

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Miranova 0,02 mg + 0,1 mg comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 0,02 mg de etinilestradiol e 0,1 mg de levonorgestrel.

Excipientes com efeito conhecido::

Lactose mono-hidratada - 35,19 mg

Sacarose - 19,374 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção.

4.2 Posologia e modo de administração

Como tomar Miranova

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 deve tomar-se 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 Miranova

- 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 nos primeiros 7 dias de toma de comprimidos.

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

A mulher deverá começar a tomar Miranova 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 Miranova 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 de Miranova. 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:

- 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.

- 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.

- 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 spotting 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 Miranova 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 spotting. A toma regular de Miranova 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 spotting com a utilização da segunda embalagem (tal como quando se atrasa um período menstrual).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Os contraceptivos orais combinados (COCs) não deverão ser utilizados na presença de qualquer das situações abaixo indicadas. Se uma destas situações surgir pela primeira vez durante a utilização de COC, esta deverá ser imediatamente interrompida.

- Presença ou antecedentes de acontecimentos trombóticos/tromboembólicos venosos ou arteriais (por ex. trombose venosa profunda, embolia pulmonar, enfarte do miocárdio) ou de um acidente vascular cerebral.

- Presença ou antecedentes de pródromos de uma trombose (por ex. acidente isquémico transitório, angina de peito).
- Antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
- Diabetes mellitus com envolvimento vascular.
- A presença de fatores de risco graves ou múltiplos de trombose venosa ou arterial pode também constituir uma contraindicação (ver “Advertências e precauções especiais de utilização”).
- Presença ou antecedentes de 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 malignidades 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 se verificar alguma das situações/fatores de risco abaixo mencionados, deverão ponderar-se os benefícios da utilização de COC em relação aos possíveis riscos. Cada caso deve ser considerado individualmente e ser discutido com a mulher antes de ela decidir sobre o início da utilização do contraceptivo. No caso de agravamento, exacerbação ou aparecimento pela primeira vez de alguma das seguintes situações ou fatores de risco, a mulher deverá contactar o seu médico. Este decidirá então se a utilização de COC deverá ser descontinuada.

- Perturbações circulatórias

Estudos epidemiológicos mostraram que a incidência de tromboembolismo venoso (TEV) em utilizadoras de contraceptivos orais de baixa dosagem de estrogénio (< 50 microgramas de etinilestradiol) oscila desde cerca de 20 até 40 casos por 100.000 mulheres/ano, mas esta estimativa de risco varia de acordo com o progestagénio. Esta estimativa compara-se com 5 a 10 casos por 100.000 mulheres/ano para não utilizadoras. A utilização de qualquer contraceptivo oral combinado acarreta um risco aumentado de TEV comparado com a não utilização.

O risco adicional de TEV é maior durante o primeiro ano em que uma mulher utiliza um contraceptivo oral combinado. Este risco aumentado é menor do que o risco de TEV associado à gravidez, o qual está estimado em 60 casos por 100.000 gravidezes. O TEV é fatal em 1-2% dos casos.

O risco (incidência) absoluto global de TEV para os contraceptivos orais combinados contendo levonorgestrel com 30 microgramas de etinilestradiol é de aproximadamente 20 casos por 100.000 mulheres/ano de utilização. Estudos epidemiológicos também associaram a utilização de COCs a um risco aumentado de enfarte de miocárdio, de acidente isquémico transitório e de acidente vascular cerebral.

Muito raramente, foi referida a ocorrência de trombose noutros vasos sanguíneos, por ex., nas veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais ou da retina, em utilizadoras de pílula contraceptiva. Não existe qualquer consenso sobre a associação destes acontecimentos com a utilização de contraceptivos hormonais.

Os sintomas de acontecimentos trombóticos/tromboembólicos venosos ou arteriais ou de um acidente vascular cerebral podem incluir:

- dor e/ou edema unilateral não habitual nas pernas;
- dor súbita e forte no peito, com ou sem irradiação para o braço esquerdo;
- dispneia súbita;
- tosse súbita;
- qualquer cefaleia não habitual, forte, prolongada;
- perda súbita, parcial ou total, da visão;
- diplopia;
- articulação deficiente das palavras ou afasia;
- vertigem;
- colapso com ou sem convulsão focal;
- fraqueza ou parestesia muito marcada que afeta subitamente um lado ou uma parte do corpo;
- perturbações motoras;
- abdómen “agudo”.

O risco de acontecimentos trombóticos/tromboembólicos venosos ou arteriais ou de um acidente vascular cerebral aumenta com:

- idade;
- tabagismo (com tabagismo acentuado e com o aumento da idade, especialmente em mulheres com mais de 35 anos de idade);
- antecedentes familiares positivos (isto é, tromboembolismo venoso ou arterial num irmão ou progenitor em idade relativamente jovem). Se se suspeitar duma predisposição hereditária, a mulher deverá recorrer a um especialista para a aconselhar antes de decidir sobre a utilização de qualquer COC;
- obesidade (índice da massa corporal superior a 30 kg/m²);
- dislipoproteinémia;
- hipertensão;
- enxaqueca;
- doença valvular cardíaca;
- fibrilhação auricular;
- imobilização prolongada, grande cirurgia, qualquer cirurgia dos membros inferiores ou traumatismo importante. Nestas situações é aconselhável descontinuar a utilização de COC (no caso de cirurgia eletiva pelo menos 4 semanas antes) e não recomeçar até 2 semanas depois de completa remobilização.

Não existe qualquer consenso acerca do possível papel das veias varicosas e da tromboflebite superficial no tromboembolismo venoso.

O risco aumentado de tromboembolismo no puerpério deve ser considerado (para informação sobre “Gravidez e aleitamento” ver secção 4.6).

Outras situações clínicas que têm sido associadas a acontecimentos circulatórios adversos incluem diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistémico, síndrome hemolítica urémica, doença inflamatória crónica do intestino (doença de Crohn ou colite ulcerosa) e anemia falciforme.

Um aumento da frequência ou da gravidade de enxaquecas durante a utilização de COCs (que pode ser um sinal prodrómico dum acontecimento vascular cerebral) pode ser uma razão para imediata descontinuação do COC.

Os fatores bioquímicos que podem ser indicativos de predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial incluem a resistência à Proteína C Ativada (APC), hiperhomocisteinémia, deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, anticorpos antifosfolipídicos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

- Tumores

Um risco aumentado de cancro do colo do útero em utilizadoras a longo prazo de COCs tem sido relatado em alguns estudos epidemiológicos, mas continua a ser controversa a extensão dos efeitos confundíveis de comportamento sexual e de outros fatores, tais como o vírus do papiloma humano (HPV).

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, hepatomegália ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres que estejam a tomar COCs.

- Outras situações

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

Embora tenham sido reportados aumentos ligeiros de pressão arterial em muitas mulheres a tomar COCs, aumentos clinicamente importantes são raros. Somente nestes casos raros uma descontinuação imediata da utilização de COC é justificada. Se, durante a utilização de um COC numa hipertensão pré-existente, os valores da pressão sanguínea constantemente elevados ou um aumento significativo da pressão arterial não responderem adequadamente a tratamento anti-hipertensivo, o COC deve ser retirado. Quando considerado apropriado, a utilização do COC poderá ser retomada desde que se atinjam os valores normais da pressão arterial com uma terapêutica antihipertensiva.

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 valores da função hepática voltem ao normal. A recorrência de icterícia colestática e/ou prurido relacionado com colestase que ocorreu 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. No entanto, mulheres diabéticas deverão ser cuidadosamente monitorizadas, particularmente na fase inicial da utilização de COC.

O agravamento de doença de Crohn e de colite ulcerosa tem sido relatado durante a 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 reinstaurar a utilização de Miranova, deverá ser feita uma história clínica completa (incluindo familiar) e excluir a hipótese de gravidez. Deverá ser medida a pressão arterial e ser feito um exame físico, com base nas contra-indicações (ver secção 4.3) e

advertências (ver secção 4.4). A mulher também deverá ser aconselhada a ler cuidadosamente o folheto informativo e seguir as instruções. A frequência e a natureza destes exames deverão ser baseadas nas normas práticas estabelecidas e adaptadas de forma individual à mulher.

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

Eficácia reduzida

A eficácia dos COCs pode estar reduzida no caso de comprimidos esquecidos, vómitos ou diarreia, ou medicação concomitante.

Redução do controlo do ciclo

Com todos os COCs podem ocorrer hemorragias irregulares (spotting 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 COCs e outros medicamentos podem comprometer a eficácia contraceptiva e/ou originar uma hemorragia de disrupção e/ou falha contraceptiva.

As mulheres em tratamento com qualquer uma destas substâncias devem utilizar temporariamente um método de barreira ou outro método de contraceção em adição ao COC.

Com substâncias indutoras das enzimas hepáticas, o método de barreira deve ser utilizado durante todo o tempo da terapêutica medicamentosa concomitante e nos 28 dias seguintes após a sua descontinuação.

As mulheres em tratamento com antibióticos (exceto rifampicina e griseoflúvina) devem utilizar um método barreira durante a utilização dos antibióticos e nos 7 dias após a sua descontinuação. Se a terapêutica medicamentosa ultrapassar o fim dos comprimidos no blister de COC, o blister seguinte deve ser iniciado sem o habitual intervalo sem comprimidos.

Metabolismo hepático: Podem ocorrer interações com substâncias que induzem as enzimas microsossomais hepáticas, resultando 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 aumentando potencialmente o metabolismo hepático.

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

A troleandomicina poderá aumentar o risco de colestase intra-hepática durante a coadministração com COCs.

Os contraceptivos orais podem afetar o metabolismo de outras substâncias. Concentrações plasmáticas aumentadas de ciclosporina foram relatadas com a administração concomitante de COs. Os COCs mostraram que induzem o metabolismo da lamotrigina, resultando em concentrações plasmáticas sub-terapêuticas de 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, tiroide, função suprarrenal 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 sanguínea e fibrinólise. As alterações geralmente mantêm-se dentro dos valores laboratoriais normais.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Miranova não está indicado durante a gravidez.

Se durante a utilização de Miranova 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 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 contracetivos e/ou dos seus metabolitos podem ser eliminadas no leite. Estas quantidades poderão afetar a criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

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
Doenças gastrointestinais	Náuseas, Dor abdominal	Vómitos, Diarreia	
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
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,	Diminuição da libido	Aumento da libido

	Alteração de humor		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dor na mama, tensão mamária	Intumescência mamária	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.

Os seguintes efeitos secundários graves têm sido relatados em utilizadoras de COCs, os quais são discutidos na secção 4.4:

- Perturbações tromboembólicas venosas;
- Perturbações tromboembólicas arteriais;
- Hipertensão;
- Tumores hepáticos;
- Doença de Crohn, colite ulcerosa, porfíria, lúpus eritematoso sistémico, herpes gestacional, coreia de Sydenham, síndrome hemolítica urémica, icterícia colestática.

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

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, vómitos 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, código ATC: G03FA11 e G03A

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

Levonorgestrel

Absorção

O levonorgestrel é rápida e completamente absorvido quando administrado por via oral. Concentrações séricas de pico de de 2,3 ng/ml são atingidas cerca de 1,3 horas após ingestão única. O levonorgestrel fica quase completamente biodisponível após administração oral.

Distribuição

O levonorgestrel encontra-se ligado à albumina sérica e à Globulina de Ligação às Hormonas Sexuais (SHBG). Apenas 1,1% das concentrações séricas totais de substância estão presentes como esteroide livre, aproximadamente 65% encontram-se ligados especificamente à SHBG e cerca 34% encontram-se ligados não especificamente à albumina. O aumento da indução pelo etinilestradiol na SHBG influencia a proporção de levonorgestrel 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 levonorgestrel é 129 l.

Metabolismo

O levonorgestrel é completamente metabolizado pelas vias conhecidas de metabolização de esteroides. A taxa de depuração sérica é aproximadamente 1,0 ml/min/kg.

Eliminação

Os níveis séricos de levonorgestrel decrescem em duas fases. A fase de eliminação final é caracterizada por uma semivida de aproximadamente 25 horas.

O levonorgestrel não é eliminado na forma inalterada. Os seus metabolitos são eliminados a uma razão urinária/biliar de cerca de 1:1. A semivida da eliminação de metabolito é de cerca de 1 dia.

Situações de estado estacionário

Após a administração diária, as concentrações séricas de levonorgestrel aumentam num fator de cerca de 3 vezes atingindo situações de estado estacionário durante a segunda metade de um ciclo de tratamento. A farmacocinética do levonorgestrel é influenciada pelos níveis séricos de SHBG, que estão 1,5 - 1,6 vezes aumentados quando coadministrado com etinilestradiol. No

estado estacionário, a taxa de depuração e o volume de distribuição estão ligeiramente reduzidos a 0,7 ml/min/kg e a cerca de 100 l, respetivamente.

Etinilestradiol

Absorção

O etinilestradiol administrado oralmente é rápida e completamente absorvido. Concentrações séricas de pico de cerca de 50 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 metabólica foi determinada como sendo 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 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

As concentrações séricas de etinilestradiol aumentam cerca de 2 vezes após administração oral diária de Miranova. 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 riscos especiais para os humanos, baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva. No entanto, 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
Amido de milho pré-gelificado
Povidona 25000
Estearato de magnésio
Sacarose
Povidona 700000
Macrogol 6000
Carbonato de cálcio
Talco
Glicerol 85%
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Dióxido de titânio (E171)
Cera montanglicol

6.2 Incompatibilidades

Nenhuma.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem primária:

Os comprimidos revestidos de Miranova estão acondicionados em embalagem blister constituídas por uma película de tereftalato de polietileno e uma folha de alumínio termo-colável.

Embalagem secundária:

Bolsa termo-colável de folha de alumínio revestida de polietileno.

Embalagens com 21 e 63 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 da Quinta do Pinheiro, n.º 5
2794-003 Carnaxide
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 3182284 - 21 comprimidos, 0,02 mg + 0,1 mg, blisters constituídos por uma película de tereftalato de polietileno e uma folha de alumínio termo-colável.

Nº de registo: 3182383 - (3 x 21) 63 comprimidos, 0,02 mg + 0,1 mg, blisters constituídos por uma película de tereftalato de polietileno e uma folha de alumínio termo-colável.

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

Data da primeira autorização: 15 de junho de 2000

Data da última renovação: 21 de outubro de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2018