

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gynera, 0,03 mg + 0,075 mg, comprimido revestido

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 0,03 mg de etinilestradiol e 0,075 mg de gestodeno.

Excipientes:

Cada comprimido contém:

Lactose mono-hidratada 37.43 mg

Sacarose 19.66 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção.

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

4.2 Posologia e modo de administração

Como tomar Gynera

Os contraceptivos orais combinados, quando tomados corretamente, apresentam uma razão de falência de aproximadamente 1% por ano. A razão de falência pode aumentar quando os comprimidos são esquecidos ou tomados incorretamente.

Os comprimidos devem ser tomados todos os dias à mesma hora, se necessário com um pouco de líquido, pela ordem indicada no blister. Diariamente deverá tomar um comprimido durante 21 dias consecutivos. O blister seguinte deverá ser iniciado após um intervalo de 7 dias sem toma de comprimidos, durante o qual ocorre habitualmente uma hemorragia de privação normalmente 2 a 3 dias após o último comprimido e poderá não terminar antes do início do novo blister.

Como iniciar Gynera

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

A toma dos comprimidos deverá iniciar-se no 1º dia do ciclo menstrual da mulher (isto é, no primeiro dia da hemorragia). É possível iniciar nos dias 2-5, mas durante o primeiro ciclo recomenda-se a utilização de um método contraceptivo de barreira adicional para os primeiros 7 dias de toma de comprimidos.

- Mudança de um contraceptivo hormonal combinado (contraceptivo oral combinado (COC), anel vaginal ou sistema transdérmico)

A mulher deverá começar a tomar Gynera preferencialmente no dia seguinte à toma do último comprimido ativo (o último comprimido que contém as substâncias ativas) do seu COC anterior, mas no máximo no dia após o intervalo habitual sem comprimidos ou após o intervalo com comprimidos placebo do seu COC anterior. No caso de ter sido utilizado um anel vaginal ou sistema transdérmico, a mulher deverá começar a utilizar Gynera preferencialmente no dia da remoção, mas no máximo quando a aplicação seguinte deveria ter sido aplicada.

- Mudança de um contraceptivo só com progestagénio (mini-pílula, injeção, implante) ou de um sistema intrauterino com progestagénio (SIU)

A mulher pode mudar em qualquer dia de uma mini-pílula (ou no dia da remoção de um implante ou SIU ou, ainda, no caso dum injetável, quando deveria ser administrada a próxima injeção), mas recomenda-se em todos estes casos a utilização de um método contraceptivo de barreira adicional durante os primeiros 7 dias de toma de comprimidos.

- A seguir a um aborto ocorrido no primeiro trimestre

A mulher pode começar imediatamente a toma. Se assim for, não necessita tomar medidas contraceptivas adicionais.

- A seguir a parto ou a um aborto ocorrido no segundo trimestre

Para mulheres a amamentar, ver Secção 4.6.

As mulheres deverão ser aconselhadas a iniciar a toma entre o 21º e o 28º dia após o parto ou um aborto ocorrido no segundo trimestre de gravidez. Quando iniciado mais tarde, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar um método adicional de barreira durante os primeiros 7 dias de toma de comprimidos. No entanto, se já tiver ocorrido uma relação sexual, deverá excluir-se a hipótese de gravidez antes de iniciar a utilização de COC ou então a mulher deverá esperar pelo seu primeiro período menstrual.

O que fazer quando houver esquecimento dos comprimidos

Se o atraso na toma de qualquer comprimido for inferior a 12 horas, não há redução da proteção contraceptiva. A mulher deverá tomar o comprimido logo que se lembre e deverão ser tomados os restantes comprimidos à hora habitual.

Se o atraso na toma de qualquer comprimido for superior a 12 horas, a proteção contraceptiva poderá estar reduzida. Duas regras básicas deverão ser respeitadas quanto ao esquecimento dos comprimidos:

1. a ingestão dos comprimidos não deverá ser descontinuada por um período superior a 7 dias
2. para que haja um bloqueio adequado do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, é necessário que a toma dos comprimidos seja contínua durante 7 dias.

Assim, podem fazer-se as seguintes recomendações na prática diária:

ÿ 1ª semana

A utilizadora deverá tomar o último comprimido esquecido logo que se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os restantes comprimidos serão tomados à hora habitual. Adicionalmente, deverá ser utilizado um método de barreira como, por exemplo, o preservativo durante os 7 dias seguintes. Se tiver ocorrido uma relação sexual nos 7 dias anteriores, deverá considerar-se a possibilidade de uma gravidez. Quanto maior for o n.º de comprimidos esquecidos e quanto mais próximo se estiver do intervalo normal sem toma de comprimidos, maior é o risco de uma gravidez.

ÿ 2ª semana

A utilizadora deverá tomar o último comprimido esquecido logo que se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os restantes comprimidos serão tomados à hora habitual. Se a toma dos comprimidos foi correta nos 7 dias anteriores ao esquecimento, não haverá necessidade de precauções contraceptivas adicionais. No entanto, se não for esse o caso, ou se ela se esqueceu de mais do que 1 comprimido, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar precauções adicionais durante 7 dias.

ÿ 3ª semana

O risco de redução de eficácia contraceptiva é iminente devido à proximidade com o intervalo dos 7 dias em que não há toma de comprimidos. No entanto, um ajustamento do esquema posológico pode prevenir a diminuição da proteção contraceptiva. Cumprindo uma das duas seguintes opções, não há necessidade de utilizar precauções contraceptivas adicionais se houve uma toma correta nos últimos 7 dias antes do esquecimento. Se não for esse o caso, a mulher deverá ser aconselhada a seguir a primeira destas duas opções e utilizar também precauções suplementares nos próximos 7 dias.

1. A utilizadora deverá tomar o último comprimido esquecido logo que se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os restantes comprimidos serão tomados à hora habitual. A embalagem seguinte deverá ser iniciada logo que a atual termine, isto é, sem intervalo entre as duas. É pouco provável que a mulher tenha uma hemorragia de privação até ao fim da segunda embalagem, mas poderá surgir microrragia ou hemorragia de interrupção nos dias de toma dos comprimidos.

2. A mulher poderá também ser aconselhada a descontinuar a toma dos comprimidos da embalagem atual. Ela deverá então fazer um intervalo sem toma de comprimidos até 7 dias, incluindo os dias de esquecimento dos comprimidos, e posteriormente continuar com a embalagem seguinte.

Se a mulher tiver esquecido alguns comprimidos e não ocorrer nenhuma hemorragia de privação no primeiro intervalo habitual sem toma de comprimidos, deverá ser considerada a possibilidade de gravidez.

O que fazer em caso de perturbações gastrointestinais

No caso de perturbações gastrointestinais graves, a absorção pode não ser completa e medidas contraceptivas adicionais devem ser utilizadas.

Se ocorrerem vômitos nas 3 a 4 horas após a toma dos comprimidos, aplica-se o aconselhamento sobre o esquecimento de comprimidos citado na Secção 4.2.. Se a mulher não quiser alterar o seu esquema posológico habitual, deverá tomar o(s) comprimido(s) adicional(is) de outra embalagem.

Como alterar ou atrasar um período menstrual

Para atrasar um período menstrual, a mulher deverá continuar com outra embalagem de Gynera sem intervalo. Este esquema poderá ser prolongado o tempo que ela desejar, até ao fim da segunda embalagem. Durante este esquema de toma, a mulher poderá apresentar hemorragia de disrupção ou microrragia. A toma regular de Gynera deverá ser retomada após o habitual intervalo de 7 dias sem comprimidos.

Para alterar os seus períodos menstruais para outro dia da semana diferente daquele a que a mulher está acostumada como esquema habitual, ela pode ser aconselhada a diminuir o número de dias do intervalo sem comprimidos que se aproxima, em tantos dias quantos quiser. Quanto mais curto for o intervalo, maior é o risco de não ter hemorragia de privação e irá apresentar hemorragia de disrupção e microrragia com a utilização da segunda embalagem (tal como quando se atrasa um período menstrual).

4.3 Contraindicações

Os contraceptivos hormonais combinados (CHCs) não deverão ser utilizados nas seguintes situações. Se uma destas situações surgir pela primeira vez durante a utilização de CHC, esta deverá ser imediatamente interrompida.

- Presença ou risco de tromboembolismo venoso (TEV)
 - Tromboembolismo venoso - TEV atual (com anticoagulantes) ou antecedentes do mesmo (p. ex., trombose venosa profunda [TVP] ou embolia pulmonar [EP])
 - Predisposição hereditária ou adquirida conhecida para tromboembolismo venoso, tal como resistência à APC (incluindo Fator V de Leiden), deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S
 - Grande cirurgia com imobilização prolongada (ver secção 4.4)
 - Um risco elevado de tromboembolismo venoso devido à presença de múltiplos fatores de risco (ver secção 4.4)

- Presença ou risco de tromboembolismo arterial (TEA)

- Tromboembolismo arterial - tromboembolismo arterial atual, antecedentes de tromboembolismo arterial (p. ex., enfarte do miocárdio) ou situação prodromal (p. ex., angina de peito)
- Doença cerebrovascular - acidente vascular cerebral atual, antecedentes de acidente vascular cerebral ou situação prodromal (p. ex., acidente isquémico transitório, AIT)
- Predisposição hereditária ou adquirida conhecida para tromboembolismo arterial, tal como hiper-homocisteinemia e anticorpos antifosfolipídicos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico)
- Antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais
- Um risco elevado de tromboembolismo arterial devido a múltiplos fatores de risco (ver secção 4.4) ou à presença de um fator de risco grave, tal como:
 - diabetes mellitus com sintomas vasculares
 - hipertensão grave
 - dislipoproteinemia grave
- Doença hepática grave desde que os valores da função hepática não tenham regressado ao normal.
- Presença ou antecedentes de tumores do fígado (benignos ou malignos).
- Conhecimento ou suspeita de neoplasias malignas influenciadas por esteroides sexuais (por ex. dos órgãos genitais ou da mama).
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.
- Conhecimento ou suspeita de gravidez.
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Se alguma das patologias ou fatores de risco abaixo mencionados estiver presente, a adequabilidade de Gynera deverá ser discutida com a mulher.

Em caso de agravamento ou primeiro aparecimento de alguma destas patologias ou fatores de risco, a mulher deverá ser aconselhada a contactar o seu médico para determinar se a utilização de Gynera deverá ser descontinuada.

Risco de tromboembolismo venoso (TEV)

A utilização de qualquer contraceptivo hormonal combinado (CHC) aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TEV) comparativamente com a não-utilização. Os medicamentos que contêm levonorgestrel, norgestimato ou noretisterona estão associados ao menor risco de TEV. Outros medicamentos, tais como Gynera, poderão elevar este nível de risco para duas vezes. A decisão de utilizar qualquer medicamento que não um com o risco menor de TEV deverá ser tomada apenas depois de discutida com a mulher para assegurar que esta compreende o risco de TEV com Gynera, como os seus fatores de risco atuais influenciam este risco e que o risco de TEV é mais elevado no primeiro ano de sempre de utilização. Também existe alguma evidência de que o risco é aumentado quando um CHC é reiniciado após uma interrupção da utilização de 4 semanas ou mais.

Em mulheres que não utilizam um CHC e que não estão grávidas, cerca de 2 em cada 10.000 desenvolverão um TEV ao longo do período de um ano. No entanto, em cada

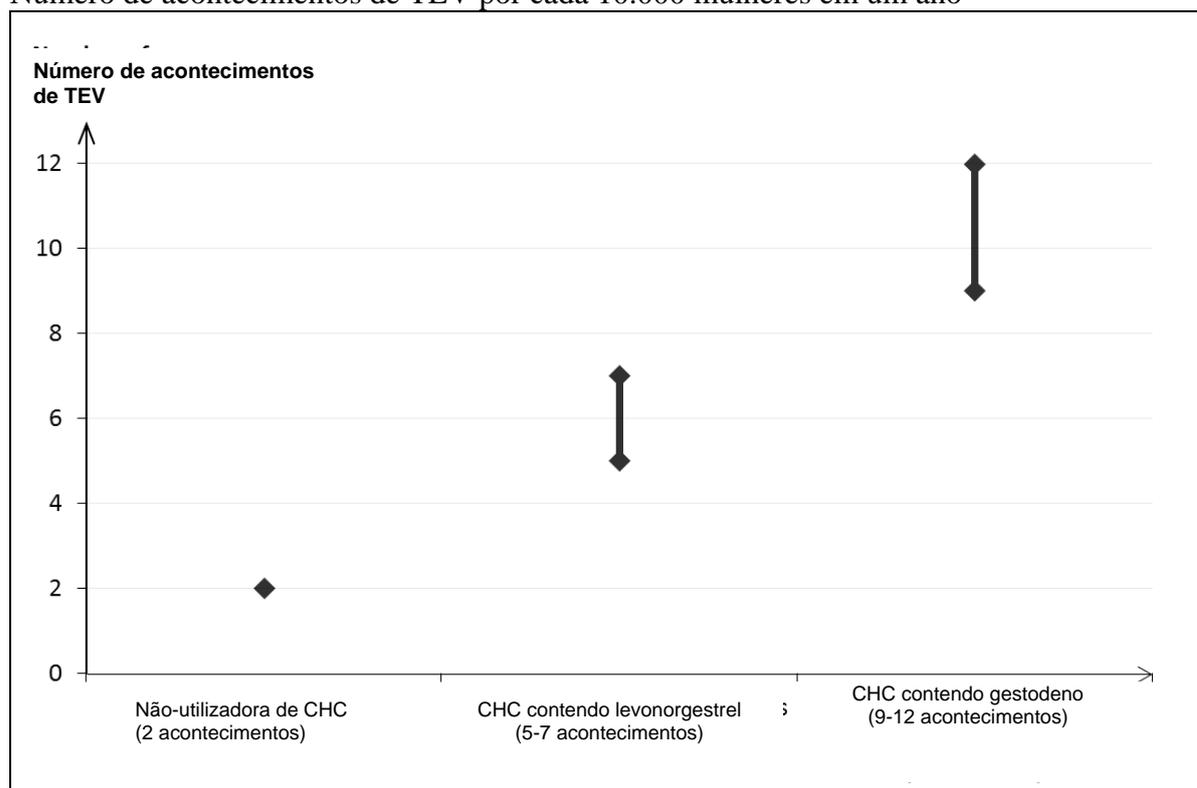
mulher, o risco poderá ser bastante mais elevado, dependendo dos seus fatores de risco subjacentes (ver abaixo).

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

Em ambos os casos, o número de TEVs por ano é menor do que o número esperado durante a gravidez ou no período pós-parto.

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

Número de acontecimentos de TEV por cada 10.000 mulheres em um ano



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

Fatores de risco para TEV

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

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

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

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

Tabela: Fatores de risco para TEV

Fatores de risco	Comentário
Obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m ²)	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante considerar se outros fatores de risco também presentes.
Imobilização prolongada, grande cirurgia, qualquer cirurgia às pernas ou à pélvis, neurocirurgia ou traumatismo importante Nota: a imobilização temporária, incluindo viagens aéreas >4 horas, também pode ser um fator de risco de TEV, particularmente em mulheres com outros fatores de risco	Nestas situações, é aconselhável descontinuar a utilização de adesivo/pílula/anel (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos, quatro semanas antes) e não retomar até duas semanas após completa remobilização. Deverá ser utilizado outro método de contraceção para evitar uma gravidez não intencional. O tratamento antitrombótico deverá ser considerado se Gynera não tiver sido descontinuado antecipadamente.
Antecedentes familiares positivos (tromboembolismo venoso num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, p. ex., antes dos 50).	Caso se suspeite de predisposição congénita, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir acerca da utilização de qualquer CHC
Outras situações clínicas associadas a TEV	Cancro, lúpus eritematoso sistémico, síndrome urémica hemolítica, doença entérica inflamatória crónica (doença de Crohn ou colite ulcerosa) e doença de células falciformes
Aumento da idade	Particularmente acima dos 35 anos

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

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

Sintomas de TEV (trombose venosa profunda e embolia pulmonar)

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

Os sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir:

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

Os sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir:

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

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

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

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

Risco de tromboembolismo arterial (TEA)

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

Fatores de risco para TEA

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

Tabela: Fatores de risco para TEA

Fator de risco	Comentário
Aumento da idade	Particularmente acima dos 35 anos
Tabagismo	As mulheres deverão ser aconselhadas a não fumarem se desejarem utilizar um CHC. Mulheres com mais de 35 anos que continuam a fumar, deverão ser vivamente aconselhadas a utilizarem um método diferente de contraceção.
Hipertensão	
Obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m ²)	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante em mulheres com

	fatores de risco adicionais
Antecedentes familiares positivos (tromboembolismo arterial num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, p. ex., antes dos 50).	Caso se suspeite de predisposição congénita, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir acerca da utilização de qualquer CHC
Enxaqueca	Um aumento na frequência ou gravidade da enxaqueca durante a utilização de CHC (que poderá ser prodrómico de um acontecimento cerebrovascular) poderá ser uma razão para descontinuação imediata
Outras situações clínicas associadas a acontecimentos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiper-homocisteinemia, doença valvular cardíaca e fibrilhação auricular, dislipoproteinemia e lúpus eritematoso sistémico.

Sintomas de TEA

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

Os sintomas de um acidente cerebrovascular podem incluir:

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

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

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

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

Tumores

O fator de risco mais importante para o cancro no colo do útero é a infeção persistente por papiloma vírus humano (HPV). Alguns estudos epidemiológicos têm indicado que a utilização prolongada de COCs poderá contribuir adicionalmente para este risco aumentado, mas continua a ser controverso o facto desta extensão poder ser atribuída à interferência de outros efeitos, como por exemplo, rastreio do colo do útero e comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira.

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos mostrou que existe um ligeiro risco relativo aumentado (RR=1,24) de diagnóstico de cancro da mama em mulheres utilizadoras atuais de COCs. Este risco adicional desaparece gradualmente no decurso

de 10 anos depois da suspensão da utilização de COC. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o número de diagnósticos adicionais de cancro da mama nas utilizadoras atuais ou recentes de COC é pequeno comparativamente ao risco global de cancro da mama. Estes estudos não mostram uma relação causal. O padrão observado de risco aumentado poderá estar relacionado com um diagnóstico mais precoce de cancro da mama em utilizadoras de COCs, com os efeitos biológicos dos COCs ou com ambos. Os cancros da mama nas mulheres utilizadoras de COCs tendem a ser menos avançados clinicamente quando comparados com os cancros diagnosticados nas não utilizadoras.

Em casos raros, foram referidos tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos em utilizadoras de COCs. Em casos isolados, estes tumores têm ocasionado hemorragias intra-abdominais com risco de vida. Dever-se-á considerar a hipótese de um tumor hepático no diagnóstico diferencial quando ocorrerem dor abdominal aguda, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres que estejam a tomar COCs.

Outras situações

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

Embora tenham sido reportados aumentos ligeiros de tensão arterial em muitas mulheres a tomar COCs, aumentos clinicamente importantes são raros. No entanto, se ocorrer hipertensão significativa sustentada clinicamente durante a utilização de um COC, então será prudente o médico suspender a utilização do COC e tratar a hipertensão. Quando considerado apropriado, a utilização do COC poderá ser retomada desde que se atinjam os valores normais da tensão arterial com uma terapêutica anti-hipertensora.

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

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogénios exógenos pode induzir ou exacerbar sintomas de angioedema.

As perturbações agudas ou crónicas da função hepática podem requerer a descontinuação da utilização de COC até que os marcadores da função hepática voltem ao normal. A recorrência de icterícia colestatia que ocorreu primeiro durante uma gravidez ou uma utilização prévia de esteroides sexuais é um indicativo para a descontinuação de COCs.

Embora os COCs possam ter um efeito sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glucose, não existe evidência para a necessidade de alterar o regime terapêutico em mulheres diabéticas que utilizem COCs de baixa dosagem (contendo <0,05 mg etinilestradiol). No entanto, mulheres diabéticas deverão ser cuidadosamente vigiadas enquanto tomam COCs.

A doença de Crohn e a colite ulcerosa têm sido associadas à utilização de COC.

A depressão e o humor depressivo são efeitos indesejáveis bem conhecidos da utilização de contraceptivos hormonais (ver secção 4.8). A depressão pode ser grave e é um fator de risco conhecido para o comportamento suicida e suicídio. Após o início do tratamento com contraceptivos hormonais as mulheres devem ser aconselhadas a contactar imediatamente o seu médico no caso de alterações do humor e sintomas depressivos.

Ocasionalmente poderá surgir cloasma, especialmente em mulheres com antecedentes de cloasma gravídico. Mulheres com tendência para cloasma deverão evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto tomam COCs.

Exame/consulta médica

Antes de se iniciar ou reinstituir a utilização de Gynera, deverá ser feita uma história clínica completa (incluindo história familiar) e excluir a hipótese de gravidez. Deverá ser medida a tensão arterial e realizado um exame físico, com base nas contra-indicações (ver secção 4.3) e advertências (ver secção 4.4). É importante chamar a atenção da mulher para a informação sobre trombose venosa e arterial, incluindo o risco de Gynera comparativamente a outros CHCs, os sintomas de TEV e TEA, os fatores de risco conhecidos e o que fazer no caso de uma trombose suspeita.

A mulher também deverá ser aconselhada a ler cuidadosamente o folheto informativo e seguir os conselhos apresentados. A frequência e a natureza destes exames deverão ser baseados em orientações de práticas estabelecidas e adaptadas a cada mulher.

As mulheres deverão ser informadas que contraceptivos hormonais não protegem contra as infeções por VIH (SIDA) ou outras doenças sexualmente transmissíveis.

Eficácia reduzida

A eficácia dos COCs pode estar reduzida com, por ex., o esquecimento de comprimidos (Secção 4.2), perturbações gastrointestinais (Secção 4.2) ou medicação concomitante (Secção 4.5).

Redução do controlo do ciclo

Com todos os COCs podem ocorrer hemorragias irregulares (microrragia ou hemorragia de disrupção), particularmente nos primeiros meses de utilização. Portanto, a avaliação de qualquer hemorragia irregular só terá significado após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.

Se persistirem as irregularidades menstruais ou ocorrerem após ciclos anteriores regulares, então deverão considerar-se causas não hormonais e serem tomadas medidas de diagnóstico adequadas de forma a excluir malignidade ou gravidez. Estas poderão incluir curetagem.

Em algumas mulheres, a hemorragia de privação poderá não ocorrer durante o intervalo sem toma de comprimidos. Se o COC tiver sido tomado de acordo com as orientações da Secção 4.2, é pouco provável que a mulher esteja grávida. No entanto, se o COC não tiver sido tomado de acordo com estas orientações antes da primeira

falta de hemorragia de privação ou se ocorrerem duas faltas de hemorragia de privação, dever-se-á despistar uma gravidez, antes de continuar com a utilização de COC.

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

Este medicamento contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações

Interações medicamentosas entre contraceptivos orais e outros medicamentos podem originar uma hemorragia de disrupção e/ou falha contraceptiva. As seguintes interações têm sido reportadas na literatura.

Metabolismo hepático: Podem ocorrer interações com substâncias que induzem as enzimas microsossomais o que pode resultar numa depuração aumentada de hormonas sexuais (por ex. fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, e possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseoflúvina e produtos contendo Erva de São João ou hipericão).

Também a protease VIH (por ex. ritonavir) e inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (por ex. nevirapina), e combinações dos dois, têm sido reportados como afetando potencialmente o metabolismo hepático.

Interferência com a circulação enterohepática: Alguns relatórios clínicos sugerem que a circulação enterohepática dos estrogénios pode diminuir quando certos agentes antibióticos são utilizados, o que pode reduzir as concentrações de etinilestradiol (por ex. penicilinas, tetraciclina).

As mulheres em tratamento com qualquer uma destas substâncias devem utilizar temporariamente um método de barreira em adição ao COC ou escolher outro método de contraceção. Com substâncias indutoras das enzimas microsossomais, o método de barreira deve ser utilizado durante o tratamento com o medicamento concomitante e nos 28 dias seguintes à sua descontinuação. As mulheres em tratamento com antibióticos (exceto rifampicina e griseoflúvina) devem utilizar o método barreira nos 7 dias seguintes à descontinuação do tratamento. Se o período de utilização do método barreira ultrapassar o fim dos comprimidos no blister de COC, o blister seguinte deve ser iniciado sem o habitual intervalo sem comprimidos.

Os contraceptivos orais podem afetar o metabolismo de outras substâncias. Deste modo, as concentrações no plasma e nos tecidos podem tanto ser aumentadas (por ex. ciclosporina) como diminuídas (por ex. lamotrigina).

Nota: A informação sobre prescrição de medicação concomitante deve ser avaliada para identificar possíveis interações.

Análises laboratoriais

A utilização de esteroides contraceptivos pode influenciar os resultados de certos testes laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos do fígado, tireoide, função supra-renal e renal, níveis plasmáticos das proteínas (de transporte), como por ex. globulinas de ligação aos corticosteroides, frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros de metabolismo dos hidratos de carbono e parâmetros de coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente mantêm-se dentro dos valores laboratoriais normais.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gynera não está indicado durante a gravidez. Se durante a utilização de Gynera, ocorrer uma gravidez deve imediatamente interromper a sua toma. No entanto, estudos epidemiológicos alargados não revelaram um risco aumentado de defeitos em crianças recém-nascidas cujas mães tomaram COCs antes da gravidez, nem efeitos teratogénicos quando os COCs foram tomados inadvertidamente durante o início da gravidez.

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

O aleitamento pode ser influenciado por COCs dado que estes podem reduzir a quantidade de leite produzido e alterar a sua composição. Deste modo, não deve ser geralmente recomendada a utilização de COCs durante a amamentação. Quantidades reduzidas de esteroides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos podem ser eliminadas no leite, mas não existem evidências de que estas quantidades possam afetar adversamente a saúde da criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis mais graves associados à utilização de COCs estão listados na Secção 4.4.

Outros efeitos indesejáveis que foram reportados em utilizadoras de COCs, mas para os quais a associação não foi confirmada ou refutada são:

Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis frequentes ($\geq 1/100$)	Efeitos indesejáveis pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$)	Efeitos indesejáveis raros ($< 1/1000$)
Afeções oculares			Intolerância às lentes de contacto
Vasculopatias			Tromboembolismo venoso, Tromboembolismo arterial
Doenças gastrointestinais	Náuseas, dor abdominal	Vómitos, diarreia	
Doenças do sistema			Hipersensibilidade

imunitário			
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso		Diminuição do peso
Doenças do metabolismo e da nutrição		Retenção de líquidos	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Enxaqueca	
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão de humor, alteração de humor	Diminuição da libido	Aumento da libido
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dor na mama, tensão mamária	Hipertrofia da mama	Corrimento vaginal, corrimento mamário
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Rash, urticária	Eritema nodoso, eritema multiforme

* Estão listados os termos MedDRA (versão 7.0) mais apropriados para descrever uma determinada reação adversa. Os sinónimos ou situações relacionadas não estão listados, mas devem também ser tomados em consideração.

Descrição de reações adversas seleccionadas

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do medicamento: 800 222 444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogénios exógenos pode induzir ou exacerbar sintomas de angioedema.

4.9 Sobredosagem

Não foram reportados efeitos nocivos de sobredosagem. Os sintomas que podem ocorrer neste caso são: náuseas, vômitos e, em mulheres jovens, hemorragias vaginais ligeiras. Não existem antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.2 - Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas sexuais, Estrogénios e Progestagénios.

Anticoncepcionais

Classificação ATC: G03AA10

O efeito contraceptivo de COCs é baseado na interação de vários fatores, dos quais os mais importantes são a inibição da ovulação e as alterações do muco cervical. Além da proteção contraceptiva, os COCs possuem bastantes propriedades positivas que, conjuntamente com as propriedades negativas (ver Advertências e precauções especiais de utilização e Efeitos indesejáveis), podem ser úteis na decisão de escolha do método contraceptivo. O ciclo é mais regular e a menstruação é geralmente menos dolorosa e a hemorragia menor. Esta última pode resultar numa diminuição da ocorrência de deficiência em ferro. Para além do referido, há evidências de um risco reduzido de cancro do endométrio e cancro do ovário. Ainda, com os COCs de elevada dosagem (0,05 mg etinilestradiol), demonstrou-se uma redução da incidência de quistos ováricos, doença pélvica inflamatória, doença benigna da mama e gravidez ectópica. Ainda não foi confirmado se o mesmo se aplica aos COCs de baixa dosagem.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Gestodeno

Absorção

O gestodeno é completa e rapidamente absorvido quando administrado por via oral. Concentrações séricas de pico de 4 ng/ml são atingidas cerca de 1 hora após ingestão única. A biodisponibilidade é cerca de 99%.

Distribuição

O gestodeno encontra-se ligado à albumina sérica e à Globulina de Ligação às Hormonas Sexuais (SHBG). Apenas 1 - 2% das concentrações séricas totais de substância estão presentes como esteroide livre, 50 - 70% estão especificamente ligadas à SHBG. O aumento da indução pelo etinilestradiol na SHBG influencia a proporção de gestodeno ligado às proteínas séricas, causando um aumento da fração ligada à SHBG e uma diminuição da fração ligada à albumina. O volume de distribuição aparente do gestodeno é 0,7 l/kg.

Metabolismo

O gestodeno é completamente metabolizado pelas vias conhecidas de metabolização de esteroides. A taxa de depuração sérica é de 0,8 ml/min/kg. A coadministração única com etinilestradiol não revelou interação direta.

Eliminação

Os níveis séricos de gestodeno diminuem em duas fases. A fase de eliminação final é caracterizada por uma semivida de cerca de 12 - 15 horas. O gestodeno não é eliminado sob formas inalteradas. Os metabolitos de gestodeno são eliminados a uma razão urinária/biliar de cerca de 6:4. A semivida de eliminação de metabolito é de cerca de 1 dia.

Situações de estado estacionário

A farmacocinética de gestodeno é influenciada pelos níveis de SHBG, que aumentam cerca de três vezes quando coadministrado com etinilestradiol. Após ingestão diária, os níveis séricos de substância aumentam cerca de quatro vezes atingindo situações de estado estacionário durante a segunda metade de um ciclo de tratamento.

Etinilestradiol

Absorção

O etinilestradiol administrado oralmente é rápida e completamente absorvido. Concentrações séricas de pico de cerca de 80 pg/ml são alcançadas dentro de 1 - 2 horas. Durante a absorção e a primeira passagem pelo fígado, o etinilestradiol é extensivamente metabolizado, resultando numa biodisponibilidade média oral de cerca de 45% com uma grande variação interindividual de cerca de 20 - 65%.

Distribuição

O etinilestradiol encontra-se fortemente, mas não especificamente, ligado à albumina sérica (aproximadamente 98%), e induz um aumento nas concentrações séricas de SHBG. Um volume de distribuição aparente foi determinado como sendo cerca de 2,8 - 8,6 l/kg.

Metabolismo

O etinilestradiol está sujeito a conjugação pré-sistémica na mucosa do intestino delgado e no fígado. O etinilestradiol é primeiro metabolizado por hidroxilação aromática, mas uma vasta variedade de metabolitos hidroxilados e metilados são formados, e estes estão presentes como metabolitos livres e como conjugados com glucoronidos e sulfato. A taxa de depuração foi determinada como sendo cerca de 2,3 - 7 ml/min/kg.

Eliminação

Os níveis séricos de etinilestradiol decrescem em duas fases de eliminação, caracterizadas por semividas de cerca de 1 hora e de cerca de 10 - 20 horas, respetivamente. Não há eliminação de substância inalterada, os metabolitos de etinilestradiol são eliminados numa razão urinária/biliar de 4:6. A semivida de eliminação de metabolito é de cerca de 1 dia.

Situações de estado estacionário

De acordo com a semivida variável da fase de eliminação sérica final e a ingestão diária, os níveis séricos de etinilestradiol em estado estacionário são atingidos após cerca de 1 semana.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelaram risco especial para os humanos baseando-se em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva. Porém, há que ter em conta que os esteroides

sexuais podem promover o crescimento de certos tumores e tecidos hormonodependentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Amido de milho
Povidona 25000
Edetato de cálcio e sódio
Estearato de magnésio
Sacarose
Povidona 700000
Macrogol 6000
Carbonato de cálcio
Talco
Cera montanglicol

6.2 Incompatibilidades

Nenhuma.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.
Conservar ao abrigo da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos de Gynera estão acondicionados em embalagem blister de película de PVC (cloreto de polivinilo) e folha de alumínio (com revestimento para selagem a quente).

Cada blister contém 21 comprimidos revestidos.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda.
Rua Quinta do Pinheiro, n.º 5
2794-003 Carnaxide

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

Nº de registo: 8689109 - 21 comprimidos, 0,03 mg + 0,075 mg, blister constituído por PVC/Alumínio

Nº de registo: 8689117 - (3 x 21) 63 comprimidos, 0,03 mg + 0,075 mg, blisters constituídos por PVC/Alumínio

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

Data da primeira autorização: 14 de outubro de 1988

Data da última renovação: 27 de junho de 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2018