

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

MICROGESTE 60 microgramas/15 microgramas comprimido revestido por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Gestodeno:..... 60 microgramas

Etinilestradiol:..... 15 microgramas

Por cada comprimido revestido por película amarelo pálido (comprimido ativo).

Excipiente com efeito conhecido: lactose

Os comprimidos revestidos por película brancos não têm substâncias ativas (placebo).

Excipiente com efeito conhecido: lactose

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

O comprimido ativo é amarelo pálido, redondo, com as faces convexas.

O comprimido placebo é branco, redondo e com as faces convexas.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção hormonal oral.

A decisão de prescrever Microgeste 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 Microgeste se compara a outros CHCs (ver secções 4.3 e 4.4).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

Tomar regularmente e sem esquecer, um comprimido por dia sempre à mesma hora, durante 28 dias consecutivos (um comprimido ativo amarelo pálido durante os primeiros 24 dias e um comprimido inativo branco durante os 4 dias seguintes) sem intervalo entre cada blister. A hemorragia de privação surge normalmente 2-3 dias após a toma do último comprimido ativo e pode não ter terminado quando se iniciar o blister seguinte.

##### Como iniciar Microgeste

- Ausência de contraceção hormonal no mês anterior:

Tomar o primeiro comprimido no primeiro dia da hemorragia menstrual.

- Mudança de outro contraceptivo oral combinado (COC):

A mulher deve iniciar Microgeste no dia seguinte à toma do último comprimido ativo do seu COC anterior.

- Mudança de um método hormonal só com progestagénio (minipílula, injetável, implante):

A mulher pode mudar da minipílula em qualquer dia, iniciando Microgeste no dia seguinte. No caso da remoção de um implante, Microgeste deve ser iniciado no dia da sua remoção ou, no caso de um injetável, no dia programado para a próxima injeção. Em todas estas situações, a mulher deve ser aconselhada a utilizar um método contraceptivo não hormonal adicional durante os primeiros 7 dias de toma dos comprimidos.

- Após um aborto ocorrido no primeiro trimestre:

A mulher pode iniciar de imediato a toma de Microgeste, não sendo necessárias medidas contraceptivas adicionais.

- Após um parto ou aborto no segundo trimestre:

Dado que o período de pós-parto imediato está associado a um risco aumentado de tromboembolismo, a toma de COCs não deve ser iniciada antes do 21º ao 28º dia após o parto ou aborto no segundo trimestre. A mulher deve ser aconselhada a utilizar um método contraceptivo não hormonal adicional nos primeiros 7 dias de toma dos comprimidos. No entanto, se a mulher já teve relações sexuais, deve excluir-se a existência de gravidez antes de iniciar a utilização de COC ou então aguardar o reinício do ciclo menstrual.

- Relativamente ao aleitamento materno, ver a secção 4.6.

Esquecimento de um ou mais comprimidos

A eficácia contraceptiva pode diminuir em caso de esquecimento da toma dos comprimidos amarelos pálidos, principalmente se ocorrer com os primeiros comprimidos do blister.

Se a mulher verificou que não tomou o comprimido amarelo claro decorridas até 12 horas após a hora de toma habitual, deve tomar imediatamente o comprimido esquecido e prosseguir a toma normalmente, ingerindo o comprimido seguinte à hora habitual.

Se a mulher verificou que não tomou um comprimido amarelo pálido por um período superior a 12 horas após o horário habitual, a proteção contraceptiva deixa de estar assegurada. O último comprimido esquecido deverá ser tomado imediatamente, mesmo que tal implique a toma de dois comprimidos no mesmo dia, e a terapêutica contraceptiva oral deverá ser continuada até ao final do blister, usando em simultâneo um método contraceptivo não hormonal (preservativo, espermicida, etc.) nos 7 dias seguintes. Se os 7 dias durante os quais é necessário utilizar um método contraceptivo adicional ultrapassarem o dia da toma do último comprimido ativo do blister que está a ser utilizado, o próximo blister deve ser iniciado no dia seguinte à toma do último comprimido ativo do blister que está a ser utilizado e todos os comprimidos inativos devem ser eliminados. É pouco provável que a mulher não tenha uma hemorragia de privação até ao intervalo de comprimidos inativos do segundo blister, mas pode surgir

microrragia ou hemorragia de disrupção. Se após a toma do segundo blister não ocorrer uma hemorragia de privação, deve ser excluída a possibilidade de gravidez antes de ser reiniciado o blister seguinte.

Erros na toma de um ou mais comprimidos brancos não têm consequência, desde que o intervalo entre o último comprimido amarelo pálido do blister que está a ser utilizado e o primeiro comprimido amarelo pálido do blister seguinte não exceda quatro dias.

No caso de perturbações gastrointestinais:

O início de perturbações gastrointestinais nas 4 horas após a toma do comprimido, tais como vômitos ou diarreia intensa, pode causar uma ineficácia transitória do método por redução da absorção hormonal do COC e, perante tais situações, devem adotar-se as medidas referidas em caso de esquecimento da toma de um comprimido num período inferior a 12 horas. O comprimido adicional deve ser tomado de um outro blister. Se tais situações persistirem por vários dias, deve ser então utilizado um método contraceptivo não-hormonal adicional (preservativo, espermicida, etc.) até ao início do blister seguinte.

População pediátrica

Os dados disponíveis para uso em adolescentes abaixo dos 18 anos são limitados.

Idosas

Microgeste não é indicado para depois da menopausa.

Doentes com compromisso hepático

Microgeste está contraindicado em mulheres com doenças hepáticas graves. Ver também a secção "Contraindicações".

Doentes com compromisso renal

Microgeste não foi especificamente estudado em doentes com disfunção renal.

Modo de administração

Via oral.

#### 4.3 Contraindicações

Os contraceptivos hormonais combinados (CHCs) não deverão ser utilizados nas seguintes situações.

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;

Doença arterial coronária;

Valvulopatia;

Perturbações rítmicas trombogénicas;

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

Diagnóstico ou suspeita de carcinoma de mama;

Carcinoma do endométrio ou diagnóstico ou suspeita de outra neoplasia estrogénio-dependente;

Adenomas ou carcinoma hepáticos ou doença hepática ativa, cujas provas de função hepática não tenham retomado os valores normais;

Hemorragia genital não diagnosticada.

Microgeste está contraindicado para utilização concomitante com medicamentos que contenham ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir ou medicamentos que contenham glecaprevir/pibrentasvir (ver secções 4.4 e 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Advertências

Se alguma das patologias ou fatores de risco abaixo mencionados estiver presente, a adequabilidade de Microgeste 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 Microgeste 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 Microgeste, 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 Microgeste, 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

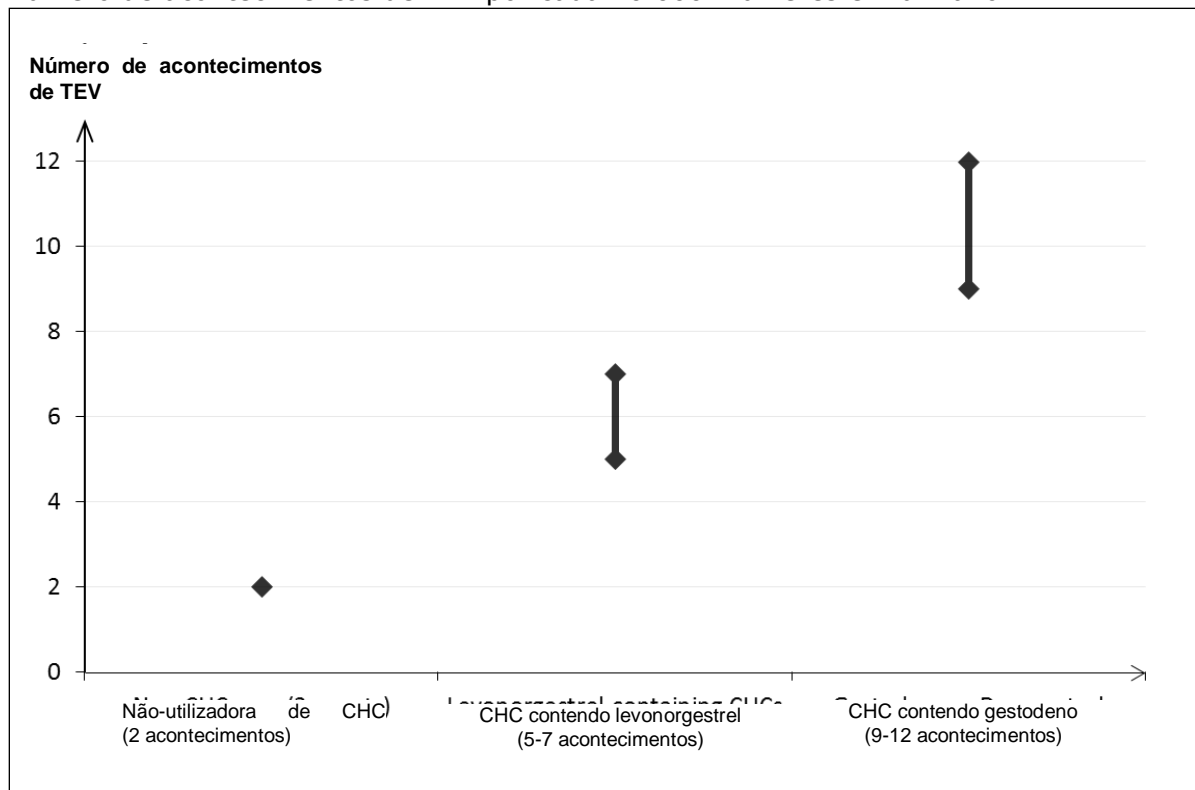
mulher, o risco poderá ser bastante mais elevado, dependendo dos seus fatores de risco subjacentes (ver abaixo).

Estima-se<sup>1</sup> 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 6<sup>2</sup> 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

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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

aumentar substancialmente em uma mulher com fatores de risco adicionais, particularmente se existirem múltiplos fatores de risco (ver tabela).

Microgeste 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 <sup>2</sup> )	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	Nestas situações, é aconselhável descontinuar a utilização de pílula (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos, quatro semanas antes) e não retomar até duas semanas após completa remobilização. Deverá ser utilizado outro método de contraceção para evitar uma gravidez não intencional. O tratamento antitrombótico deverá ser considerado se Microgeste não tiver sido descontinuado antecipadamente.
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	
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). Microgeste 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 <sup>2</sup> )	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 prodromico 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;
- sudorese, náuseas, vômitos ou tonturas;
- fraqueza extrema, ansiedade ou falta de ar;
- batimentos cardíacos rápidos ou irregulares.

### CANCROS GINECOLÓGICOS

Uma meta-análise de resultados de 54 estudos internacionais demonstrou um aumento ligeiro do risco de diagnóstico de cancro da mama nas utilizadoras de contraceptivos orais. Este risco aumentado não parece depender da duração da utilização. A influência de fatores de risco tais como nuliparidade ou antecedentes familiares de cancro da mama não está estabelecida.

Este risco aumentado é transitório e desaparece 10 anos após a descontinuação do contraceptivo oral.

É possível que uma monitorização clínica mais regular das mulheres que tomam contraceptivos orais, ao aumentar a probabilidade de diagnóstico precoce, pode desempenhar um papel importante no maior número de cancros da mama diagnosticados.



Dado que o cancro da mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número de diagnósticos de cancro da mama em utilizadoras atuais ou recentes de COCs é pequeno em relação ao risco de cancro da mama durante a sua vida. Os cancros da mama diagnosticados em utilizadoras de contraceptivos orais tendem a ser menos avançados clinicamente do que os cancros diagnosticados nas não utilizadoras.

Em alguns estudos epidemiológicos, foi notificado um risco aumentado de cancro cervical em utilizadoras a longo termo de COCs. No entanto, continua a existir controvérsia sobre até que ponto estes resultados podem ser atribuídos a fatores relacionados com o comportamento sexual ou outros fatores, como o Vírus do Papiloma Humano (VPH).

Os resultados publicados não comprometem a utilização de contraceptivos orais, já que os benefícios parecem superar os potenciais riscos.

Por outro lado, a contraceção oral diminui o risco de cancro do ovário e do endométrio.

#### NEOPLASIA HEPÁTICA / DOENÇA DE FÍGADO

Foram notificados casos raros de tumores hepáticos benignos (por ex., hiperplasia nodular focal, adenomas hepáticos) e casos muito raros de tumores hepáticos malignos em utilizadoras de COCs. Em casos isolados, estes tumores constituíram risco de vida para os doentes por hemorragia intra-abdominal.

Foi notificada a ocorrência ou a deterioração de colestase com a gravidez e com a utilização de COCs, mas não é conclusiva a evidência de uma associação com a utilização de COCs.

Foram notificadas afeções hepáticas e hepatobiliares com a utilização de COCs. As perturbações agudas ou crónicas da função hepática podem requerer a descontinuação do COC até que os marcadores da função hepática regressem ao normal.

#### CEFALEIA

O início ou exacerbação de enxaquecas ou o surgimento de cefaleia com um novo padrão que é recorrente, persistente ou intenso obriga a descontinuação de COCs e avaliação da causa.

#### HIPERTENSÃO

Foram notificados casos de aumento na tensão arterial em mulheres que tomam COCs, embora com pouca frequência.

Em mulheres com hipertensão, com antecedentes de hipertensão ou com doenças relacionadas com a hipertensão (incluindo certas doenças renais), pode ser preferível utilizar outro método de contraceção. Se os COCs forem utilizados em tais casos, recomenda-se uma cuidadosa monitorização e, se ocorrer um aumento significativo da tensão arterial, os COCs deverão ser descontinuados.

#### OUTRAS

- Deve-se ter precaução nas mulheres com:

Doenças metabólicas, tais como diabetes não complicada; Hiperlipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia). As mulheres que estiverem a ser tratadas para as hiperlipidemias deverão ser cuidadosamente seguidas se escolherem utilizar COCs. Pode ocorrer hipertrigliceridemia persistente numa pequena proporção de utilizadoras de COC.

- Em doentes com triglicéridos elevados, as preparações contendo estrogénios poderão estar associadas a aumentos raros, mas elevados, de triglicéridos plasmáticos que podem originar pancreatite.

- Obesidade (índice de massa corporal =  $\text{Peso/Altura}^2 \geq 30$ ).

- Tumores benignos da mama e distrofia uterina (hiperplasia, fibroma).

- Hiperprolactinemia com ou sem galactorreia.

- Deve ser assegurada uma vigilância cuidadosa em presença de situações clínicas que tenham ocorrido ou se tenham agravado durante a gravidez ou utilização de COC, respetivamente em doentes com história atual ou antecedentes de: epilepsia, enxaqueca, otosclerose, asma, antecedentes familiares de doença vascular, varizes, herpes gestacional, litíase biliar, lúpus eritematoso sistémico, disfunção cardíaca, renal ou hepática, depressão, hipertensão, coreia, síndrome urémica hemolítica.

- Os estrogénios exógenos poderão induzir ou exacerbar sintomas de angioedema, particularmente em mulheres com angioedema hereditário.

- Nos ensaios clínicos foi observada amenorreia, não associada a gravidez, em 7% dos ciclos (tendo ocorrido em 24% das mulheres na totalidade de duração dos ensaios clínicos) e 3,6% das mulheres tiveram ciclos consecutivos de amenorreia. Nos ensaios clínicos, apenas 1% das mulheres descontinuaram o tratamento devido à amenorreia.

Quando o Microgeste é tomado de acordo com as recomendações, a ocorrência de um ciclo com amenorreia não é motivo para descontinuar a toma e fazer um teste de gravidez. Se o Microgeste não for tomado de acordo com as recomendações ou se a amenorreia ocorre após um longo período de hemorragia menstrual regular, deve excluir-se uma gravidez.

Algumas mulheres podem apresentar amenorreia pós-terapêutica (possivelmente com anovulação) ou oligomenorreia, especialmente se for uma situação pré-existente. Geralmente, resolvem de modo espontâneo. Se se prolongarem, deverão ser efetuados exames complementares de diagnóstico para averiguar a possibilidade de alterações na hipófise antes de ser feita qualquer prescrição adicional.

Tal como com todos os COCs, pode ocorrer hemorragia irregular (microrragia ou hemorragia de interrupção), especialmente durante os primeiros meses de utilização. Assim, a avaliação de qualquer hemorragia irregular apenas tem significado após um período de adaptação de cerca de três ciclos.

Caso as hemorragias irregulares persistam ou ocorram após ciclos previamente regulares, é necessário considerar causas não hormonais, sendo indicada a utilização de medidas de diagnóstico adequadas para excluir uma neoplasia maligna ou gravidez. Medidas de diagnóstico adicionais poderão incluir curetagem.

- Foram notificados casos de depressão durante a utilização de COC. As mulheres com antecedentes de depressão que utilizem COCs deverão ser observadas cuidadosamente.

- 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.

- Se surgiu melasma/cloasma durante a gravidez ou com a utilização prévia de COC, deve ser evitada a exposição à luz solar para minimizar a exacerbação desta situação.

- A diarreia e/ou vómitos podem reduzir a absorção hormonal do COC (ver Secção 4.2).

- Devido à presença de lactose, a utilização deste medicamento não é recomendada em mulheres com intolerância à lactose.

- ALT elevadas

Durante os ensaios clínicos com doentes tratados com infeções pelo vírus da hepatite C (VHC) com medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, ocorreram com maior frequência elevações das transaminases (ALT) superiores a 5 vezes o limite superior do normal (LSN), em mulheres que usam medicamentos contendo etinilestradiol como contraceptivos hormonais combinados (CHCs). Adicionalmente, também em doentes tratados com glecaprevir/pibrentasvir, foi observada elevação das ALT em mulheres que usam medicamentos contendo etinilestradiol como contraceptivos hormonais combinados (CHCs) (ver secção 4.3 e 4.5).

Exame/consulta médica

Antes da iniciação ou reinstituição de Microgeste, deverão ser considerados os antecedentes médicos completos (incluindo antecedentes familiares) e deve excluir-se uma gravidez. A tensão arterial deverá ser medida e realizado um exame físico, orientado pelas contra-indicações (ver secção 4.3) e advertências (ver secção 4.4). É importante chamar a atenção da mulher para a informação sobre trombose venosa e arterial, incluindo o risco de Microgeste 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 as instruções. A frequência e a natureza destes exames deverão ser baseadas em orientações práticas estabelecidas e serem adaptados a cada mulher.

As mulheres deverão ser aconselhadas que os contraceptivos hormonais não protegem contra infeções pelo VIH (SIDA) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

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

Nota: A informação sobre prescrição de medicação concomitante deve ser consultada para identificar o potencial de interações.

As interações entre o etinilestradiol ou gestodeno e outras substâncias podem levar à diminuição ou aumento das concentrações plasmáticas e no tecido de etinilestradiol ou gestodeno.

A diminuição das concentrações séricas do etinilestradiol pode originar uma incidência aumentada de hemorragias de disrupção e irregularidades menstruais e pode possivelmente reduzir a eficácia do COC.

A indução enzimática pode ser observada após poucos dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada dentro de poucas semanas. Após a cessação da terapêutica, a indução enzimática pode permanecer cerca de 4 semanas.

Utilização concomitante não recomendada:

\*Agentes indutores de enzimas, tais como: anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamazepina, topiramato); rifabutina; rifampicina; griseofulvina e possivelmente a erva de São João. Redução da eficácia da contraceção devido ao aumento do metabolismo hepático durante o tratamento e durante um ciclo após a descontinuação do tratamento. Deve ser dada preferência a um método contraceptivo não hormonal.

Quando co-administrado com COCs, diversos inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos do VIH/VHC podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénio ou progestina. Em alguns casos estas alterações podem ser clinicamente relevantes. Para recomendações específicas, por favor consultar os RCM correspondentes aos inibidores de protease ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos do VIH/VHC.

Inibidores de CYP3A4 fortes a moderados como antifúngicos azo (por ex. itraconazol, voriconazol, fluconazol), macrólidos (por ex. claritromicina, eritromicina), verapamilo, diltiazem e sumo de toranja podem aumentar as concentrações plasmáticas de estrogénio ou progestina ou ambos.

\*Doses de Etoricoxib de 60 a 120 mg/dia têm mostrado que aumentam as concentrações de etinilestradiol 1,4 a 1,6 vezes, respetivamente, quando tomado concomitantemente com um contraceptivo hormonal combinado contendo 0,035 mg de etinilestradiol.

A relevância clínica de potenciais interações com inibidores de enzimas permanece desconhecida.

\*Modafinil: risco de uma eficácia contraceptiva diminuída durante o tratamento e durante um ciclo após a descontinuação do tratamento.

\*Flunarizina: risco de galactorreia devido a sensibilidade aumentada do tecido mamário à prolactina por ação da flunarizina.

\*Troleandomicina pode aumentar o risco de colestase intra-hepática durante a coadministração de COCs.

Efeitos do Microgeste em outros medicamentos

Os contraceptivos orais podem afetar o metabolismo de outros produtos. As concentrações de plasma e no tecido podem aumentar (por ex. ciclosporina) ou diminuir (por ex. lamotrigina).

Os dados clínicos sugerem que o etinilestradiol inibe a depuração dos substratos da CYP1A2 que levam a um aumento fraco (por ex. teofilina) ou moderado (por ex. tizanidina) da sua concentração plasmática.

#### Interações Farmacodinâmicas

A utilização concomitante com medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, com ou sem ribavirina, ou glecaprevir/pibrentasvir pode aumentar o risco de elevações de ALT. (Ver secções 4.3 e 4.4).

Portanto, as utilizadoras de Microgeste devem mudar para um método de contraceção alternativo (por exemplo, métodos contraceptivos apenas com progestagénios ou métodos não hormonais) antes de iniciar a terapêutica com este regime de combinação de medicamentos. Microgeste pode ser reiniciado 2 semanas após a conclusão do tratamento com este regime combinado de medicamentos.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez:

Este medicamento não está indicado durante a gravidez.

Na prática clínica, até à data, e contrariamente ao dietilestilbestrol, os resultados de numerosos estudos epidemiológicos tornaram possível descontar o risco de malformações com a administração de estrogénios isoladamente ou em associação durante o início da gravidez.

Por outro lado, os riscos relativos à diferenciação sexual no feto (particularmente no sexo feminino) que foram descritos com progestagénios antigos altamente androgenomiméticos não podem ser extrapolados aos progestagénios mais recentes (tais como o utilizado neste medicamento), os quais são marcadamente menos ou nada androgenomiméticos.

Por consequência, o diagnóstico de gravidez numa mulher a tomar uma associação estrogénio-progestagénio não justifica um aborto.

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

##### Amamentação:

Não se recomenda a utilização deste medicamento em mulheres a amamentar, uma vez que os estrogénios-progestagénios podem ser detetados no leite materno.

Durante o aleitamento, deve ser proposto um diferente método de contraceção.

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

Não relavante.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis em utilizadoras de COCs:

Relativamente aos efeitos adversos graves em utilizadoras de COC, ver secção 4.4.

A ocorrência de amenorreia foi notificada em 15% das mulheres durante o ensaio clínico, ver secção 4.4.

Alguns dos acontecimentos adversos notificados com maior frequência (superior a 10%) durante os estudos de fase III e de vigilância pós-comercialização em mulheres a utilizar Microgeste são cefaleia, incluindo enxaquecas, hemorragia de disrupção/microrragia.

Outros acontecimentos adversos foram notificados em mulheres a tomar COC:

	Frequentes ≥ 1% e < 10%	Pouco frequentes ≥ 0,1% e < 1%	Raros ≥ 0,01% e < 0,1%	Muito raros < 0,01%
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)				Carcinoma hepatocelular e tumores hepáticos benignos (por ex., hiperplasia nodular focal, adenoma hepático)
Infeções e infestações	Vaginite, incluindo candidíase			
Doenças do sistema imunitário			Reações anafiláticas/anafilactóides, incluindo casos muito raros de urticária, angioedema e reações graves com sintomas respiratórios e circulatórios	Exacerbação de lúpus eritematoso sistémico
Doenças do metabolismo e da nutrição		Alterações do apetite (aumento ou diminuição)	Intolerância à glucose	Exacerbação da porfíria
Perturbações do foro psiquiátrico	Alterações de humor, incluindo depressão, alterações na libido			

Doenças do sistema nervoso	Nervosismo, tonturas			Exacerbação da coreia
Afeções oculares			Intolerância às lentes de contacto	Neurite ótica, trombose vascular retinal
Vasculopatias			Tromboembolismo venoso, Tromboembolismo arterial	
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos dor abdominal	Cãibras abdominais, enfartamento		Pancreatite
Afeções hepatobiliares			Icterícia colestática	Litíase biliar e colestase <sup>1</sup> Afeções hepáticas e hepatobiliares (por ex., hepatite, função hepática anormal)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Acne	Erupção cutânea, cloasma (melasma), que pode persistir, hirsutismo, alopecia	Eritema nodoso	Eritema multiforme
Doenças renais e urinárias				Síndrome urémica hemolítica
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dor mamária, sensibilidade mamária, aumento mamário, secreção, dismenorria, alterações no fluxo menstrual, alteração no ectrópio cervical e secreção			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Retenção de fluidos/edema			
Exames complementares de diagnóstico	Alterações no peso (aumento ou diminuição)	Aumento da tensão arterial, alterações nos		

		níveis de lípidos séricos, incluindo hipertrigliceridemia		
--	--	---	--	--

1 Os COCs podem agravar a litíase biliar e a colestase existentes

Descrição de reações adversas selecionadas

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

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: 800222444 (gratuita)

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

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem com contraceptivo oral em adultos e crianças podem incluir náuseas, vómitos, sensibilidade mamária, tonturas, dor abdominal, sonolência/fadiga; pode ocorrer hemorragia de privação em mulheres. Hemorragia de privação pode ocorrer em raparigas antes da menarca, se tomarem o medicamento acidentalmente. Não existem antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

#### PROGESTAGÉNIOS E ESTROGÉNIOS EM ASSOCIAÇÃO FIXA

Código ATC: G03AA10 (sistema geniturinário e hormonas sexuais).

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

Associação estrogénio-progestagénio monofásica.

Índice de Pearl não corrigido: 0,24 (21.521 ciclos).

A eficácia contraceptiva do Microgeste deve-se a três mecanismos de ação complementares:

- A ovulação é inibida ao nível do eixo hipotálamo-hipofisário,
- As secreções cervicais tornam-se impermeáveis à migração dos espermatozoides,



- O endométrio torna-se impróprio para a nidadação.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Etinilestradiol:

#### Absorção

O etinilestradiol é rápida e completamente absorvido após ingestão oral. Após a administração de 15 µg, atinge-se um pico de concentração plasmática de 30 pg/ml em 1-1,5 horas. O etinilestradiol sofre um extenso efeito de primeira passagem, que apresenta uma grande variabilidade interindividual. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 45%.

#### Distribuição

O etinilestradiol tem um volume de distribuição aparente de 15 l/kg e a sua ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 98%. O etinilestradiol induz a síntese hepática das globulinas de ligação às hormonas sexuais (SHBG) e das globulinas de ligação aos corticoides (CBG). Durante o tratamento com 15 µg de etinilestradiol, a concentração plasmática das SHBG aumenta de 86 para cerca de 200 nmol/l.

#### Biotransformação

O etinilestradiol é completamente metabolizado (depuração metabólica plasmática de aproximadamente 10 ml/min/kg). Os metabolitos formados são eliminados na urina (40%) e fezes (60%).

In vitro, o etinilestradiol é um inibidor reversível da CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2 assim como um inibidor com base no mecanismo da CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2

#### Eliminação

A semivida de eliminação do etinilestradiol é de aproximadamente 15 horas. O etinilestradiol não é eliminado na forma inalterada em extensão significativa. Os metabolitos do etinilestradiol são eliminados na urina e na bÍlis na proporção de 4:6.

#### Estado estacionário

O estado estacionário é atingido durante a segunda metade do ciclo de tratamento e os níveis séricos acumulam-se através de um fator de cerca de 1,4 a 2,1.

### Gestodeno:

#### Absorção

Após administração oral, o gestodeno é rápida e completamente absorvido. A biodisponibilidade absoluta é cerca de 100%. Após a toma oral de uma dose única de 60 µg de gestodeno, o pico de concentrações plasmáticas de 2 ng/ml é atingido em cerca de 60 minutos. As concentrações plasmáticas estão essencialmente dependentes das concentrações das SHBG.

#### Distribuição

O gestodeno tem um volume de distribuição aparente de 1,4 l/kg após uma dose única de 60 µg. Liga-se 30% à albumina do plasma e 50-70% às SHBG.

#### Biotransformação

O gestodeno é extensamente metabolizado pela via metabólica dos esteroides. A depuração metabólica é de cerca de 0,8 ml/min/kg após uma toma única de 60 µg. Os metabolitos não ativos são eliminados na urina (60%) e nas fezes (40%).

### Eliminação

A semivida de eliminação aparente do gestodeno é cerca de 13 horas. A semivida é prolongada para 20 horas depois da administração simultânea com etinilestradiol.

### Estado estacionário

Após doses múltiplas simultâneas com o etinilestradiol, a concentração plasmática aumenta aproximadamente num fator de 2-4.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram efetuados estudos toxicológicos com cada um dos componentes individualmente e com a associação.

Os estudos de toxicidade aguda em animais não revelaram risco de sintomas agudos provocados por sobredosagem acidental.

Estudos gerais de segurança com administração repetida não revelaram quaisquer efeitos sugestivos de riscos inesperados no ser humano.

Estudos de carcinogenicidade de dose repetida e a longo prazo não demonstraram qualquer potencial carcinogéneo; no entanto, é importante ter em consideração que os esteroides sexuais podem promover o desenvolvimento de certos tecidos em tumores hormono-dependentes.

Estudos de teratogenicidade não apontaram qualquer risco particular quando as associações estrogénio-progestagénio são usadas corretamente; contudo é essencial suspender imediatamente o tratamento se for tomado por engano no início da gravidez.

Os estudos de mutagenicidade não revelaram qualquer potencial mutagénico para o etinilestradiol ou para o gestodeno.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Comprimido amarelo claro (ativo):

lactose mono-hidratada,  
celulose microcristalina,  
estearato de magnésio,  
polacrilina potássica,  
amarelo OPADRY YS-1-6386-G [hipromelose, dióxido de titânio (E171),  
óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172)],  
macrogol 1450,  
cera E (cera montanglicol).

Comprimido branco (placebo):

lactose mono-hidratada,  
celulose microcristalina,  
estearato de magnésio,  
polacrilina potássica,

branco OPADRY Y-5-18024-A [hipromelose, hidroxipropilcelulose, dióxido de titânio (E171), macrogol 400],  
macrogol 1500,  
cera E (cera montanglicol).

#### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

#### 6.3 Prazo de validade

34 meses.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não existem quaisquer precauções especiais de conservação.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters (PVC/Alumínio) com 24 comprimidos amarelos pálidos e 4 comprimidos brancos

Os tamanhos de embalagem são de 1x28, 3x28 e 6x28. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo n.º 3245388 – 1x28 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/alumínio

Registo n.º 3245487 – 3x28 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/alumínio

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

Data da primeira autorização: 11 de julho de 2000

Data da última renovação: 16 de julho de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2021