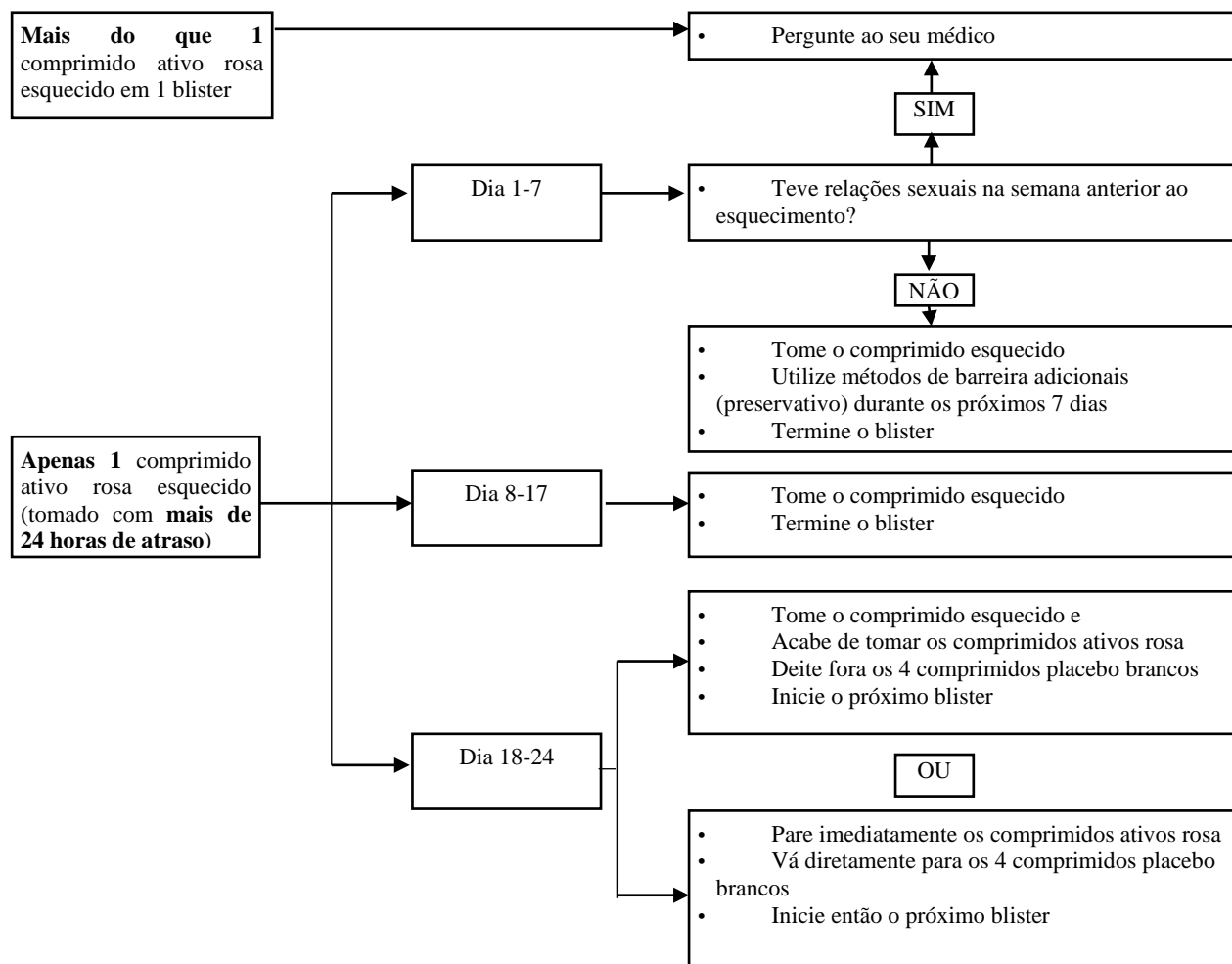
Pode escolher entre duas possibilidades:

1. Tome o comprimido esquecido assim que possível, mesmo que isto signifique que tem de tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Continue a tomar os comprimidos à hora habitual. Em vez de tomar os comprimidos placebo brancos deste blister, deite-os fora e inicie o blister seguinte (o primeiro dia será diferente).
Muito provavelmente, terá um período no final do segundo blister – enquanto toma os comprimidos placebo brancos – mas poderá ter hemorragia ligeira ou parecida à menstruação durante o segundo blister.
2. Também pode parar os comprimidos ativos rosa e ir diretamente para os 4 comprimidos placebo brancos. Antes de tomar os comprimidos placebo brancos, registre o dia em que se esqueceu do seu comprimido. O período placebo não deve ultrapassar os 4 dias. Se quiser iniciar um novo blister no dia em que inicia sempre, tome os comprimidos placebo brancos durante menos de 4 dias.

Se seguir uma destas duas recomendações, permanecerá protegida contra a gravidez.

Caso se tenha esquecido de tomar algum dos comprimidos do blister e não tiver hemorragia durante os dias placebo, isto poderá indicar que está grávida. Terá que contactar o seu médico antes de iniciar o próximo blister.

Esquema se estiver mais de 24 horas atrasada na toma de comprimidos ativos rosa



Mais do que um comprimido esquecido neste blister

Siga o conselho do seu médico.

Se vomitar ou tiver diarreia intensa

Se vomitar no período de 3 a 4 horas após tomar o comprimido ativo rosa, ou tiver diarreia intensa, existe o risco das substâncias ativas da pílula não serem totalmente absorvidas pelo seu organismo. A situação é quase igual ao esquecimento de um comprimido. Após vomitar ou ter diarreia, tem que tomar o mais cedo possível outro comprimido ativo rosa de um blister de reserva. Se possível, tome-o no período de 24 horas de quando toma normalmente a sua pílula. Se isto não é possível ou se tiverem passado 24 horas, deve seguir o conselho dado em “Caso se tenha esquecido de tomar Drovelis”.

Atrasar o seu período: o que precisa de saber

Mesmo que não seja recomendado, pode atrasar o seu período não tomando os comprimidos placebo brancos da 4ª fila e passando diretamente para um novo blister de Drovelis e terminá-lo. Poderá ter uma hemorragia ligeira ou uma hemorragia parecida à menstruação enquanto estiver a usar este segundo blister. Termine este segundo blister tomando os 4 comprimidos placebo brancos. Inicie então o seu próximo blister. Poderá pedir conselhos ao seu médico antes de decidir atrasar o seu período menstrual.

Se quiser alterar o primeiro dia do seu período menstrual

Se tomar os comprimidos de acordo com as instruções, então o seu período menstrual irá começar nos dias em que toma o placebo. Se tem que mudar este dia, diminua o número de dias de placebo – quando toma os comprimidos placebo brancos – mas nunca aumente os dias (4 é o máximo). Por exemplo, se começar a tomar os comprimidos placebo brancos na sexta-feira e quer mudar para uma

terça-feira (3 dias mais cedo) tem que começar um novo blister 3 dias mais cedo que o habitual. Pode não ter qualquer hemorragia durante o período mais curto da toma dos comprimidos placebo brancos. Enquanto estiver a utilizar o blister seguinte, pode ter algum *spotting* (gotas ou manchas de sangue) ou hemorragia intercorrente enquanto estiver a tomar os comprimidos ativos rosa.

Se não tiver a certeza do que fazer, consulte o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar Drovelis

Pode parar de tomar Drovelis em qualquer altura. Se não quiser engravidar, peça primeiro informação ao seu médico sobre outros métodos de controlo da natalidade.

Se parar de tomar Drovelis porque deseja engravidar, é melhor esperar até ter um período natural antes de tentar engravidar. Isto ajudará a calcular mais facilmente a data prevista para o parto.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Se tiver qualquer efeito indesejável, particularmente se for grave e persistente, ou tiver qualquer alteração na sua saúde que pense poder dever-se a Drovelis, fale com o seu médico.

Um risco aumentado de coágulos sanguíneos nas veias (tromboembolismo venoso (TEV) ou coágulos sanguíneos nas artérias (tromboembolismo arterial (TEA)) está presente em todas as mulheres que tomem contraceptivos hormonais combinados. Para informação mais detalhada sobre os diferentes riscos de tomar contraceptivos hormonais combinados, ver secção 2 “O que precisa de saber antes de tomar Drovelis”.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram relacionados com a utilização de Drovelis:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- perturbação do humor, perturbação da libido;
- dor de cabeça;
- dor abdominal, náuseas;
- acne;
- dor na mama, períodos dolorosos, sangramento vaginal (durante ou fora dos períodos, menstruação irregular intensa);
- oscilações de peso.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- infeção fúngica, infeção vaginal, infeção do trato urinário;
- mudanças no apetite (alteração do apetite);
- depressão, perturbação emocional, perturbação de ansiedade, *stress*, problemas para dormir;
- enxaqueca, tonturas, “formigueiro”, sonolência;
- vermelhidão;
- inchaço abdominal (da barriga), vômitos, diarreia;
- perda de cabelo, transpiração excessiva (hiperidrose), pele seca, erupção na pele, inchaço da pele;
- dor nas costas;
- mamas inchadas, nódulos na mama, sangramento genital anormal, dor durante relações sexuais, doença fibroquística da mama (presença de um ou mais quistos numa mama), períodos abundantes, ausência de menstruação, perturbações menstruais, síndrome pré-menstrual, contrações do útero, sangramento uterino ou vaginal incluindo *spotting*, corrimento vaginal, anomalia vulvovaginal (secura, dor, odor, desconforto);

- fadiga, inchaço de partes do seu corpo, p. ex., tornozelos (edema), dor no peito, sensação anormal;
- enzimas hepáticas aumentadas nas análises ao sangue, alterações em certas gorduras no sangue (lípidos).

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- inflamação da mama;
- massa mamária benigna;
- hipersensibilidade (alergia);
- retenção de líquidos, níveis de potássio no sangue aumentados;
- nervosismo;
- esquecimento;
- olho seco, visão turva, insuficiência visual;
- vertigens;
- tensão arterial alta ou baixa, inflamação de uma veia com formação de coágulo sanguíneo (tromboflebite), varizes;
- prisão de ventre, boca seca, indigestão, inchaço do lábio, flatulência, inflamação do intestino, refluxo gástrico, contrações anormais do intestino;
- reações alérgicas da pele, manchas de pigmento castanho dourado (cloasma) e outras alterações da pigmentação, crescimento de pelos com um padrão masculino, crescimento excessivo de pelos, afeções da pele como dermatite e dermatite com comichão, caspa e pele oleosa (seborreia) e outras afeções da pele;
- câibras, dor e desconforto nos músculos e nas articulações;
- dor no trato urinário, cheiro anormal da urina;
- gravidez que ocorre fora do útero (gravidez ectópica);
- quisto do ovário, aumento espontâneo do fluxo do leite, dor pélvica, descoloração mamária, sangramento durante relações sexuais, afeções do endométrio, afeções mamilares, sangramento uterino anormal;
- mal-estar geral, aumento da temperatura corporal, dor;
- aumento da tensão arterial, alterações nas análises ao sangue (testes da função renal anormais, potássio no sangue aumentado, glucose no sangue aumentada, hemoglobina diminuída, depósitos de ferro no sangue reduzidos, sangue na urina);
- coágulos sanguíneos prejudiciais numa veia, por exemplo:
 - numa perna ou pé (ou seja, TVP)
 - num pulmão (ou seja, EP)
 - ataque cardíaco
 - acidente vascular cerebral
 - mini acidente vascular cerebral ou sintomas temporários do tipo acidente vascular cerebral, conhecidos como um acidente isquémico transitório (AIT)
 - coágulos sanguíneos no fígado, estômago/intestino, rins ou olho.

A possibilidade de ter um coágulo sanguíneo poderá ser mais elevada se tiver outras situações que aumentam este risco (ver secção 2 para mais informação sobre as situações que aumentam o risco de coágulos sanguíneos e os sintomas de um coágulo sanguíneo).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Drovelis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Drovelis

As substâncias ativas são drospirenona e estetrol.

Cada comprimido ativo rosa contém 3 mg de drospirenona e estetrol mono-hidratado equivalente a 14,2 mg de estetrol.

Cada comprimido placebo branco não contém substâncias ativas.

Os outros excipientes são:

Comprimidos revestidos por película ativos rosa:

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada (ver secção 2 “Drovelis contém lactose e sódio”), carboximetilamido sódico (ver secção 2 “Drovelis contém lactose e sódio”), amido de milho, povidona, estearato de magnésio (E470b).

Revestimento do comprimido:

Hipromelose (E464), hidroxipropilcelulose (E463), talco (E553b), óleo de algodão hidrogenado, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172).

Comprimidos revestidos por película placebo brancos:

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada (ver secção 2 “Drovelis contém lactose e sódio”), amido de milho, estearato de magnésio (E470b).

Revestimento do comprimido:

Hipromelose (E464), hidroxipropilcelulose (E463), talco (E553b), óleo de algodão hidrogenado, dióxido de titânio (E171).

Qual o aspeto de Drovelis e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película ativos são rosa, com 6 mm de diâmetro, redondos, biconvexos, com um logótipo em forma de gota gravado num dos lados.

Os comprimidos revestidos por película placebo são brancos a esbranquiçados, com 6 mm de diâmetro, redondos, biconvexos, com um logótipo em forma de gota gravado num dos lados.

Drovelis apresenta-se em blisters de 28 comprimidos revestidos por película (24 comprimidos revestidos por película ativos rosa e 4 comprimidos revestidos por película placebo brancos) dentro de uma embalagem de cartão. Além do(s) blister(s), a embalagem de Drovelis contém um saco de conservação tipo estojo e 1, 3, 6, ou 13 etiquetas autocolantes marcadas com os dias da semana. O número de etiquetas autocolantes depende do número de blisters.

Tamanho das embalagens: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) e 364 (13 × 28) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular de Autorização de Introdução no mercado

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest
Hungria

Fabricante

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Alemanha

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

Mithra Pharmaceuticals CDMO SA
Zoning de l'arbre Saint-Michel
Rue de l'Expansion 57
4400 Flémalle
Bélgica

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.