

Yaz[®]
drospirenona
etinilestradiol

Forma farmacêutica:

Comprimido revestido

Apresentação:

Cartucho com 1 (3) blíster(es) - calendário de 24 comprimidos revestidos

Yaz[®] deve ser administrado da seguinte forma:

oral

Uso Adulto

Composição:

Cada comprimido revestido contém 3mg de drospirenona e 0,02mg de etinilestradiol como betadex-clatrato.

Excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio, pigmento de óxido de ferro vermelho

Informações à paciente:

Como este medicamento funciona?

Antes de iniciar o uso de um medicamento, é importante que você leia as informações contidas na bula, verifique o prazo de validade, o conteúdo e a integridade da embalagem. Mantenha a bula do produto sempre em mãos para qualquer consulta necessária.

Leia com atenção as informações presentes na bula antes de usar o produto, pois a bula contém informações sobre os benefícios e os riscos associados ao uso de contraceptivos orais (pílulas que previnem a gravidez). Você também encontrará informações sobre o uso adequado do contraceptivo e sobre a necessidade de consultar seu médico regularmente. Converse com seu médico para obter maiores esclarecimentos sobre a ação e a utilização deste produto.

Os contraceptivos orais são utilizados para prevenir a gravidez. Quando utilizados corretamente e sem que nenhum comprimido seja esquecido, ou outro fator como vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido ou diarreia intensa, bem como interações medicamentosas, a chance de ocorrer gravidez é de aproximadamente 1,0% (uma gestação a cada 100 mulheres por ano de uso). A chance de ocorrer gravidez aumenta a cada comprimido esquecido por você durante um ciclo menstrual ou quando o contraceptivo oral é usado incorretamente.

➤ **O que é Yaz[®]?**

Yaz[®] é um contraceptivo oral combinado, cuja cartela contém 24 comprimidos revestidos. Cada comprimido revestido contém uma combinação de dois hormônios femininos: a drospirenona (progestógeno) e o etinilestradiol (estrogênio). Devido às pequenas concentrações destes hormônios, Yaz[®] é considerado um contraceptivo oral combinado de baixa dose.

➤ **Como Yaz[®] funciona?**

Os hormônios contidos em Yaz[®] previnem a gravidez por meio de diversos mecanismos, sendo que os mais importantes são inibição da ovulação e alterações no muco cervical (do colo uterino).

➤ **Outras características não-relacionadas com a prevenção da gravidez**

Os contraceptivos combinados reduzem a duração e a intensidade do sangramento, diminuindo o risco de anemia por deficiência de ferro. A cólica menstrual também pode se tornar menos intensa ou desaparecer completamente.

Além disso, há evidências de que alguns distúrbios graves ocorrem com menos frequência em usuárias de contraceptivos contendo 0,05 mg de etinilestradiol (“pílula de alta dose”), tais como: doença benigna da mama, cistos ovarianos, infecções pélvicas (doença inflamatória pélvica ou DIP), gravidez ectópica (quando o feto se fixa fora do útero) e câncer do endométrio (tecido de revestimento do útero) e dos ovários. Pode ser que estes resultados também se verifiquem para os contraceptivos orais de baixa dose, no entanto, até o momento somente foi confirmada a redução da ocorrência de casos de câncer ovariano e de endométrio.

Um dos hormônios de Yaz[®], a drospirenona, possui propriedades especiais que produzem efeitos benéficos, além da contracepção: prevenção do ganho de peso e de outros sintomas, como distensão abdominal e inchaço, relacionados à retenção de líquido causada por hormônios presentes tanto em contraceptivos orais quanto em certos momentos do ciclo menstrual normal. Estas propriedades fazem da drospirenona um hormônio similar à progesterona (hormônio feminino que o corpo produz). A drospirenona também possui atividade antiandrogênica, que auxilia na redução da acne (espinhas) e do excesso de oleosidade da pele e dos cabelos.

Por que Yaz[®] foi indicado?

Yaz[®] é utilizado para prevenir a gravidez. Este medicamento pode proporcionar também benefícios adicionais: melhora dos sintomas associados à retenção de líquido, como distensão abdominal (aumento do volume do abdome), inchaço ou ganho de peso.

Quando não devo usar Yaz®?

Não use contraceptivo oral combinado se você tem qualquer uma das condições descritas a seguir.

Caso apresente qualquer uma destas condições, informe seu médico antes de iniciar o uso de Yaz®. Ele pode lhe recomendar o uso de outro contraceptivo oral ou de outro método contraceptivo (não - hormonal).

- história atual ou anterior de problemas circulatórios, especialmente os relacionados com a trombose. A trombose é a formação de um coágulo que pode ocorrer nos vasos sanguíneos das pernas (trombose venosa profunda), nos pulmões (embolia pulmonar), no coração (ataque cardíaco) ou em outras partes do corpo (veja o item “Contraceptivos e a trombose”);*
- história atual ou anterior de derrame cerebral, que é causado por um coágulo ou por um rompimento de um vaso sanguíneo no cérebro;*
- história atual ou anterior de sinais indicativos de ataque cardíaco (como angina ou dor no peito) ou de um derrame (como um episódio isquêmico transitório ou um pequeno derrame reversível);*
- história de enxaqueca acompanhada, por exemplo, de sintomas visuais, dificuldade para falar, fraqueza ou adormecimento em qualquer parte do corpo;*
- diabetes mellitus com lesão de vasos sanguíneos;*
- história atual ou anterior de pancreatite (inflamação do pâncreas), associada com níveis altos de triglicérides (um tipo de gordura) no sangue;*
- icterícia (pele amarelada) ou doença grave do fígado;*
- história atual ou anterior de câncer que pode se desenvolver sob a influência de hormônios sexuais (por exemplo, câncer de mama ou dos órgãos genitais);*
- mau funcionamento dos rins (insuficiência renal grave ou insuficiência renal aguda);*
- presença ou antecedente de tumor no fígado (benigno ou maligno);*
- presença de sangramento vaginal sem explicação;*
- ocorrência ou suspeita de gravidez;*

- *hipersensibilidade (alergia) a qualquer um dos componentes de Yaz[®].*

Se qualquer um destes casos ocorrer pela primeira vez enquanto estiver tomando contraceptivo oral, descontinue o uso imediatamente e consulte seu médico. Neste período, outras medidas contraceptivas não-hormonais devem ser empregadas.

"Você não deve usar este medicamento durante o período da gravidez e da amamentação. Por isso, se você estiver grávida ou amamentando, informe seu médico. Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis."

➤ **O que devo saber antes de usar Yaz[®]?**

"Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico; pode ser perigoso para a sua saúde".

Nesta bula estão descritas várias situações em que o uso do contraceptivo oral deve ser descontinuado ou em que pode haver diminuição da sua eficácia. Nestas situações, deve-se evitar relação sexual ou, então, utilizar adicionalmente métodos contraceptivos não-hormonais como, por exemplo, preservativo ou outro método de barreira. Não use os métodos da tabelinha (do ritmo ou Ogino-Knaus) ou da temperatura. Esses métodos podem falhar, pois os contraceptivos hormonais modificam as variações de temperatura e do muco cervical que ocorrem durante o ciclo menstrual normal.

Yaz[®], como todos os demais contraceptivos orais, não protege contra as infecções causadas pelo HIV (AIDS), nem contra qualquer outra doença sexualmente transmissível.

➤ **Que precauções devo adotar?**

Antes de iniciar o uso, converse com o seu médico sobre os riscos e os benefícios de Yaz[®].

O uso de contraceptivo combinado requer cuidadosa supervisão médica nas condições descritas abaixo. Essas condições devem ser comunicadas ao médico antes do início do uso de Yaz[®].

- fumo;*
- diabetes;*
- excesso de peso;*
- pressão alta;*
- alteração na válvula cardíaca ou alteração do batimento cardíaco;*
- inflamação das veias (flebite superficial);*
- veias varicosas;*
- qualquer familiar direto que já teve trombose, ataque cardíaco ou derrame;*
- enxaqueca;*
- epilepsia;*
- aumento do nível sanguíneo de potássio (por exemplo, devido a problemas no rim) e, adicionalmente, utilização de medicamentos diuréticos que podem aumentar o nível sanguíneo de potássio (pergunte ao seu médico);*
- você ou algum familiar direto tem ou já apresentou níveis altos de colesterol ou triglicérides (um tipo de gordura) no sangue;*
- algum familiar direto que já teve câncer de mama;*
- doença do fígado ou da vesícula biliar;*
- doença de Crohn ou colite ulcerativa (doença inflamatória crônica do intestino);*
- lupus eritematoso sistêmico (uma doença que afeta a pele do corpo inteiro);*
- síndrome hemolítico-urêmica (alteração da coagulação sanguínea que causa insuficiência renal);*
- anemia falciforme;*

- condição que tenha ocorrido pela primeira vez, ou piorado, durante a gravidez ou uso prévio de hormônios sexuais como, por exemplo, perda de audição, porfiria (doença metabólica), herpes gestacional (doença de pele) , coréia de Sydenham (doença neurológica);
- tem ou já apresentou cloasma (pigmentação marrom-amarelada da pele, especialmente a do rosto). Neste caso, evite a exposição excessiva ao sol ou à radiação ultravioleta;
- angioedema hereditário (estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os seus sintomas). Consulte seu médico imediatamente se você apresentar sintomas de angioedema, tais como: inchaço do rosto, língua e/ou faringe, dificuldade para engolir ou urticária com dificuldade para respirar.

Se algum destes casos ocorrer pela primeira vez, reaparecer ou agravar-se enquanto você estiver tomando contraceptivo, fale com seu médico.

Contraceptivos e a trombose

A trombose é a formação de um coágulo que pode interromper a passagem do sangue nos vasos.

Algumas vezes, a trombose ocorre nas veias profundas das pernas (trombose venosa profunda). O coágulo pode se soltar das veias onde foi formado e deslocar-se para as artérias pulmonares, causando a embolia pulmonar. A ocorrência de trombose venosa profunda é rara. O risco de tromboembolismo venoso é mais elevado durante o primeiro ano de uso em usuárias de primeira vez de contraceptivo. Pode ocorrer tanto entre usuárias como entre não-usuárias de contraceptivos orais. Também pode ocorrer durante a gravidez. O risco de ocorrência é maior entre as gestantes, seguido pelas usuárias de contraceptivos hormonais e, posteriormente, pelas não-usuárias de contraceptivos orais.

Os coágulos também podem ocorrer, ainda que muito raramente, nos vasos sangüíneos do coração (causando ataque cardíaco) ou do cérebro (causando derrame). Em casos extremamente raros, os coágulos também podem ocorrer no fígado, no intestino, nos rins ou nos olhos.

Muito ocasionalmente, a trombose pode causar incapacidade grave permanente, podendo inclusive ser fatal.

O risco de ocorrência de um ataque cardíaco ou derrame aumenta com a idade. Este risco também é mais elevado entre usuárias de contraceptivos hormonais e fumantes. **Durante o uso de contraceptivos orais, você deve parar de fumar especialmente se tem mais de 35 anos de idade.**

Caso ocorra aumento da pressão arterial enquanto estiver utilizando contraceptivo, é provável que o médico peça para que você pare de usá-lo.

O risco de ocorrência de trombose venosa profunda fica aumentado temporariamente no caso de cirurgia ou durante imobilização prolongada (por exemplo, quando a perna é imobilizada por gesso ou tala). Em usuárias de contraceptivo, esse risco pode ser ainda maior. Em caso de internação ou cirurgia programada, informe seu médico sobre o uso do contraceptivo. Pode ser que o médico recomende que você pare de usar o contraceptivo por algumas semanas antes da cirurgia ou durante o período da imobilização. Somente reinicie o uso do contraceptivo após o consentimento do seu médico.

Se forem verificados possíveis sinais de trombose, você deve parar de tomar o contraceptivo e consultar seu médico imediatamente (veja também o item "Quando devo consultar o médico?").

Contraceptivos e o câncer

O câncer de mama é diagnosticado com uma freqüência um pouco maior entre as usuárias dos contraceptivos orais do que entre as mulheres de mesma idade que não usam este método contraceptivo. Este pequeno aumento no número de diagnósticos de câncer de mama desaparece gradualmente durante os dez anos seguintes à descontinuação do uso do contraceptivo oral. No entanto, não se sabe se esta diferença é causada pelo contraceptivo. Pode ser que esta diferença esteja associada à maior freqüência com que as usuárias de contraceptivos orais consultam seus médicos. Desta forma, é possível detectar a doença mais cedo.

Em casos raros, foram observados tumores benignos de fígado e, mais raramente, tumores malignos de fígado nas usuárias de contraceptivos orais. Esses tumores podem causar hemorragias internas. Consulte imediatamente o seu médico, caso você sinta dor abdominal intensa.

O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção persistente pelo Papiloma Vírus Humano (HPV). Alguns estudos indicaram que o uso prolongado de pílula pode contribuir para este risco aumentado, mas continua existindo a controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída a outros fatores como, por exemplo, a realização de exame cervical e o comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira.

Yaz[®], a gravidez e a amamentação

Você não deve usar Yaz[®] quando há suspeita de gravidez ou durante a gestação. Se você suspeitar da possibilidade de estar grávida durante o uso de Yaz[®], consulte seu médico o mais rápido possível.

De modo geral, o uso de Yaz[®] durante a amamentação não é recomendado. Se desejar usar contraceptivo oral durante a amamentação, converse primeiramente com seu médico.

➤ Quando devo consultar o médico?

Consulte regularmente seu médico para que ele possa realizar os exames clínico geral e ginecológico de rotina e confirmar se você pode continuar a usar Yaz[®].

Consulte seu médico assim que possível quando:

- perceber qualquer alteração na própria saúde, especialmente quando envolver qualquer um dos itens mencionados nesta bula; não se esqueça dos dados relacionados aos seus familiares diretos;*
- sentir caroço na mama;*
- usar outros medicamentos concomitantemente (veja também "O que devo fazer se estiver usando qualquer outro medicamento");*

- *for ficar imobilizada ou submeter-se a uma cirurgia (consulte seu médico com antecedência de, pelo menos, quatro semanas);*
- *tiver sangramento vaginal intenso e fora do habitual;*
- *esquecer de tomar um comprimido na primeira semana da cartela e tiver tido relação sexual no período de 7 dias antes do esquecimento;*
- *ocorrer diarreia intensa;*
- *não tiver sangramento por dois meses consecutivos ou suspeitar de gravidez (não inicie nova cartela antes de consultar seu médico);*
- *esquecer de tomar mais de um comprimido de uma mesma cartela.*

Pare de usar Yaz[®] e procure seu médico imediatamente se apresentar possíveis sintomas indicativos de trombose, infarto do miocárdio ou derrame cerebral, como os relacionados abaixo:

- *tosse de origem desconhecida;*
- *dor intensa no peito que se irradia para o braço esquerdo;*
- *falta de ar;*
- *dor de cabeça mais forte, prolongada e fora do habitual ou enxaqueca;*
- *perda parcial ou completa da visão ou visão dupla;*
- *dificuldade ou impossibilidade de falar;*
- *mudança repentina dos sentidos: audição, olfato ou paladar;*
- *tontura ou desmaio;*
- *fraqueza ou adormecimento em qualquer parte do corpo;*
- *dor intensa no abdome;*
- *inchaço ou dor intensa nas pernas.*

As situações e os sintomas acima são descritos e explicados em mais detalhes nos tópicos anteriores desta bula.

➤ **O que devo fazer se estiver usando qualquer outro medicamento?**

O uso de alguns medicamentos pode afetar a ação dos contraceptivos orais, reduzindo a eficácia destes produtos. Verificou-se esta possibilidade com medicamentos utilizados no tratamento da epilepsia (por exemplo, primidona, fenitoína, barbitúricos e carbamazepina), da tuberculose (por exemplo, rifampicina) e com alguns antibióticos (por exemplo, penicilinas e tetraciclina), usados no tratamento de outras doenças infecciosas. É possível que ocorra interação também com oxcarbazepina, topiramato, felbamato, medicamentos para tratamento da AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (por exemplo: ritonavir, nevirapina), o antibiótico griseofulvina e com medicamentos que contenham Erva de São João (usada principalmente para o tratamento de estados depressivos). Os contraceptivos orais também podem interferir na eficácia de outros medicamentos como, por exemplo, ciclosporina e o anti-epiléptico lamotrigina.

Existe a possibilidade teórica de ocorrer aumento de potássio no sangue em usuárias de Yaz[®] que tomem, ao mesmo tempo, outros medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue. Tais medicamentos incluem antagonistas dos receptores de angiotensina II, diuréticos (medicamentos que estimulam a eliminação de urina) que podem aumentar o nível de potássio no sangue e antagonistas da aldosterona. Entretanto, em estudos realizados com mulheres que usam drospirenona (combinada com estradiol) junto com um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou indometacina, observou-se que não houve diferença significativa nos níveis sanguíneos de potássio.

"Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento."

Também informe a qualquer outro médico ou dentista, que venha a lhe prescrever outro medicamento, que você está tomando Yaz[®]. Pode ser necessário o uso adicional de outro método contraceptivo e, neste caso, seu médico lhe dirá por quanto tempo deverá usá-lo.

Como devo usar Yaz[®]?

➤ **Aspecto Físico**

Comprimidos revestidos de cor rosa claro

➤ **Características Organolépticas**

Sem cheiro (odor) ou gosto característico

➤ **Dosagem**

Vide texto presente no item "Como usar".

➤ **Como Usar**

"Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento."

"Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento."

"Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico."

Quando e como devo tomar os comprimidos?

A cartela de Yaz[®] contém 24 comprimidos revestidos, dispostos em seqüência numérica. Comece pelo comprimido de número 1, que está abaixo da palavra "Início", e continue ingerindo um comprimido diariamente, seguindo a direção das setas até a ingestão do último comprimido (24). Tome um comprimido por dia, aproximadamente à mesma hora, com água se necessário.

Dentro do cartucho do medicamento há um calendário-adesivo com 7 tiras adesivas mostrando os dias da semana (como na figura abaixo). Retire a tira que corresponde ao dia do seu início de uso e cole no blíster no espaço indicado

para a mesma, de modo que o dia da semana correspondente ao “Início” fique exatamente acima do comprimido de número 1.

Calendário-adesivo (retire a tira que corresponde ao dia do seu início de uso e cole no blíster)

Início



Seg.	Ter.	Qua.	Qui.	Sex.	Sáb.	Dom.
Ter.	Qua.	Qui.	Sex.	Sáb.	Dom.	Seg.
Qua.	Qui.	Sex.	Sáb.	Dom.	Seg.	Ter.
Qui.	Sex.	Sáb.	Dom.	Seg.	Ter.	Seg.
Sex.	Sáb.	Dom.	Seg.	Ter.	Seg.	Ter.
Sáb.	Dom.	Seg.	Ter.	Seg.	Ter.	Qua.
Dom.	Seg.	Ter.	Seg.	Ter.	Qua.	Qui.

Siga a direção das flechas, até que tenha tomado todos os 24 comprimidos. Terminados os comprimidos da cartela, realize uma pausa de 4 dias. Nesse período, cerca de 2 a 3 dias após a ingestão do último comprimido de Yaz[®], deve ocorrer um sangramento semelhante ao menstrual (sangramento por privação hormonal). Inicie uma nova cartela no quinto dia, independentemente de ter cessado ou não o sangramento. Isto significa que, em cada mês, estará sempre iniciando uma nova cartela no mesmo dia da semana, e que ocorrerá o sangramento por privação mais ou menos nos mesmos dias da semana.

"Este medicamento não pode ser partido ou mastigado."

➤ **Início do uso de Yaz[®]**

- **Quando nenhum outro contraceptivo hormonal foi utilizado no mês anterior**

Inicie o uso de Yaz[®] no primeiro dia de menstruação, isto é no primeiro dia de sangramento. Siga, então, a ordem dos dias. A ação contraceptiva de Yaz[®] inicia-se imediatamente. Não é necessário utilizar adicionalmente outro método contraceptivo.

- Mudando de outro contraceptivo oral combinado, anel vaginal ou adesivo transdérmico (contraceptivo) para Yaz[®]

Comece a tomar Yaz[®] no dia seguinte ao término da cartela do outro contraceptivo que você estava usando. Isso significa que não haverá pausa entre as cartelas. Se o contraceptivo que estava tomando apresenta comprimidos inativos, ou seja, sem princípio ativo, inicie a tomada de Yaz[®] no dia seguinte à ingestão do último comprimido ativo do contraceptivo. Caso não saiba diferenciar os comprimidos ativos dos inativos, pergunte ao seu médico.

O uso de Yaz[®] também poderá ser iniciado mais tarde, no máximo até o dia seguinte após o intervalo de pausa do contraceptivo que estava sendo utilizado ou no dia seguinte após ter tomado o último comprimido inativo do contraceptivo anterior. Se estiver mudando de anel vaginal ou adesivo transdérmico, deve começar preferencialmente no dia da retirada ou, no máximo, no dia previsto para a próxima aplicação. Se seguir essas instruções, não será necessário utilizar adicionalmente outro método contraceptivo.

- Mudando da minipílula (contraceptivo contendo somente progestógeno) para Yaz[®]

Nesse caso, você deve parar de usar a minipílula e começar a tomar Yaz[®] no dia seguinte, no mesmo horário. Junto com Yaz[®], utilize um método contraceptivo de barreira (por exemplo, preservativo) caso você tenha relação sexual nos 7 primeiros dias de uso de Yaz[®].

- Mudando de contraceptivo injetável, de implante ou do sistema intra-uterino (SIU) com liberação de progestógeno para Yaz[®]

Inicie o uso de Yaz[®] na data prevista para a próxima injeção ou no dia de extração (retirada) do implante ou do SIU. Adicionalmente, utilize um método contraceptivo de barreira (por exemplo, preservativo) caso tenha relação sexual nos 7 primeiros dias de uso de Yaz[®].

- Yaz[®] e o pós-parto

No pós-parto, seu médico poderá aconselhá-la a esperar por um ciclo menstrual normal antes de iniciar o uso de Yaz[®]. Às vezes, você pode antecipar o uso de Yaz[®] com o consentimento do médico. Se você estiver amamentando, fale primeiramente com seu médico.

- Yaz[®] e o aborto

Consulte seu médico.

➤ O que devo fazer caso esqueça de tomar 1 comprimido?

Se houver um atraso de **menos de 12 horas** do horário habitual, a proteção contraceptiva de Yaz[®] é mantida. Tome o comprimido que você esqueceu assim que lembrar e tome o próximo comprimido no horário habitual.

- Se houver um atraso de **mais de 12 horas** do horário habitual, a proteção contraceptiva de Yaz[®] pode ficar reduzida, especialmente se o esquecimento da tomada ocorrer no começo ou no final da cartela. Veja abaixo como proceder em cada caso específico.

- Se você esquecer de tomar 1 comprimido entre o 1° e o 7° dia

Tome o comprimido que você esqueceu, assim que lembrar (inclui-se a possibilidade de tomar dois comprimidos de uma só vez) e continue a tomar os próximos comprimidos no horário habitual. Utilize método contraceptivo adicional (método de barreira – por exemplo, preservativo) durante os próximos 7 dias. Se você teve relação sexual na semana anterior ao

esquecimento da tomada do comprimido, há possibilidade de engravidar. Comunique o fato imediatamente ao seu médico.

- **Se você esquecer de tomar 1 comprimido entre o 8º e o 14º dia**

Tome o comprimido que você esqueceu assim que lembrar (inclui-se a possibilidade de tomar dois comprimidos de uma só vez) e continue a tomar os próximos comprimidos no horário habitual. A proteção contraceptiva de Yaz® está mantida. Não é necessário utilizar outro método contraceptivo adicional.

- **Se você esquecer de tomar 1 comprimido entre o 15º e o 24º dia**

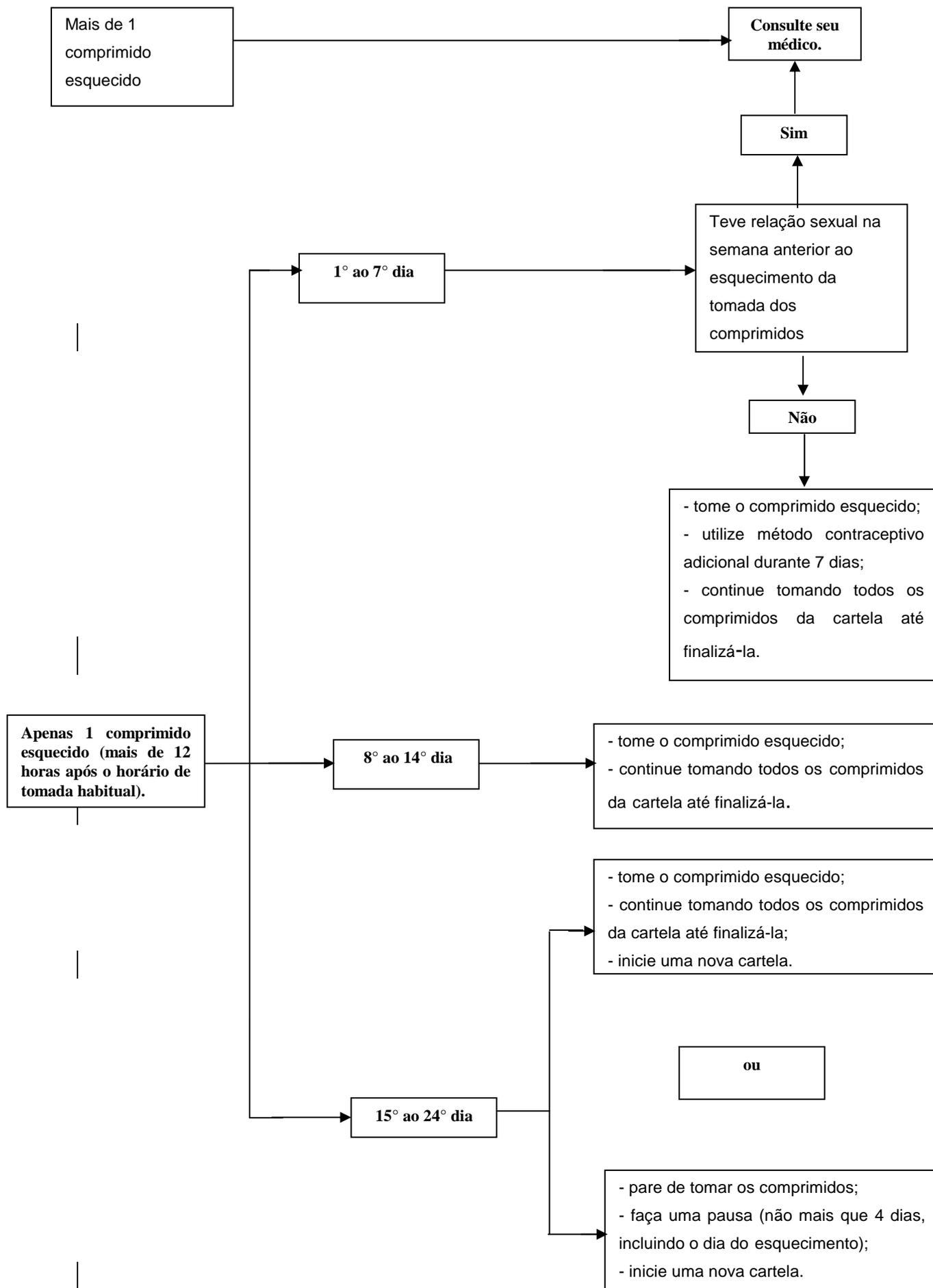
Escolha uma das duas opções abaixo, sem a necessidade de utilizar outro método contraceptivo adicional:

- 1) Tome o comprimido que você esqueceu assim que lembrar (inclui-se a possibilidade de tomar dois comprimidos de uma só vez) e continue a tomar os próximos comprimidos no horário habitual. Inicie a nova cartela assim que terminar a atual, **sem que haja pausa entre uma cartela e outra**. É possível que o sangramento ocorra somente após o término da segunda cartela. No entanto, pode ocorrer sangramento do tipo gotejamento ou de escape enquanto estiver tomando os comprimidos.
- 2) Deixe de tomar os comprimidos da cartela atual, faça uma pausa de até 4 dias ou menos, **contando inclusive o dia no qual esqueceu de tomar o comprimido** e inicie uma nova cartela.

Se não ocorrer sangramento por privação durante o intervalo de pausa de 4 dias sem a tomada de comprimidos, deve-se considerar a possibilidade de gravidez. Neste caso, consulte seu médico antes de iniciar uma nova cartela.

➤ **Mais de 1 comprimido esquecido**

Se não ocorrer sangramento por privação hormonal (semelhante à menstruação) no intervalo de pausa de 4 dias, pode ser que esteja grávida. Consulte seu médico antes de iniciar uma nova cartela.



➤ **O que devo fazer em caso de distúrbios gastrintestinais (no estômago e nos intestinos), como vômito ou diarréia intensa?**

Se ocorrer vômito ou diarréia intensa, as substâncias ativas do comprimido podem não ter sido absorvidas completamente. Se ocorrer vômito no período de 3 a 4 horas após a ingestão do comprimido, é como se tivesse esquecido de tomá-lo. Portanto, siga o mesmo procedimento indicado no item “O que devo fazer caso esqueça de tomar 1 comprimido”. Consulte seu médico em quadros de diarréia intensa.

➤ **O que devo fazer em caso de sangramento inesperado?**

Como ocorre com todos contraceptivos orais, pode surgir, durante os primeiros meses de uso, sangramento intermenstrual (gotejamento ou sangramento de escape), isto é, sangramento fora da época esperada. Neste caso, você pode usar absorventes higiênicos. Continue a tomar os comprimidos normalmente, pois, em geral, o sangramento intermenstrual cessa espontaneamente, uma vez que seu corpo tenha se adaptado ao contraceptivo oral (geralmente, após 3 meses de tomada dos comprimidos). Caso o sangramento não cesse, continue mais intenso ou reinicie, consulte o seu médico.

➤ **O que devo fazer se não ocorrer o sangramento?**

Se você tiver tomado todos os comprimidos sempre no mesmo horário e não ocorreu vômito, diarréia intensa ou uso concomitante de outros medicamentos, é pouco provável que esteja grávida. Continue tomando Yaz[®] normalmente.

Caso não ocorra sangramento por dois meses seguidos, você pode estar grávida. Consulte imediatamente seu médico. Não inicie nova cartela de Yaz[®] até que a suspeita de gravidez seja afastada pelo seu médico.

➤ **Quando posso interromper o uso de Yaz[®]?**

Você pode parar o uso de Yaz[®] a qualquer momento. Porém, não pare de tomá-lo sem o conhecimento do seu médico.

Se você não quer engravidar após parar de usar Yaz[®], consulte o seu médico para que ele possa indicar outro método contraceptivo.

Se desejar engravidar, recomenda-se que você espere por um ciclo menstrual natural. Converse com o seu médico.

Quais os males que Yaz[®] pode causar?

"Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis."

Como ocorre com todo medicamento, você pode ter reações desagradáveis com o uso de Yaz[®]. Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis, especialmente se forem graves ou persistentes, ou se houver uma mudança no seu estado de saúde que possa estar relacionada com o uso do contraceptivo oral.

➤ Reações adversas graves

As reações adversas graves associadas ao uso do contraceptivo, assim como os sintomas relacionados, estão descritos nos itens "Contraceptivos e a trombose" e "Contraceptivos e o câncer". Leia estes itens com atenção e não deixe de conversar com o seu médico em caso de dúvidas, ou imediatamente quando achar apropriado.

➤ Outras possíveis reações adversas

Observaram-se as seguintes reações adversas em usuárias de contraceptivos orais combinados, porém, é possível que as reações listadas abaixo não sejam causadas pelo produto. Estas reações podem surgir nos primeiros meses e normalmente diminuem com o tempo de uso.

Classificação por sistema corpóreo	Freqüente ($\geq 1/100$)	Pouco freqüente ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Raro ($< 1/1.000$)
<i>Distúrbios nos olhos</i>			<i>intolerância a lentes de contato</i>
<i>Distúrbios gastrintestinais</i>	<i>náuseas, dor abdominal</i>	<i>vômitos, diarreia</i>	
<i>Distúrbios no sistema imunológico</i>			<i>hipersensibilidade</i>
<i>Investigações</i>	<i>aumento de peso corpóreo</i>		<i>diminuição de peso corpóreo</i>
<i>Distúrbios metabólicos e nutricionais</i>		<i>retenção de líquido</i>	
<i>Distúrbios no sistema nervoso</i>	<i>cefaléia</i>	<i>enxaqueca</i>	
<i>Distúrbios psiquiátricos</i>	<i>estados depressivos, alterações de humor</i>	<i>diminuição do desejo sexual</i>	<i>aumento do desejo sexual</i>
<i>Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas</i>	<i>dor nas mamas, hipersensibilidade nas mamas</i>	<i>aumento do tamanho das mamas</i>	<i>secreção vaginal, secreção das mamas</i>
<i>Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos</i>		<i>erupção cutânea, urticária</i>	<i>eritema nodoso, eritema multiforme</i>

Se você tem angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema (veja o item “Que precauções devo adotar?”).

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade de Yaz[®] de uma só vez?

Não existe ainda experiência clínica de superdose com Yaz[®]. Em estudos pré-clínicos, observou-se que não há efeitos nocivos graves decorrentes da superdose de Yaz[®]. Caso você tome vários comprimidos de Yaz[®] podem ocorrer enjôos, vômitos ou sangramento vaginal. Se a ingestão acidental ocorrer com uma criança, consulte um médico.

Onde e como devo guardar Yaz[®]?

Você deve manter este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da umidade.

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

Informações técnicas aos profissionais de saúde:

Características farmacológicas:

➤ Farmacodinâmica

O efeito anticoncepcional dos contraceptivos orais combinados (COCs) baseia-se na interação de diversos fatores, sendo que os mais importantes são inibição da ovulação e alterações na secreção cervical. Além da ação contraceptiva, os COCs apresentam diversas propriedades positivas. O ciclo menstrual torna-se mais regular, a menstruação apresenta-se freqüentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso, o que, neste último caso, pode reduzir a possibilidade de ocorrência de deficiência de ferro.

Além da ação contraceptiva, a drospirenona apresenta outras propriedades benéficas: atividade antimineralocorticóide, que pode prevenir o ganho de peso e outros sintomas causados pela retenção de líquido; contrapõe-se à retenção de sódio relacionada ao estrogênio, proporcionando tolerabilidade muito boa e efeitos positivos na síndrome pré-menstrual (SPM). Em combinação com o etinilestradiol, a drospirenona exibe um perfil lipídico favorável caracterizado pelo aumento do HDL. A drospirenona exerce atividade antiandrogênica produzindo efeito positivo sobre a pele, reduzindo as lesões acneicas e a produção sebácea. Além disso, a drospirenona não se contrapõe ao aumento das globulinas de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) induzido pelo etinilestradiol, o que auxilia a ligação e a inativação dos andrógenos endógenos. A drospirenona é desprovida de qualquer atividade androgênica, estrogênica, glicocorticóide e antiglicocorticóide. Isto, em conjunto com suas propriedades antimineralocorticóide e antiandrogênica, lhe confere um perfil bioquímico e farmacológico muito similar ao do hormônio natural progesterona. Além disso, há evidência da redução do risco de ocorrência de câncer de endométrio e de ovário. Os COCs de dose mais elevada (0,05mg de etinilestradiol) têm demonstrado diminuir a incidência de cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica, doença benigna da mama, e gravidez ectópica. Ainda não existe

confirmação de que isto também se aplique aos contraceptivos orais combinados de dose mais baixa.

➤ **Farmacocinética**

- Drospirenona

Absorção:

A drospirenona é rápida e quase que totalmente absorvida quando administrada por via oral. Os níveis séricos máximos do fármaco, de aproximadamente 35ng/ml, são alcançados cerca de 1 a 2 horas após a ingestão de dose única. Sua biodisponibilidade está compreendida entre 76 e 85%. A ingestão de alimentos não influenciou na biodisponibilidade da drospirenona quando comparada com a ingestão do fármaco com estômago vazio.

Distribuição:

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

Metabolismo:

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

de inibir esta enzima e o citocromo P450 1A1, citocromo P450 2C9 e o citocromo P450 2C19.

Eliminação:

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

Condições no estado de equilíbrio:

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

Populações especiais:

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

Efeito na disfunção hepática: em mulheres com alteração hepática moderada, (Child-Pugh B) os perfis de tempo / concentração sérica média da drospirenona foram comparáveis aqueles em mulheres com função hepática normal, durante

as fases de absorção/distribuição, com valores similares de C_{max}. O tempo para diminuição das concentrações séricas da drospirenona, durante a fase de disposição terminal, foi aproximadamente 1,8 vezes maior nas voluntárias com alteração hepática moderada do que nas voluntárias com função hepática normal. Uma diminuição de aproximadamente 50% na depuração oral aparente (CL/f) foi verificada nas voluntárias com alteração hepática moderada quando comparada àquelas com função hepática normal. A diminuição observada na depuração da drospirenona em voluntárias com alteração hepática moderada, comparada às voluntárias normais, não se traduziu em qualquer diferença aparente nas concentrações séricas de potássio entre os dois grupos de voluntárias. Mesmo na presença de diabetes e tratamento concomitante com espironolactona (dois fatores que podem predispor uma usuária à hipercalemia), não foi observado aumento nas concentrações séricas de potássio, acima do limite superior da variação normal. Pode-se concluir que a drospirenona é bem tolerada em pacientes com alteração hepática leve ou moderada (Child-Pugh B).

Grupos étnicos: o impacto de fatores étnicos na farmacocinética da drospirenona e do etinilestradiol foi avaliado após administração de doses orais únicas e repetidas a mulheres jovens e saudáveis, caucasianas e japonesas. Os resultados mostraram que as diferenças étnicas entre mulheres japonesas e caucasianas não tiveram influência clinicamente relevante na farmacocinética da drospirenona e do etinilestradiol.

- Etinilestradiol

Absorção:

O etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. Picos de concentração sérica de aproximadamente 88 a 100pg/ml são alcançados em 1 a 2 horas após administração oral única. A biodisponibilidade absoluta, como resultado da conjugação pré-sistêmica e metabolismo de primeira passagem, é de aproximadamente 60%. A ingestão concomitante de alimentos reduziu a biodisponibilidade do etinilestradiol em cerca de 25% dos

indivíduos estudados, enquanto nenhuma alteração foi observada nos outros indivíduos.

Distribuição:

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

Metabolismo:

O etinilestradiol está sujeito à conjugação pré-sistêmica, tanto na mucosa do intestino delgado, como no fígado. É metabolizado primariamente por hidroxilação aromática, mas com formação de diversos metabólitos hidroxilados e metilados que estão presentes nas formas livre e conjugada com glicuronídeos e sulfato. A taxa de depuração metabólica do etinilestradiol é de cerca de 5ml/min/kg.

Eliminação:

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

Condições no estado de equilíbrio:

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

Resultados de Eficácia

Os COCs são utilizados para prevenir a gravidez. Quando usados corretamente,

o índice de falha é de aproximadamente 1% ao ano. O índice de falha pode aumentar quando há esquecimento de tomada dos comprimidos ou quando estes são tomados incorretamente, ou ainda em casos de vômito dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido ou diarreia intensa, bem como interações medicamentosas.

Indicação:

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

Contra-indicações:

Contraceptivos orais combinados (COCs) não devem ser utilizados na presença das condições listadas abaixo. Se qualquer uma destas condições ocorrer pela primeira vez durante o uso de COCs, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

- **presença ou história de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos como, por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio; ou de acidente vascular cerebral;**
- **presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (por exemplo: episódio isquêmico transitório, angina pectoris);**
- **história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;**
- **diabetes mellitus com alterações vasculares;**
- **a presença de um fator de risco grave ou múltiplos fatores de risco para a trombose arterial ou venosa também pode representar uma contra-indicação (ver item “Advertências”);**
- **presença ou história de pancreatite associada à hipertrigliceridemia grave;**

- **presença ou história de doença hepática grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;**
- **insuficiência renal grave ou insuficiência renal aguda;**
- **presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);**
- **diagnóstico ou suspeita de neoplasias dependentes de esteróides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas);**
- **sangramento vaginal não-diagnosticado;**
- **suspeita ou diagnóstico de gravidez;**
- **hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos componentes do produto.**

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto:

Ver item "Posologia".

Posologia:

Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos na ordem indicada na cartela, por 24 dias consecutivos, mantendo-se aproximadamente o mesmo horário e, se necessário, com pequena quantidade de líquido. Cada nova cartela é iniciada após um intervalo de pausa de 4 dias sem a ingestão de comprimidos, durante o qual deve ocorrer sangramento por privação hormonal (geralmente, em 2-3 dias após a ingestão do último comprimido). Este sangramento pode não haver cessado antes do início de uma nova cartela.

➤ Início do uso de Yaz®

No caso da paciente não ter utilizado contraceptivo hormonal no mês anterior, a ingestão deve ser iniciada no 1º dia do ciclo (1º dia de sangramento menstrual). Se a paciente estiver mudando de um outro COC, deve começar preferencialmente no dia posterior à ingestão do último comprimido ativo do contraceptivo usado anteriormente ou, no máximo, no dia seguinte ao último dia de pausa ou de tomada de comprimidos inativos. Se a paciente estiver mudando

de anel vaginal ou adesivo transdérmico, deve começar preferencialmente no dia da retirada ou, no máximo, no dia previsto para a próxima aplicação. Se a paciente estiver mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante ou sistema intra-uterino (SIU) com liberação de progestógeno), poderá iniciar o COC em qualquer dia no caso da minipílula, ou no dia da retirada do implante ou do SIU, ou no dia previsto para a próxima injeção. Nestes casos (uso anterior de minipílula, injeção, implante ou sistema intra-uterino com liberação de progestógeno), recomenda-se usar adicionalmente um método de barreira nos 7 primeiros dias de ingestão. Após abortamento de primeiro trimestre, pode-se iniciar o uso de Yaz[®] imediatamente, sem necessidade de adotar medidas contraceptivas adicionais. Após parto ou abortamento de segundo trimestre, é recomendável iniciar o COC no período entre o 21º e o 28º dia após o procedimento. Se começar em período posterior, deve-se aconselhar o uso adicional de um método de barreira nos 7 dias iniciais de ingestão. Se já tiver ocorrido relação sexual, deve se certificar de que a mulher não esteja grávida antes de iniciar o uso do COC ou, então, aguardar a primeira menstruação.

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

➤ **Comprimidos esquecidos**

Se houver transcorrido **menos de 12 horas** do horário habitual de ingestão, a proteção contraceptiva não será reduzida. A usuária deve tomar imediatamente o comprimido esquecido e continuar o restante da cartela no horário habitual.

Se houver transcorrido **mais de 12 horas** do horário habitual de ingestão, a proteção contraceptiva pode estar reduzida neste ciclo. Neste caso, deve-se ter em mente duas regras básicas: 1) a ingestão dos comprimidos nunca deve ser interrompida por mais de 4 dias; 2) são necessários 7 dias de ingestão contínua dos comprimidos para conseguir supressão adequada do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Conseqüentemente, na prática diária, pode-se usar a seguinte orientação: se o esquecimento ocorreu entre o 1º e 7º dia, a usuária deve ingerir imediatamente o último comprimido esquecido, mesmo que isto signifique a

ingestão simultânea de 2 comprimidos. Os comprimidos restantes devem ser tomados no horário habitual. Além disso, deve-se adotar um método de barreira (por exemplo, preservativo) durante os 7 dias subseqüentes. Se tiver ocorrido relação sexual nos 7 dias anteriores, deve-se considerar a possibilidade de gravidez. Quanto mais comprimidos forem esquecidos e mais perto estiverem do intervalo normal sem tomada de comprimidos (pausa), maior será o risco de gravidez. Se o esquecimento ocorreu entre o 8° e 14° dia, a usuária deve tomar imediatamente o último comprimido esquecido, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos e deve continuar tomando o restante da cartela no horário habitual. Se, nos 7 dias precedentes ao primeiro comprimido esquecido, todos os comprimidos tiverem sido tomados conforme as instruções, não é necessária qualquer medida contraceptiva adicional. Porém, se isto não tiver ocorrido, ou se mais do que um comprimido tiver sido esquecido, deve-se aconselhar a adoção de precauções adicionais por 7 dias. Se o esquecimento ocorreu entre o 15° e 24° dia, o risco de redução da eficácia é iminente pela proximidade do intervalo sem ingestão de comprimidos (pausa). No entanto, ainda se pode evitar a redução da proteção contraceptiva ajustando o esquema de ingestão dos comprimidos. Se, nos 7 dias anteriores ao primeiro comprimido esquecido, a ingestão foi feita corretamente, a usuária poderá seguir qualquer uma das duas opções abaixo, sem precisar usar método contraceptivo adicional. Se não for este o caso, ela deve seguir a primeira opção e usar medida contraceptiva adicional durante os 7 dias seguintes.

- 1) Tomar o último comprimido esquecido imediatamente, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de dois comprimidos e continuar tomando os comprimidos seguintes no horário habitual. A nova cartela deve ser iniciada assim que acabar a cartela atual, isto é, sem o intervalo de pausa habitual entre elas. É pouco provável que ocorra sangramento por privação até o final da segunda cartela, mas pode ocorrer gotejamento ou sangramento de escape durante os dias de ingestão dos comprimidos.

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

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

➤ **Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais**

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

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

Advertências:

Em caso de ocorrência de qualquer uma das condições ou fatores de risco mencionados a seguir, os benefícios da utilização de COCs devem ser avaliados frente aos possíveis riscos para cada paciente individualmente e discutidos com a mesma antes de optar pelo início de sua utilização. Em casos de agravamento, exacerbação ou aparecimento pela primeira vez de qualquer uma dessas condições ou fatores de risco, a paciente deve entrar em contato com seu médico. Nestes casos, a continuação do uso do produto deve ficar a critério médico.

➤ **Distúrbios circulatórios**

Estudos epidemiológicos sugerem associação entre a utilização de COCs e um aumento do risco de distúrbios tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral,

trombose venosa profunda e embolia pulmonar. A ocorrência destes eventos é rara.

Durante o emprego de quaisquer COCs, pode ocorrer tromboembolismo venoso (TEV) que se manifesta como trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar. O risco de ocorrência de tromboembolismo venoso é mais elevado durante o primeiro ano de uso em usuárias de primeira vez de COC. A incidência aproximada de TEV em usuárias de contraceptivos orais contendo estrogênio em baixa dose (menor que 0,05mg de etinilestradiol) é de até 4 por 10.000 usuárias ao ano. Em não-usuárias de COCs, esta incidência é de 0,5 a 3 por 10.000 mulheres ao ano. A incidência de TEV associada à gestação é de 6 por 10.000 gestantes ao ano.

Em casos extremamente raros, tem sido observada a ocorrência de trombose em outros vasos sangüíneos como, por exemplo, em veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas em usuárias de COCs. Não há consenso sobre a associação da ocorrência destes eventos e o uso de COCs.

Sintomas de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, podem incluir: dor e/ou inchaço unilateral em membro inferior; dor torácica aguda e intensa, com ou sem irradiação para o braço esquerdo; dispnéia aguda; tosse de início abrupto; cefaléia não-habitual, intensa e prolongada; perda repentina da visão, parcial ou total; diplopia; distorções na fala ou afasia; vertigem; colapso, com ou sem convulsão focal; fraqueza, diminuição da sensibilidade ou da força motora afetando, de forma repentina, um lado ou uma parte do corpo; distúrbios motores; abdome agudo.

O risco de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, aumenta com os seguintes fatores: idade; tabagismo (com consumo elevado de cigarros e aumento da idade, o risco torna-se ainda maior, especialmente em mulheres com idade superior a 35 anos); história familiar positiva (isto é, tromboembolismo arterial ou venoso detectado em um (a) irmão(ã) ou em um dos

progenitores em idade relativamente jovem) - se há suspeita de predisposição hereditária, a paciente deve ser encaminhada a um especialista antes de decidir pelo uso de qualquer COC; obesidade (índice de massa corpórea superior a 30kg/m²); dislipoproteinemia; hipertensão; enxaqueca; valvopatia; fibrilação atrial; imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer intervenção cirúrgica em membros inferiores ou trauma extenso. Nestes casos, é aconselhável descontinuar o uso do COC (em caso de cirurgia programada, é aconselhável descontinuar o uso do COC com, pelo menos, quatro semanas de antecedência) e não reiniciá-lo até, pelo menos, duas semanas após o completo restabelecimento.

Não há consenso quanto à possível influência de veias varicosas e de tromboflebite superficial na gênese do tromboembolismo venoso.

Deve-se considerar o aumento do risco de tromboembolismo no puerpério (veja também o item “Gravidez e Lactação”).

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

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

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

Na avaliação da relação risco-benefício, o médico deve considerar que o tratamento adequado de uma condição clínica pode reduzir o risco associado de trombose e que o risco associado à gestação é mais elevado

do que aquele associado ao uso de COCs de baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol).

Tumores

O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção persistente por HPV (Papiloma Vírus Humano). Alguns estudos epidemiológicos indicaram que o uso de COCs por período prolongado pode contribuir para este risco aumentado, mas continua existindo a controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos fatores confundidores (viéses), por exemplo, da realização de citologia cervical e do comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira. Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que existe pequeno aumento do risco relativo (RR = 1,24) para câncer de mama diagnosticado em mulheres que estejam usando COCs. Este aumento desaparece gradualmente nos 10 anos subsequentes à suspensão do uso do COC. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno, se comparado ao risco total de câncer de mama. Estes estudos não fornecem evidências de causalidade. O padrão observado de aumento do risco pode ser devido ao diagnóstico precoce de câncer de mama em usuárias de COCs, aos efeitos biológicos dos COCs ou à combinação de ambos. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias de primeira vez de COCs tendem a ser clinicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs.

Foram observados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, malignos em usuárias de COCs. Em casos isolados, estes tumores provocaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida

da paciente. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial de usuárias de COCs que apresentem dor intensa em abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal.

➤ **Outras condições**

A capacidade de excretar potássio pode estar limitada em pacientes com insuficiência renal. Em um estudo clínico, a ingestão de drospirenona não apresentou efeito sobre a concentração sérica de potássio em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Pode existir risco teórico de hipercalemia apenas em pacientes com insuficiência renal, cujo nível de potássio sérico, antes do início do uso do COC, encontre-se no limite superior da normalidade e que adicionalmente estejam utilizando medicamentos poupadores de potássio.

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar da mesma, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COC. Embora tenham sido relatados discretos aumentos da pressão arterial em muitas usuárias de COCs, os casos de relevância clínica são raros. O efeito antimineralocorticóide da drospirenona pode neutralizar o aumento da pressão arterial induzido pelo etinilestradiol, observado em mulheres normotensas que utilizam outros COCs. Entretanto, no caso de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa, é prudente que o médico descontinue o uso do produto e trate a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do COC pode ser reiniciado, caso os níveis pressóricos se normalizem com o uso de terapia anti-hipertensiva.

Foi descrita a ocorrência ou agravamento das seguintes condições, tanto durante a gestação quanto durante o uso de COC, no entanto, a evidência de uma associação com o uso de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coréia de

Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada com a otosclerose. Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema. Os distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso de COC, até que os marcadores da função hepática retornem aos valores normais. A recorrência de icterícia colestática que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação, ou durante o uso anterior de esteróides sexuais, requer a descontinuação do uso de COCs. Embora os COCs possam exercer efeito sobre a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose, não há qualquer evidência da necessidade de alteração do regime terapêutico em usuárias de COCs de baixa dose (menor que 0,05mg de etinilestradiol) que sejam diabéticas. Entretanto, deve-se manter cuidadosa vigilância enquanto estas pacientes estiverem utilizando COCs.

O uso de COCs foi associado à doença de Crohn e a colite ulcerativa. Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, sobretudo em usuárias com história de cloasma gravídico. Mulheres predispostas ao desenvolvimento de cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem usando COCs.

➤ Consultas/exames médicos

Antes de iniciar ou retomar o uso do COC, é necessário obter história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em “Contra-indicações” e “Advertências”; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso de COCs. A avaliação médica periódica é igualmente importante porque as contra-indicações (por exemplo, um episódio isquêmico transitório, etc.) ou fatores de risco (por exemplo, história familiar de trombose arterial ou venosa) podem aparecer pela primeira vez durante a utilização do COC. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas nas condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada usuária, mas devem,

em geral, incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

As usuárias devem ser informadas de que os contraceptivos orais não protegem contra infecções causadas pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

➤ **Redução da eficácia**

A eficácia dos COCs pode ser reduzida nos casos de esquecimento de tomada dos comprimidos, distúrbios gastrintestinais ou tratamento concomitante com outros medicamentos (veja itens “Posologia” e “Interações medicamentosas”).

➤ **Redução do controle de ciclo**

Como ocorre com todos os COCs, pode surgir sangramento irregular (gotejamento ou sangramento de escape), especialmente durante os primeiros meses de uso. Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular somente será significativa após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.

Se o sangramento irregular persistir ou ocorrer após ciclos anteriormente regulares, devem ser consideradas causas não-hormonais e, nestes casos, são indicados procedimentos diagnósticos apropriados para exclusão de neoplasia ou gestação. Estas medidas podem incluir a realização de curetagem.

É possível que em algumas usuárias não ocorra o sangramento por privação durante o intervalo de pausa. Se a usuária ingeriu os comprimidos segundo as instruções descritas no item “Posologia”, é pouco provável que esteja grávida. Porém, se o COC não tiver sido ingerido corretamente no ciclo em que houve ausência de sangramento por privação ou se não ocorrer sangramento por privação em dois ciclos consecutivos, deve-se excluir a possibilidade de gestação antes de continuar a utilização do COC.

➤ **Gravidez e lactação**

Yaz[®] é contra-indicado durante a gravidez. Caso a paciente engravide durante o uso de Yaz[®], deve-se descontinuar o seu uso. Entretanto, estudos epidemiológicos abrangentes não revelaram risco aumentado de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres que tenham utilizado COC antes da gestação. Também não foram verificados efeitos teratogênicos decorrentes da ingestão acidental de COCs no início da gestação.

Os dados disponíveis sobre o uso de Yaz[®] durante a gravidez são muito limitados para extrair conclusões sobre efeitos negativos do produto na gravidez, saúde do feto ou do neonato. Ainda não existem dados epidemiológicos relevantes.

Os COCs podem afetar a lactação, uma vez que podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Portanto, em geral, não é recomendável o uso de COCs até que a lactante tenha suspenso completamente a amamentação do seu filho. Pequenas quantidades dos esteróides contraceptivos e/ou de seus metabólitos podem ser excretadas com o leite materno.

O medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Não há recomendações específicas para idosos.

Interações medicamentosas:

As interações medicamentosas entre contraceptivos orais e outros fármacos podem produzir sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia do contraceptivo oral. As seguintes interações encontram-se relatadas na literatura.

- ***Metabolismo hepático:*** podem ocorrer interações com fármacos que induzem as enzimas microssomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais (exemplo: com fenitoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e também possivelmente com oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João). Além disso, foi relatado que medicamentos tipo HIV protease (por exemplo: ritonavir) e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (por exemplo: nevirapina), assim como combinações dos mesmos, interferem potencialmente no metabolismo hepático.

- ***Interferência com a circulação êntero-hepática:*** alguns relatos clínicos sugerem que a circulação êntero-hepática de estrogênios pode diminuir quando certos antibióticos, como as penicilinas e tetraciclina, são administrados concomitantemente, podendo reduzir as concentrações do etinilestradiol.

Usuárias sob tratamento com qualquer uma das substâncias acima citadas devem utilizar temporária e adicionalmente um método contraceptivo de barreira ou escolher, junto a seus médicos, um outro método contraceptivo. Durante o período em que estiver fazendo uso de algum medicamento indutor das enzimas microssomais, o método de barreira deve ser usado concomitantemente, assim como nos 28 dias posteriores à sua descontinuação. As usuárias tratadas com antibióticos devem utilizar o método de barreira durante o tratamento com os mesmos e ainda por 7 dias após a descontinuação da antibioticoterapia, exceto com rifampicina e griseofulvina, que são indutores de enzimas microssomais, para os quais se deve manter o uso de método de barreira por 28 dias após descontinuação dos mesmos. Se a necessidade de utilização do método de barreira estender-se além do final da cartela do COC, a paciente deverá

iniciar a cartela seguinte imediatamente após o término da cartela em uso, sem proceder ao intervalo de pausa habitual de 4 dias.

Os principais metabólitos da drospirenona no plasma humano são gerados sem a participação do sistema citocromo P450. Portanto, é pouco provável que os inibidores deste sistema enzimático influenciem o metabolismo da drospirenona.

Contraceptivos orais podem interferir no metabolismo de outros fármacos; conseqüentemente, as concentrações plasmática e tecidual podem aumentar (por exemplo: ciclosporina) ou diminuir (por exemplo: lamotrigina).

Observou-se em estudos de inibição *in vitro* e em estudos de interações *in vivo*, em voluntárias que utilizavam omeprazol, sinvastatina e midazolam como substratos marcadores, que é pouco provável a drospirenona, em doses de 3mg, interagir com o metabolismo de outros fármacos.

➤ **Outras Interações:**

Existe um potencial teórico para aumento no potássio sérico em usuárias de Yaz[®] que estejam tomando outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos de potássio. Tais medicamentos incluem antagonistas do receptor de angiotensina II, diuréticos poupadores de potássio e antagonistas da aldosterona. Entretanto, em estudos avaliando a interação da drospirenona (combinada com estradiol) com um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou indometacina, nenhuma diferença clínica ou estatisticamente significativa nas concentrações séricas de potássio foi observada.

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

➤ **Alterações em exames laboratoriais**

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

Reações adversas:

Para informações detalhadas sobre reações adversas graves, consultar o item “Advertências”.

Foram observadas as seguintes reações adversas em usuárias de COCs, sem que a relação de causalidade tenha sido confirmada ou refutada*:

Classificação por sistema corpóreo	Freqüente (≥1/100)	Pouco freqüente (≥1/1.000 e <1/100)	Raro (<1/1.000)
Distúrbios nos olhos			intolerância a lentes de contato
Distúrbios gastrintestinais	náuseas, dor abdominal	vômitos, diarreia	
Distúrbios no sistema imunológico			hipersensibilidade
Investigações	aumento de peso		diminuição de peso

	corpóreo		corpóreo
Distúrbios metabólicos e nutricionais		retenção de líquido	
Distúrbios no sistema nervoso	cefaléia	enxaqueca	
Distúrbios psiquiátricos	estados depressivos, alterações de humor	diminuição da libido	aumento da libido
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	dor nas mamas, hipersensibilidade nas mamas	hipertrofia mamária	secreção vaginal, secreção das mamas
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos		erupção cutânea, urticária	eritema nodoso, eritema multiforme

*Foi utilizado o termo MedDRA (versão 7.0) mais apropriado para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.

Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

Superdose:

Não existe ainda experiência clínica de superdose com Yaz[®]. Não há relatos de efeitos deletérios graves decorrentes da superdose em estudos pré-clínicos. Baseando-se na experiência geral com contraceptivos orais combinados, os sintomas que podem ocorrer nestes casos são: náuseas, vômitos e, em usuárias jovens, sangramento vaginal discreto. Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

Armazenagem:

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

Venda sob prescrição médica

Lote, data de fabricação e validade: *vide* cartucho.

VE0106-0306