

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Valette, 2 mg + 0,030 mg, comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 0,030 mg de etinilestradiol e 2 mg de dienogest.

Excipientes com efeito conhecido: lactose 27 mg
glucose 1,65 mg
sacarose 23,69 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

Branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção oral.

Tratamento da acne moderada após falha de terapias tópicas adequadas ou tratamento com antibióticos orais em mulheres que optam por usar um contraceptivo oral.

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

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração

Via oral.

Posologia

Como tomar Valette

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

A melhoria aparente da acne geralmente demora pelo menos três meses e foram notificadas melhorias adicionais após seis meses de tratamento. As mulheres devem ser avaliadas 3-6 meses após o início do tratamento e depois periodicamente para avaliar a necessidade de continuação do tratamento.

Como iniciar Valette

- Sem toma prévia de contraceptivos hormonais (durante o último mês)

A toma dos comprimidos deverá ser iniciada no 1.º dia do ciclo menstrual normal da mulher (isto é, no primeiro dia da hemorragia menstrual).

- Mudança de um outro contraceptivo oral combinado (COC)

A mulher deve começar a tomar Valette de preferência no dia após o último comprimido que contém hormonas do seu COC anterior, mas o mais tardar no dia a seguir ao habitual intervalo sem comprimidos ou com comprimidos sem hormonas do seu COC anterior.

- Mudança de um anel vaginal ou de um sistema transdérmico

A mulher deve iniciar a utilização de Valette de preferência no dia da remoção do último anel ou adesivo de uma embalagem do ciclo, mas o mais tardar quando a aplicação seguinte deveria ser aplicada.

- Mudança de um contraceptivo só com progestagénio (pílula apenas com progestagénio, injeção, implante) ou de um Dispositivo de Libertação Intrauterino (DLIU) de progestagénio

A mulher pode iniciar a toma de Valette em qualquer dia quando está a mudar de uma pílula apenas com progestagénio (mudar de um implante ou DLIU no dia da remoção, ou ainda no caso dum injetável quando deveria ser administrada a próxima injeção), mas deverá, em todos estes casos, ser aconselhada a utilizar adicionalmente um método de barreira para os primeiros 7 dias de toma de comprimidos.

- Após aborto no primeiro trimestre

A mulher poderá começar imediatamente. Neste caso, não há necessidade de medidas contraceptivas adicionais.

- Após o parto ou aborto no segundo trimestre

Recomenda-se a toma de Valette entre o 21º e o 28º dia após o parto ou aborto ocorrido no segundo trimestre de gravidez. Se iniciar a pílula mais tarde, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar um método adicional de barreira durante os primeiros 7 dias em que toma os comprimidos. No entanto, se já tiver ocorrido uma relação sexual, deverá excluir-se a hipótese de gravidez antes de iniciar a toma de COC ou então aguardar a sua primeira hemorragia menstrual.

Para mulheres a amamentar, ver secção 4.6.

O que fazer quando houver esquecimento de comprimidos

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

Se o atraso na toma do comprimido for superior a 12 horas poderá haver redução na eficácia contraceptiva. Neste caso devem considerar-se as duas regras básicas seguintes:

1 - A toma dos comprimidos não deve ser interrompida por um período superior a 7 dias.

2 - Para que haja um adequado bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-ovário é necessário que a toma dos comprimidos seja contínua durante pelo menos 7 dias.

Assim, deve ser dado o seguinte aconselhamento de prática diária:

- 1.ª semana

O último comprimido esquecido deve ser tomado logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique ingerir 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 ser considerada a possibilidade de uma gravidez. Quanto maior for o n.º de comprimidos esquecidos e quanto mais próximo se estiver do final do blister, maior é o risco de uma gravidez.

- 2.ª semana

O último comprimido esquecido deve ser tomado logo que a mulher 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 é necessário tomar outras medidas contraceptivas. No entanto, se foi esquecido mais do que 1 comprimido, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar precauções adicionais durante 7 dias.

- 3.ª 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, este risco pode ainda ser prevenido, ajustando o esquema posológico. Assim não há necessidade de utilizar qualquer outro método contraceptivo se for seguida uma das duas alternativas abaixo indicadas, desde que todos os comprimidos tenham sido tomados corretamente durante os 7 dias que precederam o comprimido esquecido. Se não for este o caso, a mulher deverá seguir a primeira das duas alternativas e utilizar concomitantemente um outro método contraceptivo durante os 7 dias seguintes.

1. A mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que se lembrar, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os outros comprimidos serão tomados à hora habitual. A embalagem seguinte deverá ser iniciada imediatamente após a toma do último comprimido da embalagem atual, isto é, sem intervalo entre as duas. É pouco provável a ocorrência de uma hemorragia de privação até ao final da segunda embalagem, mas pode surgir microrragia ou hemorragia de disrupção nos dias em que toma comprimidos.

2. A mulher também poderá ser aconselhada a suspender a toma dos comprimidos da embalagem atual. Neste caso deverá fazer um intervalo sem comprimidos até 7 dias, incluindo os dias em que se esqueceu de tomar os comprimidos e iniciar uma nova embalagem.

A possibilidade de gravidez deverá ser considerada caso a mulher tenha esquecido comprimidos e, subsequentemente, não ocorrer hemorragia de privação no primeiro intervalo sem comprimidos.

Aconselhamento em caso de perturbações gastrointestinais

No caso de perturbações gastrointestinais graves, a absorção poderá não ser completa, devendo-se tomar medidas contraceptivas adicionais. Se ocorrer vômitos dentro de 3-4 horas após a toma do comprimido, deverá ser tomado um novo comprimido assim que possível. Se tiverem decorrido mais de 12 horas, é aplicável o aconselhamento relativo ao esquecimento de comprimidos descrito na Secção 4.2 "O que fazer quando houver esquecimento dos comprimidos". Se a mulher não quiser alterar o seu esquema posológico habitual, terá que tomar o(s) comprimido(s) adicional(ais) de outro blister.

Como adiar uma hemorragia de privação

Para atrasar um período menstrual, a mulher deverá iniciar uma nova embalagem de Valette sem fazer o intervalo sem comprimidos. Este esquema poderá ser prolongado o tempo que se desejar até ao final da segunda embalagem. Durante a extensão a mulher poderá apresentar hemorragia de disrupção ou microrragia. A toma regular de Valette é então retomada após o habitual intervalo de 7 dias sem comprimidos.

Para alterar o período menstrual para um dia da semana diferente do habitual com o esquema atual, a mulher pode ser aconselhada a diminuir o número de dias do intervalo sem comprimidos que desejar. Quanto mais curto for o intervalo, maior é o risco de não ter uma hemorragia de privação, e irá apresentar hemorragia de disrupção e microrragia durante a embalagem subsequente (tal como quando se atrasa o período menstrual).

Informações adicionais em populações especiais

Crianças e adolescentes

Valette é apenas indicado após a menarca.

Doentes geriátricos

Não aplicável. Valette não é indicado após a menopausa.

Doentes com compromisso hepática

Valette é contraindicado em mulheres com doenças hepáticas graves. Ver também secção "Contraindicações".

Doentes com compromisso renal

Valette não foi especificamente estudado em doentes com disfunção renal. Os dados disponíveis não sugerem uma alteração no tratamento nesta população de doentes.

4.3 Contraindicações

Os contraceptivos hormonais combinados (CHCs) não deverão ser utilizados nas seguintes situações. Se algumas destas situações surgirem pela primeira vez durante a toma de um CHC, este deverá ser imediatamente interrompido.

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 hiperhomocisteinemia e anticorpos antifosfolípidicos (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

Pancreatite ou antecedentes se associados com hipertrigliceridemia grave.

Presença ou antecedentes de doença hepática grave se os valores da função hepática não tiverem normalizado.

Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos).

Conhecimento ou suspeita de malignidades influenciadas por esteróides sexuais (por ex. de órgãos genitais ou da mama).

Hemorragia vaginal não diagnosticada.

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

Valette está contra-indicado 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 Valette 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 Valette deverá ser descontinuada.

Em caso de suspeita ou confirmação de TEV ou ATE, a utilização de CHC deverá ser descontinuada. Caso seja iniciada terapêutica anticoagulante, dever-se-á começar com contraceção alternativa adequada devido à teratogenicidade da terapêutica anticoagulante (cumarinas).

Patologias circulatórias

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 Valette podem ter até 1,6 vezes este nível de risco. 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 Valette, 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).

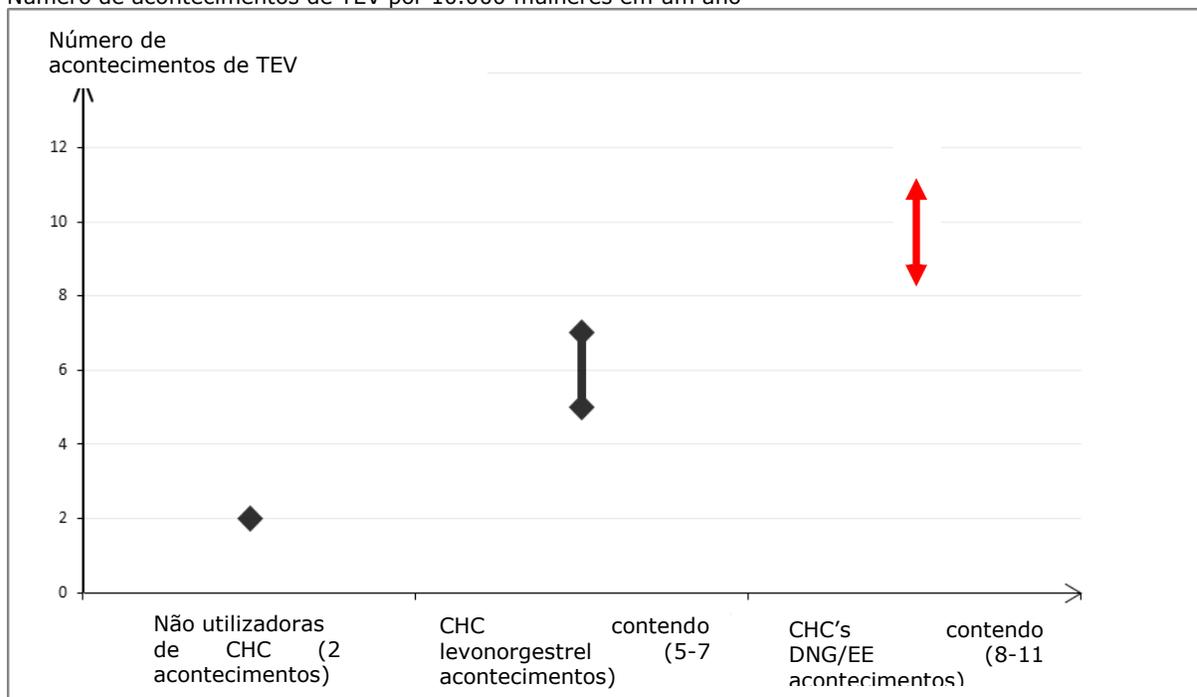
Estudos epidemiológicos em mulheres que utilizam contraceptivos orais combinados de baixa dosagem (<50 µg de etinilestradiol) revelaram que em cada 10.000 mulheres, entre cerca de 6 a 12 desenvolverão um TEV em um ano.

Estima-se¹ que em cada 10.000 mulheres que utilizam um CHC de baixa dosagem que contenha levonorgestrel, cerca de 6 desenvolverão um TEV em um ano. Estima-se que² em cada 10.000 mulheres que utilizam um CHC que contenha dienogest e etinilestradiol, entre 8 a 11 mulheres desenvolverão um coágulo sanguíneo em um ano.

O número de TEVs por ano é inferior ao número esperado em mulheres durante a gravidez ou no período pós-parto.

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

Número de acontecimentos de TEV por 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).

Valette 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

¹ 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

² Dados de uma meta-análise estimam que o risco de TEV em utilizadoras de Valette é ligeiramente maior em comparação com utilizadoras de COCs contendo levonorgestrel (Razão de Risco de 1,57 com o risco variando de 1,07 a 2,30)

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 Valette 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). Valette 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 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;
- sudação, náuseas, vômitos ou tonturas;
- fraqueza extrema, ansiedade ou falta de ar;
- batimentos cardíacos rápidos ou irregulares.

- Tumores

Foi referido, em alguns estudos epidemiológicos, um risco aumentado de cancro do colo do útero, nas utilizadoras a longo prazo de COCs, mas mantém-se a controvérsia sobre até que ponto esta situação pode ser atribuída aos comportamentos sexuais e outros fatores 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 ter cancro da mama diagnosticado em mulheres que estejam atualmente a utilizar COCs. O risco adicional desaparece gradualmente 10 anos após a 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 e recentes de COC é pequeno comparativamente ao risco global de cancro da mama.

Em casos raros, foram relatados tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos em utilizadoras de COCs. Em casos isolados, estes tumores têm ocasionado hemorragias intra-

abdominais que podem ser fatais. Deverá ser considerada a hipótese de um tumor no fígado no diagnóstico diferencial quando ocorrem dor abdominal superior intensa, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres que tomem COCs.

Malignidades podem colocar a vida em risco ou podem ter um desfecho fatal.

- Outras situações

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar, poderão apresentar um risco aumentado de pancreatite quando utilizam COCs.

Embora tenham sido relatados ligeiros aumentos na tensão arterial em muitas mulheres que tomam COCs, os aumentos clinicamente relevantes são raros. No entanto, se uma hipertensão clinicamente significativa sustentada se desenvolver durante a utilização de um COC, então é prudente que o médico suspenda o COC e trate a hipertensão. Quando considerado apropriado, a utilização de COC poderá ser retomada se valores normais de tensão puderem ser alcançados com terapêutica anti-hipertensora. Se, durante a utilização de um COC em hipertensão pré-existente, valores de tensão arterial constantemente elevados ou um aumento significativo na tensão arterial não responderem adequadamente a tratamento anti-hipertensor, o COC deve ser suspenso.

Foi observada a ocorrência ou agravamento das seguintes situações durante a utilização de COC ou 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 sistêmico; síndrome hemolítica urêmica; coreia de Sydenham, herpes gestacional; otosclerose com perda de audição.

Em mulheres com angioedema hereditário, a utilização de estrogénios exógenos poderá induzir ou exacerbar os seus sintomas.

As perturbações agudas ou crónicas da função hepática poderão requerer a descontinuação da utilização de COC até que os marcadores da função hepática voltem ao normal. A recorrência de icterícia colestática e/ou prurido relacionado com colestase que ocorreram previamente durante uma gravidez ou durante a utilização prévia de esteroides sexuais requer a descontinuação de COCs.

Embora os COCs possam ter algum efeito sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glucose, não existe evidência para a necessidade de alterar o regime terapêutico em diabéticas que utilizem COCs de baixa dosagem (contendo < 0,05 mg de etinilestradiol). No entanto, as mulheres diabéticas deverão ser cuidadosamente observadas, particularmente na fase inicial da utilização de COC.

O agravamento de depressão endógena, de epilepsia, 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.

Raramente poderá ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com antecedentes de cloasma gravídico. Mulheres com tendência para cloasma deverão evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta durante a utilização de COCs.

Este medicamento contém 27 mg de lactose e 1,65 mg de glucose por comprimido. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose que se encontram sob dieta isenta de lactose deverão considerar esta quantidade.

Elevação das ALT

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 secções 4.3 e 4.5).

Exame/consulta médica

Antes da iniciação ou reinstituição de Valette, 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 contraindicações (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 Valette 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 a seguir os conselhos apresentados. A frequência e a natureza dos exames deverão ser baseadas em orientações de práticas estabelecidas e adaptadas a cada mulher.

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

Eficácia reduzida

A eficácia dos COCs poderá ser reduzida no caso, por ex., de comprimidos esquecidos (secção 4.2), perturbações gastrointestinais (ver secção 4.2) ou medicação concomitante (ver secção 4.5).

Redução do controlo do ciclo

Com todos os COCs, poderá ocorrer hemorragia irregular (microrragia ou hemorragia de disrupção), especialmente durante os primeiros meses de utilização. Portanto, a avaliação de qualquer hemorragia irregular só é significativa após um período de adaptação de cerca de três ciclos.

Se as irregularidades menstruais persistirem ou ocorrerem após ciclos anteriores regulares, então deverão ser consideradas causas não hormonais e são indicadas medidas de diagnóstico adequadas de forma a excluir neoplasia maligna ou gravidez. Estas poderão incluir curetagem.

Em algumas mulheres, a hemorragia de privação poderá não ocorrer durante o intervalo sem comprimidos. Se o COC tiver sido tomado de acordo com as instruções referidas na secção 4.2, é pouco provável que a mulher esteja grávida. No entanto, se o COC não tiver sido tomado de acordo com estas instruções antes da primeira falta de hemorragia de privação ou se ocorrerem duas faltas de hemorragia de privação, deve excluir-se a possibilidade de gravidez, antes de continuar a utilização de COC.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nota: A informação relativa à prescrição de medicação concomitante deverá ser consultada para identificar potenciais interações.

Efeitos de outros medicamentos em Valette

Podem ocorrer interações com medicamentos que induzem as enzimas microssomais que podem resultar num aumento da depuração das hormonas sexuais que poderá originar hemorragia de disrupção e/ou falha contraceptiva.

Controlo

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.

Tratamento de curto prazo

As mulheres em tratamento com medicamentos indutores enzimáticos deverão utilizar temporariamente um método de barreira ou outro método de contraceção em conjunto com o COC. O método de barreira deve ser usado durante todo o tratamento com o medicamento concomitante e nos 28 dias seguintes à sua descontinuação. Se a terapêutica ultrapassar o fim dos comprimidos no blister de COC, o blister seguinte deverá ser iniciado logo a seguir ao anterior sem o habitual intervalo sem comprimidos.

Tratamento de longo prazo

Em mulheres sob tratamento de longa duração com substâncias ativas indutoras de enzimas hepáticas, é recomendado outro método fiável de contraceção efetivo não hormonal.

Substâncias que aumentam a depuração dos COCs (diminuem a eficácia dos COCs pela indução das enzimas), ex.:

Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina e possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo o medicamento à base de plantas, erva de São João (*hypericum perforatum*).

Substâncias com efeitos variáveis na depuração dos COCs, ex.:

Quando co-administrados com COCs, muitas combinações de inibidores da protease VIH/VHC e inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas dos estrogénios ou progestagénios.

O efeito final destas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos.

Assim sendo, a informação de prescrição de medicação concomitante VIH/VHC deve ser consultada para identificar potenciais interações e recomendações relacionadas. Em caso de dúvida, um método de contraceção de barreira adicional deve ser utilizado por mulheres a tomar inibidores da protease ou em terapêutica com inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa.

Substâncias que diminuem a depuração de COCs (inibidores de enzimas)

Desconhece-se a relevância clínica de potenciais interações com inibidores enzimáticos.

A administração concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de estrogénio, progestina, ou ambos.

Doses de etoricoxib de 60 a 120/mg por dia resultaram num aumento 1.4 a 1.6 vezes, respetivamente, da concentração plasmática de etinilestradiol quando administrado em simultâneo com a COC contendo 0.035 mg de etinilestradiol.

Efeitos de Valette noutros medicamentos

Os COCs poderão afetar o metabolismo de certas substâncias ativas. Consequentemente, as concentrações plasmáticas e nos tecidos tanto poderão aumentar (por ex., ciclosporina) como diminuir (por ex., lamotrigina).

No entanto, com base nos dados *in vitro*, é improvável a inibição de enzimas CYP por dienogest na dose terapêutica.

Dados clínicos sugerem que o etinilestradiol inibe a depuração de substratos de CYP1A2, levando a um aumento pequeno (por exemplo, teofilina) ou moderado (por exemplo, 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 Valette 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. Valette pode ser reiniciado 2 semanas após a conclusão do tratamento com este regime combinado de medicamentos.

Outras formas de interação

Análises laboratoriais

A utilização de esteroides contraceptivos poderá influenciar os resultados de certos testes laboratoriais, incluindo os parâmetros bioquímicos das funções hepática, tiroideia, suprarrenal e renal, níveis plasmáticos de proteínas (de transporte), por ex., globulinas de ligação aos corticosteroides, frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros do metabolismo dos hidratos de carbono e parâmetros de coagulação e fibrinólise. Geralmente, as alterações mantêm-se dentro dos valores laboratoriais normais.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Valette não está indicado durante a gravidez.

Se ocorrer uma gravidez durante a utilização de Valette, o medicamento deverá ser imediatamente suspenso. Estudos epidemiológicos extensos não revelaram nem um risco aumentado de defeitos em recém-nascidos, cujas mães utilizaram COCs antes da gravidez, nem um efeito teratogénico quando os COCs foram tomados inadvertidamente durante a gravidez.

Estudos em animais evidenciaram efeitos adversos durante a gravidez e aleitamento (ver secção 5.3). Com base nestes dados em animais, não pode ser excluído um efeito adverso devido à atividade hormonal das substâncias ativas. Porém, a experiência geral com COCs durante a gravidez não estabeleceu evidência para um efeito adverso real em humanos.

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

Amamentação

O aleitamento poderá ser influenciado pelos COCs uma vez que estes poderão reduzir a quantidade de leite produzido e alterar a sua composição. Quantidades reduzidas dos esteroides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos poderão ser eliminados no leite durante a utilização de COC. Estas quantidades poderão afetar a criança. Como tal, Valette não deverá ser utilizado até que a criança tenha sido completamente desmamada.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não se observaram efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas nas utilizadoras de COCs.

4.8 Efeitos indesejáveis

As frequências de RAMs reportadas em ensaios clínicos (n = 4.942), com Valette em ambas as indicações, estão resumidas na tabela abaixo. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). As RAMs adicionais identificadas apenas durante a vigilância pós-comercialização, e para as quais a frequência não pôde ser estimada, estão listadas sob "desconhecidas".

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA v. 12.0)	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Desconhecidas
Infeções e infestações		Vaginite/vulvovaginite Candidíase vaginal ou outras infecções vulvovaginais fúngicas	Salpingo-ooforite Infeção do trato urinário Cistite Mastite Cervicite Infeção fúngica Candidíase Herpes oral Gripe Bronquite Sinusite Infeções das vias respiratórias superiores Infeção viral	
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)			Leiomioma uterino Lipoma de mama	

Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	
Doenças endócrinas			Virilismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Apetite aumentado	Anorexia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Humor deprimido	Depressão Perturbação mental Insónia Perturbação do sono Agressão	Humor alterado Libido diminuída Libido aumentada
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Tonturas Enxaqueca	Acidente vascular cerebral isquémico Perturbação vascular cerebral Distonia	
Afeções oculares			Olho seco Irritação ocular Oscilopsia Disfunção visual	Intolerância às lentes de contacto
Afeções do ouvido e do labirinto			Perda súbita de audição Zumbido Vertigem Audição debilitada	
Cardiopatias			Perturbação cardiovascular Taquicardia ³	
Vasculopatias		Hipertensão Hipotensão	Tromboembolismo venoso (TEV) Tromboembolismo arterial (TEA) Embolia pulmonar Tromboflebite Hipertensão diastólica Desregulação circulatória ortostática Afrontamento Veias varicosas Perturbação na veia Dor na veia	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Asma Hiperventilação	
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal ⁴ Náuseas Vómitos Diarreia	Gastrite Enterite Dispepsia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Acne Alopecia Erupção cutânea ⁵ Prurido ⁶	Dermatite alérgica Dermatite atópica/neurodermatite Eczema	Urticária Eritema nodoso Eritema multiforme

³ incluindo frequência cardíaca aumentada

⁴ incluindo dor abdominal superior e inferior, desconforto/distensão abdominal

⁵ incluindo erupção cutânea macular

⁶ incluindo prurido generalizado

			Psoríase Hiperidrose Cloasma Afeção na pigmentação/hiperpigmentação Seborreia Caspa Hirsutismo Afeção cutânea Reação cutânea Pele casca de laranja Nevo aranha	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Dor de costas Desconforto musculoesquelético Mialgia Dor nas extremidades	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dor mamária ⁷	Hemorragia de privação anormal ⁸ Hemorragia intermenstrual ⁹ Aumento mamário ¹⁰ Edema mamário Dismenorreia Corrimento genital/vaginal Quisto ovárico Dor pélvica	Displasia cervical Quisto em anexos uterinos Dor em anexos uterinos Quisto mamário Doença fibrocística da mama Dispareunia Galactorreia Perturbação menstrual	Corrimento mamário
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga ¹¹	Dor de peito Edema periférico Enfermidade semelhante a gripe Inflamação Pirexia Irritabilidade	Retenção de fluidos
Exames complementares de diagnóstico		Peso aumentado	Triglicéridos sanguíneos aumentados Hipercolesterolemia Peso diminuído Flutuação de peso	
Afeções congénitas, familiares e genéticas			Manifestação de mama acessória assintomática	

O termo MedDRA mais apropriado para descrever uma certa reação adversa está listado. Sinónimos ou situações relacionadas não estão listadas, mas também deverão ser tidas em conta.

Descrição de reações adversas seleccionadas

Os seguintes efeitos adversos graves foram descritos em mulheres a utilizar COCs, os quais são discutidos na secção 4.4 "Advertências e precauções especiais de utilização".

Tumores

- A frequência de diagnóstico de cancro da mama está muito ligeiramente aumentada entre as utilizadoras de COC. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o número

⁷ incluindo desconforto mamário e tensão mamária

⁸ incluindo menorragia, hipomenorreia, oligomenorreia e amenorreia

⁹ consistindo em hemorragia vaginal e metrorragia

¹⁰ incluindo congestão mamária e inchaço mamário

¹¹ incluindo astenia e mal-estar

em excesso é baixo em relação ao risco total de cancro da mama. A relação causal com a utilização de COC é desconhecida.

- Tumores hepáticos (benignos e malignos)
- Cancro do colo do útero

Outras situações

- Mulheres com hipertrigliceridemia (risco aumentado de pancreatite com a utilização de COCs)
- Hipertensão
- Ocorrência ou agravamento de situações para as quais uma associação com a utilização de COC não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado com colestase; formação de cálculos biliares; porfíria; lúpus eritematoso sistémico; síndrome hemolítica urémica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; otosclerose com perda de audição.
- Em mulheres com angioedema hereditário, a utilização de estrogénios exógenos poderá induzir ou exacerbar os seus sintomas
- Perturbações da função hepática
- Alterações na tolerância à glucose ou efeito sobre a resistência periférica à insulina
- Doença de Crohn, colite ulcerosa
- Cloasma

Interações

A hemorragia de disrupção e/ou falha contraceptiva podem resultar da interação de outros medicamentos (indutores de enzimas) com contraceptivos orais.

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

4.9 Sobredosagem

A toxicidade oral aguda do etinilestradiol e do dienogest é muito baixa. Se, por exemplo, uma criança tomar vários comprimidos de Valette ao mesmo tempo, é improvável que surjam sintomas de toxicidade. Os sintomas que poderão ocorrer neste tipo de caso são náuseas e vómitos e hemorragia de privação. A hemorragia de privação pode ocorrer em raparigas antes da menarca, se tomarem o medicamento acidentalmente. Normalmente, não é necessário um tratamento específico. Deverá ser administrada uma terapêutica de suporte, se necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 8.5.1.2 Hormonas sexuais, estrogénios e progestagénios, associação fixa. Anticoncepcionais.

Classificação ATC: G03AA bem como G03HB

Todos os métodos contraceptivos hormonais têm uma taxa de falha muito baixa se administrados de acordo com as instruções. A taxa de falha poderá ser maior se não forem administrados de acordo com as instruções (por ex. comprimido esquecido).

Em ensaios clínicos realizados com Valette, o seguinte índice de Pearl foi calculado:

Índice de Pearl desajustado: 0,454 (limite de confiança 95% superior: 0,701)

Índice de Pearl ajustado: 0,182 (limite de confiança 95% superior: 0,358).

Valette é um COC com etinilestradiol e com o progestagénio dienogest.

O efeito contraceptivo de Valette é baseado na interação de vários fatores, dos quais os mais importantes são a inibição da ovulação e alterações no muco cervical.

Dienogest é um derivado da nortestosterona, com uma afinidade in vitro para o recetor de progesterona 10-30 vezes menor, comparativamente a outros progestagénios sintéticos. Dados in vivo em animais demonstraram uma forte atividade progestagénica e antiandrogénica. Dienogest não apresenta atividade androgénica, mineralocorticoide ou glucocorticoide significativa in vivo.

Determinou-se que a dose de dienogest isolado para inibir a ovulação é de 1 mg/dia.

Com a utilização de COCs de dosagem elevada (50g de etinilestradiol) o risco de cancro do endométrio e do ovário é reduzido. Permanece por confirmar se esta situação também se aplica a COCs de baixa dosagem.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Etinilestradiol

Absorção

O etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. As concentrações séricas máximas de cerca de 67 pg/ml são atingidas dentro de 1,5-4 horas. Durante a absorção e a primeira passagem pelo fígado, o etinilestradiol é metabolizado extensivamente resultando numa biodisponibilidade média oral de cerca de 44%.

Distribuição

O etinilestradiol está ligado extensiva, mas não especificamente, à albumina sérica (aproximadamente 98%), e induz um aumento nas concentrações séricas de SHBG (globulina de ligação a hormona sexual). Foi determinado um volume aparente de distribuição de cerca de 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformação

O etinilestradiol é sujeito a conjugação pré-sistémica tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado. O etinilestradiol é metabolizado primariamente por hidroxilação aromática, mas é formada uma extensa variedade de metabolitos metilados e hidroxilados, estando estes presentes como metabolitos livres e como conjugados com glucoronidos e sulfato. A taxa de depuração foi determinada em cerca de 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminação

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

Situações de Estado Estacionário

Situações de estado estacionário são atingidas durante a segunda metade de um ciclo de tratamento quando os níveis séricos de substância são cerca de duas vezes mais elevados quando comparados com dose única.

Dienogest

Absorção

O dienogest quando administrado oralmente é rápida e quase completamente absorvido. As concentrações máximas de 51 ng/ml são atingidas cerca das 2,5 horas após administração única de Valette. Foi demonstrada uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 96%, quando associado ao etinilestradiol.

Distribuição

O dienogest está ligado à albumina sérica e não se liga a SHBG ou à globulina de ligação a corticoide (CBG). Cerca de 10% do total das concentrações séricas de fármaco estão presentes como esteroide livre, 90% não estão especificamente ligadas à albumina. O aumento da SHBG induzido pelo etinilestradiol não influencia a ligação à proteína sérica de dienogest. O volume aparente de distribuição de dienogest está compreendido entre 37 e 45 l.

Biotransformação

O dienogest é metabolizado principalmente por hidroxilação e conjugação, com ampla formação de metabolitos inativos endocrinologicamente. Estes metabolitos são rapidamente depurados do plasma, pelo

que não é observado metabolito importante no plasma humano além do dienogest não modificado. A depuração total (Cl/F) é de 3,6 l/h após dose única.

Eliminação

Os níveis séricos de dienogest diminuem com uma semivida de cerca de 9 horas. Apenas quantidades insignificantes de dienogest são eliminadas por via renal sob a forma não alterada. Após uma dose oral de 0,1 mg por kg de peso corporal, a razão da eliminação por via urinária e pelas fezes é de 3,2. Cerca de 86% da dose administrada é eliminada em 6 dias, sendo a maior parte, 42%, eliminada principalmente com a urina nas primeiras 24 horas.

Situações de Estado Estacionário

A farmacocinética de dienogest não é influenciada pelos níveis de SHBG. Após ingestão diária, os níveis séricos de fármaco aumentam cerca de 1,5 vezes, atingindo situações de estado estacionário após cerca de 4 administrações diárias.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos pré-clínicos com etinilestradiol e dienogest revelaram os efeitos estrogénicos e progestagénicos esperados.

Dados pré-clínicos não revelaram risco especial para os humanos com base 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.

Estudos de avaliação de risco ambiental mostraram que o etinilestradiol e o dienogest têm o potencial de representar um risco para o ambiente aquático (ver secção 6.6)

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo: lactose mono-hidratada, amido de milho, maltodextrina, estearato de magnésio.

Revestimento: sacarose, glucose líquida, carbonato de cálcio, povidona K 25, macrogol 35000, cera de carnaúba, dióxido de titânio (E 171).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem blister de película de PVC e alumínio contendo 21 comprimidos revestidos.

Cartonagens contendo 21 ou 3x21 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente (ver secção 5.3). Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

N.º de registo: 4037388 – 21 comprimidos, 0,030 mg + 2 mg, blister constituído por PVC/Alumínio

N.º de registo: 4037487 – 63 comprimidos, 0,030 mg + 2 mg, blister constituído por PVC/Alumínio

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

Data da primeira autorização: 28 de junho de 2002.

Data da última renovação: 26 de janeiro de 2010.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2021