

### **ANEXO III**

#### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO DO ESTADO MEMBRO DE REFERÊNCIA COM ALTERAÇÕES**

**Nota: Este RCM foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do artigo 7(5) para Laurina e nomes associados**

**Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros irão actualizar a informação sobre o produto conforme necessário. Assim, este RCM pode não representar necessariamente o texto actual.**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<Denominação do medicamento >, comprimidos revestidos por película.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<Denominação do medicamento > é um contraceptivo oral trifásico no qual:

- cada comprimido amarelo contém 0,050 mg de desogestrel e 0,035 mg de etinilestradiol.
- cada comprimido vermelho contém 0,100 mg de desogestrel e 0,030 mg de etinilestradiol.
- cada comprimido branco contém 0,150 mg de desogestrel e 0,030 mg de etinilestradiol.

Excipientes, ver 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Os comprimidos são redondos, biconvexos e com 5 mm de diâmetro. Numa das faces têm gravado o código VR4 (comprimidos amarelos), VR2 (comprimidos vermelhos) e TR5 (comprimidos brancos) e no reverso a palavra Organon\*.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Como tomar <Denominação do medicamento >

Os comprimidos deverão ser tomados diariamente, segundo a ordem indicada no blister, à mesma hora e com a quantidade de água necessária. Deverá ser tomado 1 comprimido diário, durante 21 dias consecutivos, começando com os comprimidos amarelos durante 7 dias, seguidos pelos comprimidos vermelhos durante 7 dias e, finalmente, pelos comprimidos brancos durante outros 7 dias. Segue-se um intervalo de 7 dias durante o qual ocorre habitualmente uma hemorragia de privação após o último comprimido. Esta hemorragia começa normalmente no 2º-3º dia após o último comprimido e pode não ter terminado antes do início do novo blister.

#### Como iniciar <Denominação do medicamento >

*Sem uso prévio de um contraceptivo (no mês anterior)*

A administração deverá iniciar-se no 1º dia do ciclo menstrual (1º dia da hemorragia). O início poderá ser adiado para o 2º - 5º dia, mas deverá ser recomendado o uso de um método de barreira nos primeiros 7 dias em que toma os comprimidos.

#### *Mudança de um outro contraceptivo oral combinado (COC)*

Preferencialmente, deverá iniciar-se a administração de <Denominação do medicamento > no dia seguinte a ser tomado o último comprimido activo do outro COC; no entanto, esta poderá começar mais tarde, mas nunca mais tarde do que o dia seguinte ao intervalo sem comprimidos ou com placebo.

#### *Mudança de um CO só com progestagénio (minipílula, injeção, implante)*

Poder-se-á iniciar a administração de <Denominação do medicamento> em qualquer dia quando a mulher está a mudar de uma mini-pílula (ou no dia da remoção do implante ou, ainda, quando o método for o injectável, na altura em que devesse ser administrada a injeção seguinte), mas deverá ser aconselhada a utilização de um método de barreira durante os primeiros 7 dias em que tomar <Denominação do medicamento>.

*A seguir a um aborto ocorrido no primeiro trimestre*

Poder-se-á iniciar imediatamente a administração de <Denominação do medicamento>. Nesse caso, não há necessidade de nenhuma outra medida contraceptiva.

*A seguir ao parto ou a um aborto ocorrido no segundo trimestre*

Para mulheres a amamentar veja a secção 4.6.

Recomenda-se iniciar a administração de <Denominação do medicamento> entre os dias 21 e 28 do pós-parto ou após um aborto ocorrido no segundo trimestre. Caso inicie mais tarde, dever-se-á recomendar a utilização de um método de barreira nos primeiros 7 dias em que tomar os comprimidos. No entanto, se ocorrerem relações sexuais antes do início da administração de <Denominação do medicamento>, dever-se-á investigar a possibilidade de gravidez ou aguardar pelo primeiro período menstrual.

**O que fazer quando houver esquecimento dos comprimidos**

Se o atraso for **inferior a 12 horas**, qualquer que seja o comprimido esquecido, não há redução da eficácia contraceptiva. Dever-se-á ingerir imediatamente o comprimido esquecido e os restantes deverão ser tomados no horário habitual.

Se o atraso na toma de qualquer comprimido for **superior a 12 horas** poderá haver redução na eficácia contraceptiva. Quanto ao esquecimento de comprimidos, devem ser respeitadas as duas regras básicas seguintes:

- 1ª. A ingestão dos comprimidos nunca deverá ser interrompida por um período superior a 7 dias.
- 2ª. Para que haja um adequado bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-ovários, são necessários 7 dias de ingestão contínua dos comprimidos.

Por conseguinte, poderão ser recomendadas as seguintes atitudes:

- **1ª semana (comprimidos amarelos)**

O comprimido esquecido deverá ser tomado logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique a ingestão de dois comprimidos ao mesmo tempo. Os outros comprimidos serão tomados à hora habitual. Recomenda-se a utilização de um método de barreira (por exemplo, preservativo) durante os 7 dias seguintes. Dever-se-á considerar a possibilidade de ter ocorrido gravidez no caso de ter havido relações sexuais nos 7 dias anteriores. Quanto maior for o número de comprimidos esquecidos e quanto mais próximo se estiver do final do blister, maior é o risco de gravidez.

- **2ª semana (comprimidos vermelhos)**

O comprimido esquecido deverá ser tomado logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique a ingestão de dois comprimidos ao mesmo tempo. Os outros comprimidos serão tomados à hora habitual. Se a mulher tomou correctamente os comprimidos nos 7 dias anteriores ao esquecimento, não haverá necessidade de utilizar outro método contraceptivo. Se não for esse o caso, ou se ela esqueceu mais do que 1 comprimido, deverão ser tomadas outras precauções durante os 7 dias seguintes.

- **3ª semana (comprimidos brancos)**

O risco da redução da eficácia contraceptiva é iminente dada a proximidade do intervalo sem comprimidos. No entanto, um ajuste da posologia pode prevenir a diminuição da protecção contraceptiva. A mulher poderá optar por qualquer das duas soluções a seguir indicadas, sem necessidade de precauções adicionais, desde que tenha havido uma ingestão correcta nos 7 dias anteriores ao esquecimento. Se não for esse o caso, a mulher deverá ser aconselhada a seguir a primeira das duas opções e também a tomar outras precauções também nos 7 dias seguintes.

1. O comprimido esquecido deve ser tomado logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique a ingestão de dois comprimidos ao mesmo tempo. Os outros comprimidos serão tomados à hora habitual. A embalagem seguinte deverá ser iniciada logo que a anterior termine, sem qualquer intervalo entre as duas. Em princípio, não irá ocorrer nenhuma hemorragia de

- privação até ao fim da segunda embalagem, mas poderá acontecer *spotting* ou hemorragias intracíclicas nos dias de ingestão dos comprimidos.
2. Suspender a ingestão dos comprimidos, fazer um intervalo de 7 dias no máximo, incluindo os dias de esquecimento dos comprimidos e iniciar uma nova embalagem.

Se tiver havido um esquecimento dos comprimidos e não ocorrer nenhuma hemorragia de privação no primeiro intervalo normal sem comprimidos, deverá ser considerada a possibilidade de gravidez.

#### **Conselhos em caso de vômitos**

Se os vômitos ocorrerem dentro de 3-4 horas após a ingestão dos comprimidos, a absorção poderá não ter sido completa. Nesta situação, aplica-se o referido em relação aos comprimidos esquecidos (ver acima). Se a mulher não quiser alterar o esquema de ingestão dos comprimidos, deverá tomar o(s) comprimido(s) adicional(is) necessários de um outro blíster.

#### **Como alargar a duração dos ciclos menstruais**

Alargar a duração dos ciclos menstruais não é uma indicação para o produto. No entanto, se, em casos excepcionais, for necessário atrasar um período, a mulher deverá continuar a tomar os comprimidos brancos de outra embalagem de *<Denominação do medicamento>*, sem intervalo entre a anterior. Este esquema poderá ser prolongado durante um máximo de 7 dias, até ao fim da segunda embalagem. Durante este esquema de ingestão, poderá ocorrer “spotting” ou hemorragias intracíclicas. A ingestão regular de *<Denominação do medicamento>* deve ser retomada após o intervalo habitual de 7 dias sem comprimidos.

Para alterar o início do período menstrual para outro dia da semana, a mulher poderá ser aconselhada a reduzir o intervalo sem comprimidos em tantos dias quantos desejar. Quanto mais curto for o intervalo, maior é o risco de não ocorrer uma hemorragia de privação e de ocorrerem hemorragias intracíclicas e spotting durante a ingestão do segundo blíster (tal como quando se atrasa um período menstrual).

#### **4.3 Contra-indicações**

Os COCs não deverão ser administrados nas situações abaixo indicadas. Se uma destas situações surgir durante a ingestão de um COC, a ingestão do produto deverá ser imediatamente suspensa:

- Presença ou antecedentes de trombose venosa (trombose venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Presença ou antecedentes de trombose arterial (enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral) ou situações prodrômicas (por ex. acidente isquémico transitório, angina de peito).
- Predisposição conhecida para trombose arterial ou venosa tal como, resistência à proteína C activada (PCA), deficiência em antitrombina-III, deficiência em proteína C, deficiência em proteína S, hiperhomocisteinémia e anticorpos antifosfolípidos.
- Diabetes mellitus com envolvimento vascular
- A presença de múltiplos ou graves riscos de trombose venosa ou arterial pode constituir também uma contra-indicação (ver “Advertências e precauções especiais de utilização”).
- Presença ou antecedentes de doença hepática grave até que os valores da função hepática retornem aos valores normais.
- Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos).
- Patologia maligna ou suspeita de situações malignas dos órgãos genitais ou da mama, se sensíveis aos esteróides sexuais.
- Hiperplasia do endométrio.
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.
- Gravidez ou suspeita de gravidez.
- Hipersensibilidade a qualquer uma das substâncias activas de *<Denominação do medicamento>* ou a qualquer um dos excipientes.

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

### Advertências

Se se verificar alguma das situações/factores de risco abaixo referidos, devem ponderar-se os benefícios do uso dos COCs face aos possíveis riscos. Cada caso deve ser considerado individualmente e discutido com a mulher antes de ela se decidir sobre o uso de <Denominação do medicamento>. A mulher deve ser aconselhada a contactar o médico no caso de agravamento, exacerbação ou após o aparecimento de algumas destas situações ou factores de risco. O médico decidirá, então, se o uso de <Denominação do medicamento> deve ou não ser interrompido.

#### 1. Perturbações circulatórias

- A utilização de qualquer COC está associada a um risco aumentado de tromboembolia venosa (TEV), quando comparado com a não utilização. Considera-se que a incidência de TEV nas mulheres não utilizadoras de COCs é de 5-10 por 100.000 mulheres-ano. O risco acrescido de TEV é maior durante o primeiro ano de utilização de qualquer COC. Este risco acrescido é inferior ao risco de TEV associado à gravidez, que se estima em 60 casos por 100.000 gravidezes. O TEV é fatal em 1-2% dos casos.
- Em vários estudos epidemiológicos verificou-se que as mulheres utilizadoras de COCs contendo etinilestradiol, a maioria com uma dose de 30 µg e um progestagénio tal como o desogestrel têm um risco aumentado de TEV, quando comparadas com mulheres utilizadoras de COCs contendo menos do que 50 µg de etinilestradiol e o progestagénio levonorgestrel.
- O risco relativo de TEV para COCs contendo 30 µg de etinilestradiol (EE) combinado com desogestrel ou gestodeno quando comparados com COCs contendo menos de 50 µg de EE e levonorgestrel variou entre 1,5 e 2,0. A incidência de TEV foi de, aproximadamente, 20 casos por 100.000 mulheres-ano de utilização de COCs contendo levonorgestrel com menos de 50 mcg de EE. Para <Denominação do medicamento> a incidência é de, aproximadamente, 30-40 casos por 100.000 mulheres-ano de utilização: i.e. 10-20 casos adicionais por 100.000 mulheres-ano de utilização. O impacto do risco relativo no número de casos adicionais será maior nas mulheres durante o primeiro ano de utilização de um COC, período em que o risco de TEV é maior para todos os COCs.
- O risco de tromboembolia venosa aumenta com:
- aumento da idade;
- antecedentes familiares (tromboembolia venosa numa criança da família ou num familiar relativamente jovem). Se se suspeitar de predisposição hereditária, a mulher deverá recorrer a um especialista para a aconselhar antes de se decidir sobre a utilização de qualquer contraceptivo hormonal;
- obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>);
- imobilização prolongada, grande cirurgia, qualquer cirurgia dos membros inferiores ou grandes traumatismos. Nestas situações é aconselhável interromper a ingestão do COC (no caso de cirurgia electiva, pelo menos 4 semanas antes) e não recommençar até 2 semanas depois da completa recuperação;
- e possivelmente com tromboflebite superficial e veias varicosas. Não existe nenhum consenso acerca do possível papel destas situações na etiologia da tromboembolia venosa.
- O uso de COCs em geral tem sido associado a um aumento do risco de enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou acidente vascular cerebral, um risco que é fortemente influenciado pela presença de outros factores de risco (por ex. fumar, pressão arterial elevada e idade) (ver também abaixo). Estas situações acontecem raramente. Ainda não foi estudada a forma como <Denominação do medicamento> altera o risco de EAM.
- O risco de complicações tromboembólicas arteriais aumenta com:
- aumento da idade;
- tabagismo (com os hábitos tabágicos e a idade o risco aumenta ainda mais, especialmente em mulheres a partir dos 35 anos);
- dislipoproteinémia;
- obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>);

- hipertensão;
- doença cardíaca valvular;
- fibrilhação auricular;
- antecedentes familiares (i.e. trombose arterial numa criança da família ou num familiar relativamente jovem). Se se suspeitar de predisposição hereditária, a mulher deverá recorrer a um especialista para a aconselhar antes de se decidir sobre a utilização de qualquer contraceptivo hormonal;
- A trombose de outros vasos, como os hepáticos, mesentéricos, da retina e renais, é extremamente rara nas utilizadoras de COCs. Não existe consenso sobre a associação destas complicações com os COCs.
- Os sintomas de trombose venosa ou arterial incluem: dor e/ou edema unilateral nas pernas; dor torácica súbita e forte, com ou sem irradiação para o membro superior esquerdo; dispneia súbita; tosse súbita; cefaleias fortes e prolongadas; perda imediata, parcial ou total da visão; diplopia; afasia ou discurso incoerente; vertigens; colapso circulatório com ou sem convulsões focais; fraqueza ou marcada parestesia de metade do corpo; distúrbios motores; abdómen agudo.
- Há outras situações clínicas que têm estado associadas a problemas circulatórios, tais como diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémica hemolítica, doença inflamatória do intestino (doença de Crohn e colite ulcerosa) e drepanocitose.
- Deve ser considerado o aumento do risco do tromboembolia no puerpério (para informações sobre “Gravidez e aleitamento” ver secção 4.6).
- Um aumento da frequência ou gravidade de enxaquecas durante a utilização dos COCs (que pode ser considerada como um sinal prodromico de um acidente vascular cerebral) pode ser uma razão para a interrupção imediata do COC.
- Os factores bioquímicos que podem ser indicativos de predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial são a resistência à proteína C activada (PCA), hiperhomocisteinémia, deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, anticorpos antifosfolípidos (anticardiolipina e anticoagulante lúpico).
- Ao avaliar o risco/benefício, o médico deve ter em conta que o tratamento adequado de uma determinada situação pode diminuir o risco associado de trombose e que o risco associado à gravidez é superior ao dos COCs.

## 2. *Tumores*

- Em estudos epidemiológicos, foi descrito um risco aumentado de carcinoma do colo do útero nas utilizadoras de COCs a longo prazo, mas continua a existir controvérsia sobre até que ponto este aumento pode ser atribuído ao viés introduzido pelos comportamentos sexuais e outros factores, tais como o vírus do papiloma humano (HPV).
- Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos mostrou que existe um ligeiro aumento do risco relativo (RR=1.24) para o carcinoma da mama diagnosticado em mulheres a utilizar COCs. Este risco adicional desaparece gradualmente durante os 10 anos seguintes à paragem da contracepção oral. Dado que o carcinoma da mama é raro numa mulher com menos de 40 anos de idade, o número adicional de casos em mulheres a utilizar ou que utilizaram recentemente COCs é reduzido, em comparação com a incidência global. Os estudos, no entanto, não mostram uma relação causal. O maior risco de carcinoma da mama observado poderá estar relacionado quer com um diagnóstico mais precoce nas utilizadoras de COCs, quer com os efeitos biológicos dos COCs ou com ambos. O carcinoma da mama, quando diagnosticado nas mulheres utilizadoras de COCs, encontra-se, normalmente, num estágio clinicamente menos avançado do que o diagnosticado nas não utilizadoras.
- Em casos raros, foram descritos tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos, em utilizadoras de COCs. Em casos isolados, estes tumores têm ocasionado hemorragias intra-abdominais que podem ser fatais. Dever-se-á considerar a hipótese de um tumor hepático no diagnóstico diferencial quando ocorre uma dor abdominal alta intensa, uma hepatomegália ou sinais de hemorragia intra-abdominal numa mulher que toma COCs.

### 3. Outras situações

- Mulheres com hipertrigliceridemia ou antecedentes familiares podem ter um risco aumentado de pancreatite quando utilizam COCs.
- Embora tenha sido referido um aumento ligeiro nos valores da tensão arterial em mulheres que tomam COCs, os aumentos clinicamente relevantes são raros. Ainda não se estabeleceu uma relação entre a utilização de COCs e a hipertensão. No entanto, se ocorrer hipertensão persistente, clinicamente significativa, durante a utilização de um COC, o médico deverá suspender o COC e tratar a hipertensão. Quando for considerado correcto, a administração do COC poderá ser retomada desde que se tenha conseguido um valor normal da tensão arterial com uma terapêutica anti-hipertensora.
- Foi observada a ocorrência ou agravamento das seguintes situações durante a utilização dos COCs ou durante uma gravidez, sem uma evidência concreta da relação causa/efeito com os COCs: icterícia e/ou prurido relacionados com colestase; litíase biliar; porfíria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémica hemolítica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda de audição relacionada com otosclerose.
- As alterações agudas ou crónicas da função hepática podem requerer interrupção dos COCs até que os marcadores da função hepática voltem ao normal. A recorrência de uma icterícia colestática previamente ocorrida durante uma gravidez ou anterior utilização de hormonas esteróides é um indicativo de que a utilização dos COCs deve ser interrompida.
- Embora os COCs possam ter um efeito sobre a resistência periférica à insulina e a tolerância à glucose, não se provou a necessidade de alterar o regime terapêutico nas mulheres diabéticas que utilizam COCs. No entanto, uma mulher diabética que utilize um COC deve ser cuidadosamente vigiada.
- A doença de Crohn e a colite ulcerosa têm sido associadas à utilização dos COCs.
- Ocasionalmente poderá surgir cloasma, especialmente numa mulher com antecedentes de cloasma gravídico. Uma mulher com tendência para cloasma deve evitar exposição ao sol ou radiação UV durante a utilização dos COCs.

Deve-se considerar toda esta informação quando se prescreve este COC. Quando se procede ao aconselhamento sobre o(s) método(s) contraceptivo(s) disponíveis, toda a informação acima referida deve ser tida em conta.

#### **Exame médico**

Antes de se iniciar ou de se reiniciar a toma de *<Denominação do medicamento>* deverá ser feita a história clínica completa (incluindo a história clínica familiar) e a possibilidade de gravidez deve ser excluída. A pressão arterial deverá ser medida e deverá ser efectuada a observação da mulher, com base nas contra-indicações (secção 4.3) e advertências (secção 4.4). Dever-se-á aconselhar a mulher a ler o folheto informativo cuidadosamente e a cumprir os aconselhamentos prestados. A frequência e a natureza dos exames periódicos futuros devem ser baseados em normas orientadoras estabelecidas para a prática clínica e devem ser adaptadas individualmente para cada mulher.

As mulheres deverão ser informadas de que os contraceptivos orais não protegem contra as infeções por VIH (SIDA) ou outras doenças sexualmente transmitidas.

#### **Redução da eficácia**

A eficácia dos COCs pode diminuir com o esquecimento dos comprimidos, vómitos (Secção 4.2.) ou medicação concomitante (Secção 4.5.).

Não devem ser tomados produtos contendo a erva de S. João (*Hypericum perforatum*) enquanto estiver a ser tomada *<Denominação do medicamento>* devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e redução dos efeitos clínicos de *<Denominação do medicamento>* (ver secção 4.5 Interações)

### **Redução do controlo do ciclo**

Com todos os COCs podem ocorrer hemorragias irregulares (*spotting* ou hemorragias intracíclicas), particularmente nos primeiros meses de utilização. Portanto, uma avaliação de qualquer hemorragia irregular só terá significado após um período de adaptação de três ciclos.

Se as hemorragias irregulares persistirem ou ocorrerem após ciclos menstruais regulares, deverão ser despistadas as causas não hormonais e ser tomadas as medidas necessárias para excluir uma neoplasia ou gravidez. Estas medidas poderão incluir uma curetagem.

Nalgumas mulheres, a hemorragia de privação poderá não ocorrer durante o intervalo sem comprimidos. Se os comprimidos tiverem sido tomados de acordo com o referido na Secção 4.2, é pouco provável que a mulher esteja grávida. No entanto, se a ingestão dos comprimidos antes da primeira hemorragia de privação em falta não respeitou as condições referidas ou se ocorrerem duas faltas de hemorragia de privação, dever-se-á averiguar se há gravidez antes de continuar a ingestão dos comprimidos.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### **Interações**

As interações medicamentosas que resultem num aumento de depuração das hormonas sexuais podem originar hemorragias intracíclicas e falência contraceptiva. Isto foi confirmado com as hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina e rifampicina; suspeita-se que a oxcarbazepina, o topiramato, o felbamato, ritonavir e a griseoflavin também possam causar interação. O mecanismo desta interação parece estar relacionado com as propriedades de indução enzimática a nível hepático dos fármacos citados. Geralmente, a indução enzimática máxima não ocorre nas 2-3 primeiras semanas, mas pode manter-se até 4 semanas após a suspensão da terapêutica.

Também está referida falência contraceptiva com os COCs devida à sua interação com certos antibióticos, tais como a ampicilina e as tetraciclinas. O mecanismo deste efeito não está ainda esclarecido.

As mulheres em tratamento a curto prazo com um fármaco de qualquer dos grupos acima referidos deverão usar, temporariamente, um método de barreira, além do COC, ou seja enquanto fizerem a medicação concomitante e nos sete dias seguintes ao término dessa medicação. No caso da rifampicina, além do COC deverá ser utilizado um método de barreira durante a medicação e nos 28 dias após a sua suspensão. Se a administração do outro fármaco se prolongar para além da ingestão do último comprimido do blister do COC, o próximo blister deverá ser iniciado sem o habitual intervalo sem comprimidos.

Nas mulheres em tratamento a longo prazo com fármacos indutores dos enzimas hepáticos tem sido recomendado o aumento das doses dos COCs por alguns especialistas. Se um aumento das doses não é desejável ou não parece ser satisfatório ou seguro, como, por exemplo, no caso de hemorragias irregulares, deverá ser aconselhado o uso de outro método contraceptivo.

Os produtos que contenham a erva de S. João (*Hypericum perforatum*) não devem ser tomados concomitantemente com contraceptivos orais, uma vez que esta situação pode potencialmente resultar numa perda do efeito contraceptivo. Foram descritos casos de hemorragias irregulares e gravidezes indesejadas, que se deveram à indução das enzimas metabolizadoras do fármaco pela erva de S. João. Este efeito indutor pode persistir até, pelo menos, 2 semanas após cessação do tratamento com a erva de S. João.

### **Testes laboratoriais**

A utilização de COCs com hormonas esteróides pode influenciar os resultados de certos testes laboratoriais, incluindo os parâmetros bioquímicos das funções hepática, tiroideia, supra-renal e renal, os níveis plasmáticos das proteínas (de transporte), como, por exemplo, globulinas de ligação aos corticosteróides e fracções lipídicas/lipoproteicas, os parâmetros do metabolismo dos hidratos de

carbono e os parâmetros de coagulação e fibrinólise. Em geral, as alterações verificadas mantêm-se dentro dos valores normais.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não está indicado o uso de COCs durante a gravidez. A maioria dos estudos epidemiológicos efectuados mostraram não haver um aumento de risco de malformação do feto em mulheres que tomaram COCs antes de engravidar, nem de efeitos teratogénicos no caso de um COC ter sido inadvertidamente tomado no início de uma gravidez.

O aleitamento pode ser influenciado pelos COCs uma vez que estes podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite produzido; portanto, não deverá ser recomendado o uso de COCs durante o aleitamento. O leite materno pode conter pequenas quantidades de hormonas esteróides e/ou dos seus metabolitos, mas não há conhecimento de que tenham efeitos adversos sobre o recém-nascido.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram observados quaisquer efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### **Efeitos indesejáveis graves**

Existe um risco aumentado de tromboembolia venosa para todas as mulheres que usem um COC. Para mais informação sobre as diferenças do risco entre COCs e para outros efeitos indesejáveis graves ver secção 4.4.

##### **Outros efeitos indesejáveis possíveis**

Foram referidos os seguintes efeitos indesejáveis nas utilizadoras de COCs:

|                          |                                                                                                  |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mama:                    | tensão, dor e secreção mamária;                                                                  |
| Sistema Nervoso Central: | cefaleias, enxaquecas, alterações na libido, depressão;                                          |
| Olhos:                   | intolerância às lentes de contacto;                                                              |
| Tracto gastrointestinal: | náuseas, vómitos;                                                                                |
| Uro-genital:             | alterações na secreção vaginal;                                                                  |
| Pele:                    | doenças cutâneas diversas (eritema nodoso, eritema multiforme, fotosensibilidade, <i>rash</i> ); |
| Vários:                  | retenção de líquidos, aumento do peso corporal; reacções de hipersensibilidade.                  |

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existem referências a efeitos nocivos graves para a saúde em casos de sobredosagem. Os sintomas que poderão ocorrer nesta situação incluem: náuseas, vómitos e, em mulheres jovens, hemorragias vaginais ligeiras. Não existem antídotos. O tratamento deverá ser sintomático.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Classificação ATC: G03AB05

O efeito contraceptivo dos COCs baseia-se na interacção de vários factores, sendo os mais importantes a inibição da ovulação e as alterações nas características físicas do muco cervical. Para além da contracepção, os COCs possuem outras propriedades positivas que, conjuntamente com os seus efeitos ditos negativos (ver “Advertências” e “Efeitos indesejáveis”), permitem decidir sobre o melhor método de contracepção. Os ciclos menstruais tornam-se mais regulares e as perdas menstruais menos

abundantes e dolorosas, o que pode resultar numa diminuição da ocorrência de défice de ferro. Por outro lado, os COCs de dosagem mais elevada (50 µg de etinilestradiol) podem reduzir os tumores fibrocísticos mamários e dos ovários, a doença inflamatória pélvica (DIP), a gravidez ectópica e o carcinoma do endométrio e do ovário. Ainda não está confirmado se estes dados se aplicam aos COCs de baixa dosagem.

Em estudos clínicos, foi demonstrado que <Denominação do medicamento> reduz significativamente os parâmetros androgénicos 3-α-androstenediol-glucoronido, androstenediona, DHEA-S e testosterona livre.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### **Desogestrel**

#### *Absorção*

O desogestrel administrado por via oral é rápida e completamente absorvido e convertido em etonogestrel. As concentrações séricas máximas de aproximadamente 1,5 ng/ml (1ª semana) a 5 ng/ml (3ª semana) são atingidas cerca de 1,5 horas após a ingestão. A biodisponibilidade é de 62 - 81%.

#### *Distribuição*

O etonogestrel liga-se à albumina sérica e às hormonas sexuais de ligação à globulina (SHBG). Apenas 2-4% das concentrações séricas totais da substância circula sob a forma livre e 40-70% estão especificamente ligadas às SHBG. O aumento das SHBG induzido pelo etinilestradiol influencia a distribuição pelas proteínas plasmáticas, aumentando a fracção ligada às SHBG e diminuindo a fracção ligada à albumina. O volume de distribuição aparente do desogestrel é de 1,5 l/kg.

#### *Metabolismo*

O etonogestrel é completamente metabolizado pelos mecanismos conhecidos do metabolismo dos esteróides. A taxa de depuração metabólica é de 2 ml/min/Kg. Não foram observadas interacções com o etinilestradiol quando se procedeu à sua administração em simultâneo.

#### *Eliminação*

Os níveis séricos do etonogestrel diminuem em duas fases. A fase terminal é caracterizada por uma semi-vida de cerca de 30 horas. O desogestrel e os seus metabolitos são excretados numa relação urinária-biliar de cerca de 6:4.

#### *Estado de equilíbrio*

A farmacocinética do etonogestrel é influenciada pelos níveis das SHBG, que aumentam três vezes por acção do etinilestradiol. Após a ingestão diária, os níveis circulantes da substância aumentam duas a três vezes, atingindo o estado de equilíbrio na segunda metade do ciclo de tratamento.

### **Etinilestradiol**

#### *Absorção*

O etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. As concentrações séricas máximas de cerca de 80 pg/ml são atingidas ao fim de 1-2 horas. A biodisponibilidade absoluta resultante da conjugação pré-sistémica e do efeito da primeira passagem hepática é de cerca de 60%.

#### *Distribuição*

O etinilestradiol liga-se grandemente, mas de uma forma não específica à albumina sérica (aproximadamente 98,5%) e induz um aumento das concentrações séricas das SHBG. Determinou-se um volume de distribuição aparente de cerca de 5 l/kg.

#### *Metabolismo*

O etinilestradiol é submetido a uma conjugação pré-sistémica, quer na mucosa do intestino delgado, quer no fígado. O etinilestradiol é principalmente metabolizado por uma reacção de hidroxilação aromática, mas forma-se uma grande variedade de metabolitos hidroxilados e metilados, que podem

estar presentes como formas livres ou formas conjugadas com glucuronidos e sulfatos. A taxa de depuração metabólica é cerca de 5 ml/min/kg.

#### *Eliminação*

Os níveis séricos do etinilestradiol diminuem em duas fases, e a fase terminal é caracterizada por uma semi-vida de cerca de 24 horas. A substância não modificada não é excretada e os metabolitos do etinilestradiol são excretados numa relação urinária-biliar de 4:6. A semi-vida de excreção dos metabolitos é de 1 dia, aproximadamente.

#### *Estado de equilíbrio*

As concentrações de equilíbrio são atingidas ao fim de 3-4 dias quando as concentrações séricas do fármaco são 30 a 40% mais elevadas do que as obtidas com a administração de uma dose única.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos não mostraram qualquer perigo especial para os humanos quando os COCs são usados como recomendados. Este facto baseia-se em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade para a reprodução. No entanto, deve ter-se em conta que os esteróides sexuais podem promover o crescimento de alguns tumores e tecidos hormono-dependentes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### *Núcleo*

alfa-tocoferol, lactose monohidratada, amido de batata, povidona, sílica coloidal anidra, ácido esteárico.

#### *Revestimento*

Óxido férrico vermelho (E172)\*, óxido férrico amarelo (E172)\*\*, hipromelose, macrogol 400, talco, dióxido de titânio (E171).

\* só nos comprimidos com 0,100 mg de desogestrel/0,030 mg de etinilestradiol

\*\* só nos comprimidos com 0,050 mg de desogestrel /0,035 mg de etinilestradiol.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não guardar acima de 30°C

Guardar na embalagem de origem.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

A embalagem é um blister de PVC/alumínio contendo 21 comprimidos. O blister é embalado numa saqueta de alumínio, a qual é acondicionada numa cartonagem juntamente com o folheto informativo (1, 3 ou 6 saquetas por caixa).

## **6.6 Instruções de utilização e manipulação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **8. NÚMERO DA A.I.M.**

## **9. DATA DA PRIMEIRA RENOVAÇÃO DE A.I.M.**

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<Denominação do medicamento >, comprimidos revestidos por película.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<Denominação do medicamento > é um contraceptivo oral trifásico no qual:

- cada comprimido amarelo contém 0,050 mg de desogestrel e 0,035 mg de etinilestradiol.
- cada comprimido vermelho contém 0,100 mg de desogestrel e 0,030 mg de etinilestradiol.
- cada comprimido branco contém 0,150 mg de desogestrel e 0,030 mg de etinilestradiol.
- os comprimidos verdes não contêm substâncias activas (comprimidos placebo).

Excipientes, ver 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Os comprimidos são redondos, biconvexos e com 5 mm de diâmetro. Numa das faces têm gravado o código VR4 (comprimidos amarelos), VR2 (comprimidos vermelhos) e TR5 (comprimidos brancos) ou KH/2 (comprimidos verdes) e no reverso a palavra Organon\*.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção oral.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### **Como tomar** <Denominação do medicamento >

Os comprimidos deverão ser tomados diariamente, segundo a ordem indicada no blister, à mesma hora e com a quantidade de água necessária. Deverá ser tomado 1 comprimido diário, durante 28 dias consecutivos, começando com os comprimidos amarelos durante 7 dias, seguidos pelos comprimidos vermelhos durante 7 dias, pelos comprimidos brancos durante outros 7 dias e, finalmente, pelos verdes (comprimidos inactivos ou placebo) também durante 7 dias. Cada embalagem seguinte é iniciada imediatamente após o último comprimido placebo. Durante os dias em placebo ocorre habitualmente uma hemorragia de privação, a qual começa normalmente no 2º ou 3º dia após o último comprimido activo e pode não ter terminado antes do início do novo blister.

#### **Como iniciar** <Denominação do medicamento >

*Sem uso prévio de um contraceptivo (no mês anterior)*

A administração deverá iniciar-se no 1º dia do ciclo menstrual (1º dia da hemorragia). O início poderá ser adiado para o 2º - 5º dia, mas deverá ser recomendado o uso de um método de barreira nos primeiros 7 dias em que toma os comprimidos.

*Mudança de um outro contraceptivo oral combinado (COC)*

Preferencialmente, deverá iniciar-se a administração de <Denominação do medicamento > no dia seguinte a ser tomado o último comprimido activo do outro COC; no entanto, esta poderá começar mais tarde, mas nunca mais tarde do que o dia seguinte ao intervalo sem comprimidos.

#### *Mudança de um CO só com progestagénio (minipílula, injeção, implante)*

Poder-se-á iniciar a administração de <Denominação do medicamento> em qualquer dia quando a mulher está a mudar de uma minipílula (ou no dia da remoção do implante ou, ainda, quando o método for o injectável, na altura em que devesse ser administrada a injeção seguinte), mas deverá ser aconselhada a utilização de um método de barreira durante os primeiros 7 dias em que tomar <Denominação do medicamento>.

#### *A seguir a um aborto ocorrido no primeiro trimestre*

Poder-se-á iniciar imediatamente a administração de <Denominação do medicamento>. Nesse caso, não há necessidade de nenhuma outra medida contraceptiva.

#### *A seguir ao parto ou a um aborto ocorrido no segundo trimestre*

Para aleitamento veja a secção 4.6.

Recomenda-se iniciar a administração de <Denominação do medicamento> entre os dias 21 e 28 do pós-parto ou de um aborto ocorrido no segundo trimestre. Caso inicie mais tarde, dever-se-á recomendar a utilização de um método de barreira nos primeiros 7 dias em que tomar os comprimidos. No entanto, se ocorrerem relações sexuais antes do início da administração de <Denominação do medicamento>, dever-se-á examinar a possibilidade de gravidez ou aguardar pelo primeiro período menstrual.

### **O que fazer quando houver esquecimento dos comprimidos**

Se o atraso for **inferior a 12 horas**, qualquer que seja o comprimido tomado, não há redução na eficácia contraceptiva. Dever-se-á ingerir imediatamente o comprimido esquecido e os restantes deverão ser tomados no horário habitual.

Se o atraso em tomar qualquer dos comprimidos activos for **superior a 12 horas** poderá haver redução na eficácia contraceptiva. Quanto ao esquecimento de comprimidos, devem ser respeitadas as duas regras básicas seguintes:

- 1<sup>a</sup>. A ingestão dos comprimidos nunca deverá ser interrompida por um período superior a 7 dias.
- 2<sup>a</sup>. Para que haja um adequado bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, é necessária a ingestão dos comprimidos de forma contínua durante 7 dias.

Por conseguinte, poderão ser recomendadas as seguintes atitudes:

#### **• 1<sup>a</sup> semana (comprimidos amarelos)**

O comprimido esquecido deverá ser tomado logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique a ingestão de dois comprimidos ao mesmo tempo. Os outros comprimidos serão tomados à hora habitual. Recomenda-se a utilização de um método de barreira (por exemplo, preservativo) durante os 7 dias seguintes. Dever-se-á considerar a possibilidade de ter ocorrido gravidez no caso de ter havido relações sexuais nos 7 dias anteriores. Quanto maior for o número de comprimidos esquecidos e quanto mais próximo se estiver do intervalo regular com comprimidos placebo, maior é o risco de gravidez.

#### **• 2<sup>a</sup> semana (comprimidos vermelhos)**

O comprimido esquecido deverá ser tomado logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique a ingestão de dois comprimidos ao mesmo tempo. Os outros comprimidos serão tomados à hora habitual. Se a mulher tomou correctamente os comprimidos nos 7 dias anteriores ao esquecimento, não haverá necessidade de utilizar outro método contraceptivo. Se não for esse o caso, ou se ela esqueceu mais do que 1 comprimido, deverão ser tomadas outras precauções durante os próximos 7 dias.

#### **• 3<sup>a</sup> semana (comprimidos brancos)**

O risco da redução da eficácia contraceptiva é iminente dada a proximidade do intervalo com comprimidos placebo. No entanto, um ajustamento do esquema pode prevenir a diminuição da protecção contraceptiva. A partir daqui, a mulher poderá optar por qualquer das duas soluções a seguir indicadas, sem necessidade de precauções adicionais, desde que tenha havido uma ingestão correcta nos últimos 7 dias antes do esquecimento. Se não for esse o caso, a mulher deverá ser aconselhada a seguir a primeira das duas opções e a tomar outras precauções também nos próximos 7 dias.

1. O comprimido esquecido deve ser tomado logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique a ingestão de dois comprimidos ao mesmo tempo. Os outros comprimidos serão

- tomados à hora habitual. A embalagem seguinte deverá ser iniciada logo que os comprimidos activos da embalagem em uso terminem, isto é, não deverão ser tomados comprimidos placebo. Em princípio, não irá ocorrer nenhuma hemorragia de privação até ao intervalo com comprimidos placebo da segunda embalagem, mas poderá acontecer *spotting* ou hemorragias intracíclicas nos dias de ingestão dos comprimidos activos.
2. Suspender a ingestão dos comprimidos activos e continuar imediatamente com os comprimidos placebo. O número total de comprimidos esquecidos mais os comprimidos placebo nunca deverá exceder os sete. Em seguida deverá ser iniciada uma nova embalagem.

• **4ª semana (comprimidos verdes)**

A protecção contraceptiva não é diminuída e os comprimidos seguintes deverão ser tomados à hora habitual.

Se tiver havido esquecimento de comprimidos activos e não ocorrer nenhuma hemorragia de privação no primeiro intervalo normal de comprimidos placebo, deverá ser considerada a possibilidade de gravidez.

**Conselhos em caso de vómitos**

Se os vómitos ocorrerem dentro de 3-4 horas após a ingestão dos comprimidos, a absorção poderá não ter sido completa. Nesta situação, aplica-se o referido em relação aos comprimidos esquecidos (ver acima). Se a mulher não quiser alterar o esquema de ingestão dos comprimidos, deverá tomar o(s) comprimido(s) adicionais necessários de um outro blíster.

**Como alargar a duração dos ciclos menstruais**

Alargar a duração dos ciclos menstruais não é uma indicação para o produto. No entanto, se, em casos excepcionais, for necessário atrasar um período, a mulher deverá continuar a tomar os comprimidos brancos de outra embalagem de <Denominação do medicamento> sem tomar os comprimidos de placebo. Este esquema poderá ser prolongado durante um máximo de 7 dias (o dos comprimidos brancos na segunda embalagem). Durante este esquema de ingestão, poderá ocorrer “*spotting*” ou hemorragias intracíclicas. A ingestão regular de <Denominação do medicamento> deve ser retomada após o intervalo habitual de 7 dias com comprimidos de placebo.

Para alterar o início do período menstrual para outro dia da semana, a mulher poderá ser aconselhada a reduzir o intervalo sem comprimidos em tantos dias quantos desejar. Quanto mais curto for o intervalo, maior é o risco de não ocorrer uma hemorragia de privação e de ocorrerem hemorragias intracíclicas e *spotting* durante a ingestão do segundo blíster (tal como quando se atrasa um período menstrual).

**4.3 Contra-indicações**

Os COCs não deverão ser administrados nas situações abaixo indicadas. Se uma destas situações surgir durante a ingestão de um COC, a ingestão do produto deverá ser imediatamente suspensa:

- Presença ou antecedentes de trombose venosa (trombose venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Presença ou antecedentes de trombose arterial (enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral) ou situações prodrómicas (por ex. acidente isquémico transitório e angina de peito)
- Predisposição conhecida para trombose arterial ou venosa tal como, resistência à proteína C activada (PCA), deficiência em antitrombina-III, deficiência em proteína C, deficiência em proteína S, hiperhomocisteinémia e anticorpos antifosfolípidos
- Diabetes mellitus com envolvimento vascular
- A presença de múltiplos ou graves riscos de trombose venosa ou arterial pode constituir também uma contra-indicação (ver “Advertências e precauções especiais de utilização”).
- Presença ou antecedentes de doença hepática grave até que os valores da função hepática retornem aos valores normais.
- Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos).
- Patologia maligna ou suspeita de situações malignas dos órgãos genitais ou da mama, se sensíveis aos esteróides sexuais.

- Hiperplasia do endométrio.
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.
- Gravidez ou suspeita de gravidez.
- Hipersensibilidade a qualquer uma das substâncias activas de <Denominação do medicamento> ou a qualquer um dos seus excipientes.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Advertências

Se se verificar alguma das situações/factores de risco abaixo referidos, devem ponderar-se os benefícios do uso dos COCs face aos possíveis riscos. Cada caso deve ser considerado individualmente e discutido com a mulher antes de ela se decidir sobre o uso de <Denominação do medicamento>. A mulher deve ser aconselhada a contactar o médico no caso de agravamento, exacerbação ou após o aparecimento de algumas destas situações ou factores de risco. O médico decidirá, então, se o uso de <Denominação do medicamento> deve ou não ser interrompido.

##### 1. Perturbações circulatórias

- A utilização de qualquer COC está associada a um risco aumentado de tromboembolia venosa (TEV), quando comparado com a não utilização. Considera-se que a incidência de TEV nas mulheres não utilizadoras de COCs é de 5-10 por 100.000 mulheres-ano. O TEV é fatal em 1-2% dos casos. O risco acrescido de TEV é maior durante o primeiro ano de utilização de qualquer COC. Este risco acrescido é inferior ao risco de TEV associado à gravidez, que se estima em 60 casos por 100 000 gravidezes. O TEV é fatal em 1-2% dos casos.
- Em vários estudos epidemiológicos verificou-se que as mulheres utilizadoras de COCs contendo etinilestradiol, a maioria com uma dose de 30 µg, e um progestagénio tal como o desogestrel têm um risco aumentado de TEV, quando comparadas com mulheres utilizadoras de COCs contendo menos do que 50 µg de etinilestradiol e o progestagénio levonorgestrel.
- O risco relativo de TEV para COCs contendo 30 µg de etinilestradiol (EE) combinado com desogestrel ou gestodeno quando comparados com COCs contendo menos de 50 mcg de EE e levonorgestrel variou entre 1,5 e 2,0. A incidência de TEV foi de, aproximadamente, 20 casos por 100.000 mulheres-ano de utilização de COCs contendo levonorgestrel com menos de 50 µg de EE. Para <Denominação do medicamento> a incidência é de, aproximadamente, 30-40 casos por 100.000 mulheres-ano de utilização: i.e. 10-20 casos adicionais por 100.000 mulheres-ano de utilização. O impacto do risco relativo no número de casos adicionais será maior nas mulheres durante o primeiro ano de utilização de um COC, período em que o risco de TEV é maior para todos os COCs.
- O risco de tromboembolia venosa aumenta com:
- aumento da idade;
- antecedentes familiares (tromboembolia venosa numa criança da família ou num familiar relativamente jovem). Se se suspeitar de predisposição hereditária, a mulher deverá recorrer a um especialista para a aconselhar antes de se decidir sobre a utilização de qualquer contraceptivo hormonal;
- obesidade (massa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>);
- imobilização prolongada, grande cirurgia, qualquer cirurgia dos membros inferiores ou grandes traumatismos. Nestas situações é aconselhável interromper a ingestão do COC (no caso de cirurgia electiva, pelo menos 4 semanas antes) e não recomeçar até 2 semanas depois da completa recuperação;
- e possivelmente com tromboflebite superficial e veias varicosas. Não existe nenhum consenso acerca do possível papel destas situações na etiologia da tromboembolia venosa.
- O uso de COCs em geral tem sido associado a um aumento do risco de enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou acidente vascular cerebral, um risco que é fortemente influenciado pela presença de outros factores de risco (por ex. fumar, pressão arterial elevada e idade) (ver também abaixo). Estas situações acontecem raramente. Ainda não foi estudada a forma como <Denominação do medicamento> altera o risco de EAM

- O risco de complicações tromboembólicas arteriais aumenta com:
- aumento da idade;
- tabagismo (com os hábitos tabágicos e a idade o risco aumenta ainda mais, especialmente em mulheres a partir dos 35 anos);
- dislipoproteinémia;
- obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>);
- hipertensão;
- doença cardíaca valvular;
- fibrilhação auricular;
- antecedentes familiares (i.e. trombose arterial numa criança da família ou num familiar relativamente jovem). Se se suspeitar de predisposição hereditária, a mulher deverá recorrer a um especialista para a aconselhar antes de se decidir sobre a utilização de qualquer contraceptivo hormonal;
- A trombose de outros vasos, como os hepáticos, mesentéricos, da retina e renais, é extremamente rara nas utilizadoras de COCs. Não existe consenso sobre a associação destas complicações com os COCs.
- Os sintomas de trombose venosa ou arterial incluem: dor e/ou edema unilateral nas pernas; dor torácica súbita e forte, com ou sem irradiação para o membro superior esquerdo; dispneia súbita; tosse súbita; cefaleias fortes e prolongadas; perda imediata, parcial ou total da visão; diplopia; afasia ou discurso incoerente; vertigens; colapso circulatório com ou sem convulsões focais; fraqueza ou marcada parestesia de metade do corpo; distúrbios motores; abdómen agudo.
- Há outras situações clínicas que têm estado associadas a problemas circulatórios, tais como diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémica hemolítica, doença inflamatória do intestino (doença de Crohn e colite ulcerosa) e drepanocitose.
- Deve ser considerado o aumento do risco do tromboembolia no puerpério (para informações sobre “Gravidez e aleitamento” ver secção 4.6).
- Um aumento da frequência ou gravidade de enxaquecas durante a utilização dos COCs (que pode ser considerada como um sinal prodromico de um acidente vascular cerebral) pode ser uma razão para a interrupção imediata do COC.
- Os factores bioquímicos que podem ser indicativos de predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial são a resistência à proteína C activada (PCA), hiperhomocisteinémia, deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, anticorpos antifosfolípidos (anticardiolipina e anticoagulante lúpico).
- Ao avaliar o risco/benefício, o médico deve ter em conta que o tratamento adequado de uma determinada situação pode diminuir o risco associado de trombose e que o risco associado à gravidez é superior ao dos COCs.

## 2. *Tumores*

- Em estudos epidemiológicos, foi descrito um risco aumentado de carcinoma do colo do útero nas utilizadoras de COCs de longa duração, mas continua a existir controvérsia sobre até que ponto este aumento pode ser atribuído confundido por comportamentos sexuais e outros factores, tais como o vírus do papiloma humano (HPV).
- Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos mostrou que existe um ligeiro aumento do risco relativo (RR=1.24) para o carcinoma da mama diagnosticado em mulheres a utilizar COCs. Este risco adicional desaparece gradualmente durante os 10 anos seguintes à paragem da contracepção oral. Dado que o carcinoma da mama é raro numa mulher com menos de 40 anos de idade, o número adicional de casos em mulheres a utilizar ou que utilizaram recentemente COCs é reduzido, em comparação com a incidência global. Os estudos, no entanto, não mostram uma relação causal. O maior risco de carcinoma da mama observado poderá estar relacionado quer com um diagnóstico mais precoce nas utilizadoras de COCs, quer com os efeitos biológicos dos COCs ou com ambos. O carcinoma da mama, quando diagnosticado nas mulheres utilizadoras de COCs, encontra-se, normalmente, num estágio clinicamente menos avançado do que o diagnosticado nas não utilizadoras.

- Em casos raros, foram descritos tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos, em utilizadoras de COCs. Em casos isolados, estes tumores têm ocasionado hemorragias intra-abdominais que podem ser fatais. Dever-se-á considerar a hipótese de um tumor hepático no diagnóstico diferencial quando ocorre uma dor abdominal alta intensa, uma hepatomegália ou sinais de hemorragia intra-abdominal numa mulher que toma COCs.

### 3. *Outras situações*

- Mulheres com hipertrigliceridémia ou antecedentes familiares podem ter um risco aumentado de pancreatite quando utilizam COCs.
- Embora tenha sido referido um aumento ligeiro nos valores da tensão arterial em mulheres que tomam COCs, os aumentos clinicamente relevantes são raros. Ainda não se estabeleceu uma relação entre a utilização de COCs e a hipertensão. No entanto, se ocorrer hipertensão persistente clinicamente significativa durante a utilização de um COC, o médico deverá suspender o COC e tratar a hipertensão. Quando for considerado correcto, a administração do COC poderá ser retomada desde que se tenha conseguido um valor normal da tensão arterial com uma terapêutica anti-hipertensora.
- Foi observada a ocorrência ou agravamento das seguintes situações durante a utilização dos COCs ou durante uma gravidez, sem uma evidência concreta da relação causa/efeito com os COCs: icterícia e/ou prurido relacionados com colestase; litíase biliar; porfíria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémica hemolítica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda de audição relacionada com otosclerose.
- As alterações agudas ou crónicas da função hepática podem requerer interrupção dos COCs até que os marcadores da função hepática voltem ao normal. A recorrência de uma icterícia colestática previamente ocorrida durante uma gravidez ou anterior utilização de hormonas esteróides é um indicativo de que a utilização dos COCs deve ser interrompida.
- Embora os COCs possam ter um efeito sobre a resistência periférica à insulina e a tolerância à glucose, não se provou a necessidade de alterar o regime terapêutico nas mulheres diabéticas que utilizam COCs. No entanto, uma mulher diabética que utilize um COC deve ser cuidadosamente vigiada.
- A doença de Crohn e a colite ulcerosa têm sido associadas à utilização dos COCs.
- Ocasionalmente poderá surgir cloasma, especialmente numa mulher com antecedentes de cloasma gravídico. Uma mulher com tendência para cloasma deve evitar exposição ao sol ou radiação UV durante a utilização dos COCs.

Deve-se considerar toda esta informação quando se prescreve este COC. Quando se procede ao aconselhamento sobre o(s) método(s) contraceptivo(s) disponíveis, toda a informação acima referida deve ser tida em conta.

### **Exame Médico**

Antes de se iniciar ou de se reiniciar a toma de <Denominação do medicamento> deverá ser feita a história clínica completa (incluindo a história clínica familiar) e a possibilidade de gravidez deve ser excluída. A pressão arterial deverá ser medida e deverá ser efectuada a observação da mulher, com base nas contra-indicações (secção 4.3) e advertências (secção 4.4). Dever-se-á aconselhar a mulher a ler o folheto informativo cuidadosamente e a cumprir os aconselhamentos prestados. A frequência e a natureza dos exames periódicos futuros devem ser baseados em normas orientadoras estabelecidas para a prática clínica e devem ser adaptadas individualmente para cada mulher.

As mulheres deverão ser informadas de que os contraceptivos orais não protegem contra as infeções por VIH (SIDA) ou outras doenças sexualmente transmitidas.

### **Redução da eficácia**

A eficácia dos COCs pode diminuir com o esquecimento dos comprimidos, vómitos (Secção 4.2.) ou medicação concomitante (Secção 4.5.).

Não devem ser tomados produtos contendo a erva de S. João (*Hypericum perforatum*) enquanto estiver a ser tomada <Denominação do medicamento> devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e redução dos efeitos clínicos de <Denominação do medicamento> (ver secção 4.5 Interações)

### **Redução do controlo do ciclo**

Com todos os COCs podem ocorrer hemorragias irregulares (*spotting* ou hemorragias intracíclicas), particularmente nos primeiros meses de utilização. Portanto, uma avaliação de qualquer hemorragia irregular só terá significado após um período de adaptação de três ciclos.

Se as hemorragias irregulares persistirem ou ocorrerem após ciclos menstruais regulares, deverão ser despistadas as causas não hormonais e tomadas as medidas necessárias para excluir uma neoplasia ou gravidez. Estas medidas poderão incluir uma curetagem.

Nalgumas mulheres, a hemorragia de privação poderá não ocorrer durante o intervalo com comprimidos placebo. Se os comprimidos tiverem sido tomados de acordo com o referido na Secção 4.2, é pouco provável que a mulher esteja grávida. No entanto, se a ingestão dos comprimidos antes da primeira hemorragia de privação em falta não respeitou as condições referidas ou se ocorrerem duas faltas de hemorragia de privação, dever-se-á averiguar se há gravidez antes de continuar a ingestão dos comprimidos.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### **Interações**

As interações medicamentosas que resultem num aumento de depuração das hormonas sexuais podem originar hemorragias intracíclicas e falência contraceptiva. Isto foi confirmado com as hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina e rifampicina; suspeita-se que a oxcarbazepina, o topiramato, o felbamato, ritonavir e a griseoflavin também possam causar interação. O mecanismo desta interação parece estar relacionado com as propriedades de indução enzimática a nível hepático dos fármacos citados. Geralmente, a indução enzimática máxima não ocorre nas 2-3 primeiras semanas mas pode manter-se até 4 semanas após a suspensão da terapêutica.

Também está referida falência contraceptiva com os COCs devida à sua interação com certos antibióticos, tais como a ampicilina e as tetraciclinas. O mecanismo deste efeito não está ainda esclarecido.

As mulheres em tratamento a curto prazo com um fármaco de qualquer dos grupos acima referidos deverão usar, temporariamente, um método de barreira, além do COC, ou seja enquanto fizerem a medicação concomitante e nos sete dias seguintes ao término dessa medicação. No caso da rifampicina, além do COC deverá ser utilizado um método de barreira durante a medicação e nos 28 dias após a sua suspensão. Se a administração do outro fármaco se prolongar para além da ingestão do último comprimido do blister do COC, o próximo blister deverá ser iniciado sem o habitual intervalo sem comprimidos.

Nas mulheres em tratamento a longo prazo com fármacos indutores dos enzimas hepáticos tem sido recomendado o aumento das doses dos COCs por alguns especialistas. Se um aumento das doses não é desejável ou não parece ser satisfatório ou seguro, como, por exemplo, no caso de hemorragias irregulares, deverá ser aconselhado o uso de outro método contraceptivo.

Os produtos que contenham a erva de S. João (*Hypericum perforatum*) não devem ser tomados concomitantemente com contraceptivos orais, uma vez que esta situação pode potencialmente resultar numa perda do efeito contraceptivo. Foram descritos casos de hemorragias irregulares e gravidezes indesejadas, que se deveram à indução das enzimas metabolizadoras do fármaco pela erva de S. João. Este efeito indutor pode persistir até, pelo menos, 2 semanas após cessação do tratamento com a erva de S. João.

### Testes laboratoriais

A utilização de COCs com hormonas esteróides pode influenciar os resultados de certos testes laboratoriais, incluindo os parâmetros bioquímicos das funções hepática, tiroideia, supra-renal e renal, os níveis plasmáticos das proteínas (de transporte), como, por exemplo, globulinas de ligação aos corticosteróides e fracções lipídicas/lipoproteicas, os parâmetros do metabolismo dos hidratos de carbono e os parâmetros de coagulação e fibrinólise. Em geral, as alterações verificadas mantêm-se dentro dos valores normais.

### 4.6 Gravidez e aleitamento

Não está indicado o uso de COCs durante a gravidez. A maioria dos estudos epidemiológicos efectuados mostraram não haver um aumento de risco de malformação do feto em mulheres que tomaram COCs antes de engravidar, nem de efeitos teratogénicos no caso de um COC ter sido inadvertidamente tomado no início de uma gravidez.

O aleitamento pode ser influenciado pelos COCs uma vez que estes podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite produzido; portanto, não deverá ser recomendado o uso de COCs durante o aleitamento. O leite materno pode conter pequenas quantidades de hormonas esteróides e/ou dos seus metabolitos, mas não há conhecimento de que tenham efeitos adversos sobre o recém-nascido.

### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados quaisquer efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### 4.8 Efeitos indesejáveis

#### Efeitos indesejáveis graves

Existe um risco aumentado de tromboembolia venosa para todas as mulheres que usem um COC. Para mais informação sobre as diferenças do risco entre COCs e para outros efeitos indesejáveis graves ver secção 4.4.

#### Outros efeitos indesejáveis possíveis

Foram referidos os seguintes efeitos indesejáveis nas utilizadoras de COCs:

|                          |                                                                                                  |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mama:                    | tensão, dor e secreção mamária;                                                                  |
| Sistema Nervoso Central: | cefaleias, enxaquecas, alterações na libido, depressão;                                          |
| Olhos:                   | intolerância às lentes de contacto;                                                              |
| Tracto gastrointestinal: | náuseas, vómitos;                                                                                |
| Uro-genital:             | alterações na secreção vaginal;                                                                  |
| Pele:                    | doenças cutâneas diversas (eritema nodoso, eritema multiforme, fotosensibilidade, <i>rash</i> ); |
| Vários:                  | retenção de líquidos, aumento do peso corporal; reacções de hipersensibilidade.                  |

### 4.9 Sobredosagem

Não existem referências a efeitos nocivos graves para a saúde em casos de sobredosagem. Os sintomas que poderão ocorrer nesta situação incluem: náuseas, vómitos e, em mulheres jovens, hemorragias vaginais ligeiras. Não existem antídotos. O tratamento deverá ser sintomático.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação ATC: G03AB05.

O efeito contraceptivo dos COCs baseia-se na interação de vários factores, sendo os mais importantes a inibição da ovulação e as alterações nas características físicas do muco cervical. Para além da contracepção, os COCs possuem outras propriedades positivas que, conjuntamente com os seus efeitos ditos negativos (ver “Advertências” e “Efeitos indesejáveis”), permitem decidir sobre o melhor método de contracepção. Os ciclos menstruais tornam-se mais regulares e as perdas menstruais menos abundantes e dolorosas, o que pode resultar numa diminuição da ocorrência de défice de ferro. Por outro lado, os COCs de dosagem mais elevada (50 µg de etinilestradiol) podem reduzir os tumores fibrocísticos mamários e dos ovários, a doença inflamatória pélvica (DIP), a gravidez ectópica e o carcinoma do endométrio e do ovário. Ainda não está confirmado se estes dados se aplicam aos COCs de baixa dosagem.

Em estudos clínicos foi demonstrado que <Denominação do medicamento> reduz significativamente os parâmetros androgénicos 3- $\alpha$ -androstenediol-glucoronido, androstenediona, DHEA-S e testosterona livre.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Desogestrel

#### *Absorção*

O desogestrel administrado por via oral é rápida e completamente absorvido e convertido em etonogestrel. As concentrações séricas máximas de aproximadamente 1,5 ng/ml (1ª semana) a 5 ng/ml (3ª semana) são atingidas cerca de 1,5 horas após a ingestão. A biodisponibilidade é de 62 - 81%.

#### *Distribuição*

O etonogestrel liga-se à albumina sérica e às hormonas sexuais de ligação à globulina (SHBG). Apenas 2-4% das concentrações séricas totais da substância circula sob a forma livre e 40-70% estão especificamente ligadas às SHBG. O aumento das SHBG induzido pelo etinilestradiol influencia a distribuição pelas proteínas plasmáticas, aumentando a fracção ligada às SHBG e diminuindo a fracção ligada à albumina. O volume de distribuição aparente do desogestrel é de 1,5 l/kg.

#### *Metabolismo*

O etonogestrel é completamente metabolizado pelos mecanismos conhecidos do metabolismo dos esteróides. A taxa de depuração metabólica é de 2 ml/min/Kg. Não foram observadas interações com o etinilestradiol quando se procedeu à sua administração em simultâneo.

#### *Eliminação*

Os níveis séricos do etonogestrel diminuem em duas fases. A fase terminal é caracterizada por uma semi-vida de cerca de 30 horas. O desogestrel e os seus metabolitos são excretados numa relação urinária/biliar de cerca de 6:4.

#### *Estado de equilíbrio*

A farmacocinética do etonogestrel é influenciada pelos níveis das SHBG, que aumentam três vezes por acção do etinilestradiol. Após a ingestão diária, os níveis circulantes da substância aumentam duas a três vezes, atingindo o estado de equilíbrio na segunda metade do ciclo de tratamento.

### Etinilestradiol

#### *Absorção*

O etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. As concentrações séricas máximas de cerca de 80 pg/ml são atingidas ao fim de 1-2 horas. A biodisponibilidade absoluta resultante da conjugação pré-sistémica e do efeito da primeira passagem hepática é de cerca de 60%.

#### *Distribuição*

O etinilestradiol liga-se grandemente, mas de uma forma não específica à albumina sérica (aproximadamente 98,5%) e induz um aumento das concentrações séricas das SHBG. Determinou-se um volume de distribuição aparente de cerca de 5 l/kg.

### *Metabolismo*

O etinilestradiol é submetido a uma conjugação pré-sistémica, quer na mucosa do intestino delgado, quer no fígado. O etinilestradiol é principalmente metabolizado por uma reacção de hidroxilação aromática, mas forma-se uma grande variedade de metabolitos hidroxilados e metilados que podem estar presentes como formas livres ou formas conjugadas com glucuronidos e sulfatos. A taxa de depuração metabólica é de cerca de 5 ml/min/kg.

### *Eliminação*

Os níveis séricos do etinilestradiol diminuem em duas fases, e a fase terminal é caracterizada por uma semi-vida de cerca de 24 horas. A substância não modificada não é excretada e os metabolitos do etinilestradiol são excretados numa relação urinária/biliar de 4:6. A semi-vida de excreção é de 1 dia, aproximadamente.

### *Estado de equilíbrio*

As concentrações de equilíbrio são atingidas ao fim de 3-4 dias, quando as concentrações séricas do fármaco são 30 a 40% mais elevadas do que as obtidas com a administração de uma dose única.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos não mostraram qualquer perigo especial para os humanos quando os COCs são usados como recomendados. Este facto baseia-se em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade para a reprodução. No entanto, deve ter-se em conta que os esteróides sexuais podem promover o crescimento de alguns tumores e tecidos hormono-dependentes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### *Núcleo dos comprimidos activos*

alfa-tocoferol, lactose monohidratada, amido de batata, povidona, sílica coloidal anidra, ácido esteárico.

#### *Núcleo dos comprimidos placebo*

lactose monohidratada, estearato de magnésio e amido de milho.

#### *Revestimento*

Óxido férrico vermelho (E172)\*, óxido férrico amarelo (E172)\*\*, hipromelose, laca índigo carmim (E132)\*\*\*, macrogol 400, talco, dióxido de titânio (E171).

\* só nos comprimidos com 0,100 mg de desogestrel/0,030 mg de etinilestradiol

\*\* só nos comprimidos com 0,050 mg de desogestrel /0,035 mg de etinilestradiol e nos comprimidos placebo

\*\*\* só nos comprimidos placebo

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não guardar acima de 30°C  
Guardar na embalagem de origem.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

A embalagem consiste num blister de PVC/alumínio contendo 28 comprimidos. O blister é embalado numa saqueta de alumínio, a qual é acondicionada numa cartonagem juntamente com o folheto informativo (1, 3 ou 6 saquetas por caixa).

#### **6.6 Instruções de utilização e manipulação**

Não existem requisitos especiais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **8. NÚMEROS DA A.I.M.**

### **9. DATA DA PRIMEIRA RENOVAÇÃO DA A.I.M.**

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**