

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Angeliq 1 mg + 2 mg comprimidos revestidos por película

### **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de estradiol (estradiol hemi-hidratado) e 2 mg de drospirenona.

Excipiente com efeito conhecido: 46 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película

Comprimido redondo médio vermelho com faces convexas, com as letras DL gravadas num dos lados dentro de um hexágono regular.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

Terapêutica hormonal de substituição para sintomas de deficiência de estrogénio em mulheres pós-menopáusicas, mais de 1 ano após a menopausa.

Prevenção da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com um risco elevado de futuras fraturas, se houver intolerância a, ou contraindicação para, outros medicamentos indicados na prevenção da osteoporose.

(Ver também secção 4.4)

A experiência no tratamento de mulheres com idades superiores a 65 anos é limitada.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

Mulheres que não estejam a receber terapêutica hormonal de substituição (THS) ou mulheres que mudem de um outro medicamento de combinação contínuo poderão iniciar o tratamento em qualquer altura. Mulheres que vão mudar de um regime de THS sequencial combinado cíclico, deverão iniciar o tratamento no dia a seguir à conclusão do regime anterior.

Posologia

Um comprimido tomado diariamente. Cada blister representa 28 dias de tratamento.

## Modo de administração

Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros com um pouco de líquido, independentemente da ingestão ou não de alimentos. O tratamento é contínuo, o que significa que se passa imediatamente para a embalagem seguinte sem fazer um intervalo. Os comprimidos deverão, de preferência, ser tomados todos os dias à mesma hora. Se um comprimido for esquecido, este deverá ser tomado logo que possível. Se tiverem passado mais de 24 horas, não é necessário tomar um comprimido adicional. Se forem esquecidos vários comprimidos, poderá ocorrer hemorragia vaginal.

Para o tratamento de sintomas pós-menopáusicos, deverá ser utilizada a menor dose efetiva.

Para início e continuação do tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, deverá ser utilizada a menor dose efetiva na menor duração do tratamento (ver também a secção 4.4).

## Informação adicional sobre populações especiais

### População pediátrica

Não está indicada a utilização de Angeliq em crianças e adolescentes.

### Doentes geriátricos

Não existem dados que sugiram a necessidade de ajuste de dose em doentes idosos.

### Doentes com insuficiência hepática

Em mulheres com insuficiência hepática ligeira ou moderada, a drospirenona é bem tolerada (ver secção 5.2). Angeliq é contraindicado em mulheres com doença hepática grave (ver secção 4.3). Em mulheres com função hepática comprometida, é necessária uma rigorosa supervisão e em caso de deterioração dos marcadores da função hepática, a utilização de THS deve ser interrompida (ver secção 4.4).

### Doentes com insuficiência renal

Em mulheres com insuficiência renal ligeira ou moderada foi observado um ligeiro aumento da exposição à drospirenona mas não é esperado ter relevância clínica (ver secção 5.2). Angeliq é contraindicado em mulheres com doença renal grave (ver secção 4.3).

## 4.3 Contraindicações

- Hemorragia genital não diagnosticada
- Cancro da mama conhecido, prévio ou suspeito
- Conhecimento ou suspeita de tumores malignos dependentes de estrogénios (por ex. cancro do endométrio)
- Hiperplasia endometrial não tratada
- Tromboembolismo venoso prévio ou atual (trombose venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Doença tromboembólica arterial ativa ou recente (por ex. angina de peito, enfarte do miocárdio)
- Doença hepática aguda ou antecedentes de doença hepática desde que os testes da função hepática não tenham regressado aos valores normais
- Doenças trombofílicas conhecidas (por exemplo deficiência da proteína C, proteína S, antitrombina, ver secção 4.4)

- Insuficiência renal grave ou falência renal aguda
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Porfíria

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

No tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, a THS deverá apenas ser iniciada para sintomas que afetem adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deverá ser feita, pelo menos anualmente, e a THS deverá apenas continuar enquanto o benefício for superior ao risco.

A evidência relativa aos riscos associados à THS no tratamento da menopausa prematura é limitada. No entanto, devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres jovens, o balanço dos benefícios e dos riscos para estas mulheres pode ser mais favorável do que em mulheres mais velhas.

##### Exame médico/accompanhamento

Antes de iniciar ou de reinstaurar a THS, deverá fazer-se uma história clínica, pessoal e familiar, completa. O exame físico (incluindo exame pélvico e da mama) deverá ser orientado por esta história e pelas contra-indicações e precauções de utilização. Durante o tratamento, recomenda-se a realização de check-ups periódicos com uma frequência e uma natureza adaptadas a cada mulher. As mulheres deverão ser informadas que alterações ao nível da mama deverão ser relatadas ao seu médico ou enfermeira. Deverão realizar-se exames de investigação, incluindo ferramentas de imagem adequadas, por ex. mamografia, de acordo com as práticas de rastreio atualmente aceites, modificadas em função das necessidades clínicas de cada indivíduo.

##### Situações que requerem vigilância

Se qualquer das situações seguintes se verificar, tiver ocorrido anteriormente e/ou se tiver agravado durante uma gravidez ou durante um tratamento hormonal anterior, a doente deverá ser cuidadosamente vigiada. Deverá ter-se em conta que estas situações poderão reaparecer ou agravar-se durante o tratamento com Angeliq, em especial:

- Leiomioma (fibróides uterinos) ou endometriose
- Fatores de risco para perturbações tromboembólicas (ver abaixo)
- Fatores de risco para tumores dependentes de estrogénio, por ex., hereditariedade de 1º grau de cancro da mama
- Hipertensão
- Perturbações hepáticas (por ex. adenoma hepático)
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular
- Colelitíase
- Enxaqueca ou cefaleia (grave)
- Lúpus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver abaixo)
- Epilepsia
- Asma

- Otosclerose

#### Motivos para a suspensão imediata da terapêutica

A terapêutica deve ser interrompida caso se descubra uma contraindicação e nas seguintes situações:

- Icterícia ou deterioração da função hepática
- Aumento significativo da pressão arterial
- Reaparecimento de cefaleia do tipo enxaqueca
- Gravidez

#### Hiperplasia endometrial e carcinoma

Em mulheres com o útero intacto, o risco de hiperplasia e carcinoma do endométrio aumenta quando são administrados estrogénios isoladamente durante períodos prolongados. O aumento do risco de cancro do endométrio notificado entre utilizadoras apenas de estrogénios, varia de 2 a 12 vezes mais comparativamente às não utilizadoras, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogénio (ver secção 4.8). Após a interrupção do tratamento o risco pode permanecer elevado durante pelo menos 10 anos.

A adição de um progestagénio ciclicamente durante pelo menos 12 dias por mês/ ciclo de 28 dias ou terapêutica combinada contínua de estrogénio-progestagénio em mulheres não hysterectomizadas previne o aumento do risco associado à THS apenas com estrogénios.

Durante os primeiros meses de tratamento poderá ocorrer pequena hemorragia (spotting) ou hemorragia de disrupção. Se o spotting ou a hemorragia de disrupção surgir algum tempo depois do início da terapêutica, ou continuar após a suspensão do tratamento, o motivo deverá ser investigado, podendo incluir uma biopsia endometrial para excluir malignidade endometrial.

#### Cancro da mama

A evidência global revela um aumento do risco de cancro de mama em mulheres que tomam THS combinada estrogénio-progestagénio ou com estrogénio isolado, que é dependente da duração do tratamento.

#### Terapêutica combinada com estrogénio-progestagénio

- O ensaio aleatorizado controlado por placebo, o (estudo Women's Health Initiative (WHI), e uma meta-análise de estudos epidemiológicos prospetivos são concordantes na identificação de um risco aumentado de cancro da mama em mulheres submetidas a THS combinada com estrogénio-progestagénio que se torna aparente ao fim de cerca de 3 (1-4) anos (ver secção 4.8).

#### THS com estrogénio isolado

- Estudos observacionais comunicaram apenas um pequeno aumento do risco de cancro da mama diagnosticado, que é substancialmente inferior ao observado em utilizadoras de combinações estrogénio-progestagénio (ver secção 4.8).

Os resultados de uma grande meta-análise revelaram que, depois da interrupção do tratamento, o risco acrescido diminui com o tempo e o tempo necessário para regressar ao estado inicial depende da duração da utilização anterior de THS. Quando a THS foi utilizada durante um período superior a 5 anos, o risco pode persistir durante 10 anos ou mais.

A THS, sobretudo o tratamento combinado estrogénio-progestagénio, aumenta a densidade das imagens em mamografia, o que poderá afetar adversamente a deteção radiológica de cancro da mama.

### Tromboembolismo venoso

A THS está associada a um risco de 1,3 a 3 vezes de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), i.e., trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. A ocorrência deste evento é mais provável no primeiro ano de THS do que depois (ver secção 4.8).

Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para TEV incluem a utilização de estrogénios, idade avançada, grande cirurgia, antecedentes pessoais ou antecedentes familiares, obesidade (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), gravidez/período pós-parto, lúpus eritematoso sistémico (LES) e cancro. Não existe consenso acerca do possível papel das veias varicosas no TEV.

As doentes com estados trombofílicos conhecidos têm um risco aumentado de TEV e a THS poderá aumentar este risco. A THS é, por este motivo, contraindicada nestas doentes (ver secção 4.3).

Como em todos os doentes no pós-operatório, é necessário ter-se em consideração medidas profiláticas para prevenir o TEV após a cirurgia. Nos casos de imobilização prolongada após intervenções cirúrgicas eletivas, é recomendada a interrupção temporária da THS 4 a 6 semanas antes da cirurgia. O tratamento não deverá ser recomeçado até que a mulher tenha mobilidade completa.

Em mulheres sem história pessoal de TEV mas com um familiar de primeiro grau com história de trombose em idade jovem, pode ser efetuado o rastreio após aconselhamento cuidadoso sobre as suas limitações (apenas uma proporção de alterações trombofílicas são detetadas por rastreio). A THS é contraindicada se é identificada uma alteração trombofílica que origina trombose nos membros da família ou se uma alteração é “grave” (por ex. deficiências da antitrombina, proteína S ou proteína C ou uma associação de alterações).

Em mulheres que já fazem tratamento anticoagulante crónico é necessária uma ponderação cuidadosa relativa aos benefícios e aos riscos da utilização da THS.

Se se desenvolver TEV após o início da terapêutica, o medicamento deverá ser descontinuado. As doentes deverão ser aconselhadas a consultar os seus médicos imediatamente, se sentirem algum sintoma potencialmente tromboembólico (por exemplo inchaço doloroso de uma perna, dor súbita no peito, dispneia).

### Doença das artérias coronárias (DAC)

Nos ensaios randomizados controlados, não há evidência da proteção contra o enfarte do miocárdio em mulheres com ou sem DAC, tratadas com THS combinada estrogénio e progestagénio ou THS apenas com estrogénios.

O risco relativo da DAC durante a utilização de THS combinada de estrogénio e progestagénio está ligeiramente aumentado. Como a linha basal do risco absoluto da DAC é fortemente dependente da idade, o número de casos adicionais de DAC devido à utilização de estrogénio e progestagénio, é muito baixo em mulheres saudáveis perto da menopausa, no entanto aumenta com a idade mais avançada.

#### Acidente vascular cerebral isquémico

A terapêutica combinada com estrogénio-progestagénio e a terapêutica apenas com estrogénios estão associadas a um aumento até 1,5 vezes do risco do acidente vascular cerebral isquémico. O risco relativo não altera com a idade ou tempo desde a menopausa. Contudo, como o risco na linha basal do acidente vascular cerebral é fortemente dependente da idade, o risco global do acidente vascular cerebral nas mulheres que utilizam THS aumentará com a idade (ver secção 4.8).

#### Cancro do ovário

O cancro do ovário é muito mais raro do que o cancro da mama.

A evidência epidemiológica de uma grande meta-análise sugere um ligeiro aumento do risco em mulheres que tomam THS apenas com estrogénios ou THS combinada com estrogénios-progestagénios, que se torna evidente no período de 5 anos de utilização e que diminui com o tempo após a interrupção do tratamento.

Alguns outros estudos, incluindo o ensaio Women's Health Initiative (WHI), sugerem que a utilização de THS combinadas pode estar associada a um risco semelhante, ou ligeiramente menor (ver secção 4.8).

#### Hepatite C

Durante os ensaios clínicos com o regime terapêutico combinado, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir associado ou não a dasabuvir, para o vírus da hepatite C (VHC) foram significativamente mais frequentes aumentos da ALT 5 vezes acima do limite superior normal em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, como os CHC. Para além disso, e também nos doentes tratados com glecaprevir/pibrentasvir, foram observados aumentos da ALT nas mulheres a utilizarem medicamentos com etinilestradiol, tais como os CHC. As mulheres a utilizar medicamentos contendo outros estrogénios, diferentes do etinilestradiol, como o estradiol, tiveram uma taxa de aumento de ALT similar à das que não receberam qualquer estrogénio, no entanto, devido ao número limitado de mulheres a tomar estes estrogénios, recomenda-se precaução na administração concomitante com o regime terapêutico combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir associado ou não a dasabuvir, bem como do regime com glecaprevir/pibrentasvir. Ver secção 4.5.

#### Outras situações

Os estrogénios poderão causar retenção de líquidos pelo que as doentes com disfunção cardíaca ou renal deverão ser cuidadosamente vigiadas.

Mulheres com hipertrigliceridemia pré-existente deverão ser atentamente vigiadas durante a terapêutica hormonal de substituição ou de estrogénios, uma vez que foram relatados casos raros de grandes aumentos dos triglicéridos plasmáticos, conduzindo a pancreatite, com terapêutica de estrogénios nesta situação.

Os estrogénios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário ou adquirido.

Os estrogénios aumentam os níveis de globulina de ligação à tiroxina (TBG), levando a níveis totais aumentados de hormona tiroideia em circulação, medida pelo iodo ligado às proteínas (PBI), níveis de T4 (por coluna ou por radioimunoensaio) ou níveis de T3 (por radioimunoensaio). A captação de T3 pelas resinas é diminuída, refletindo a TBG elevada. As concentrações de T4 livre e T3 livre não são alteradas. Outras proteínas de ligação poderão ser elevadas no soro, por exemplo globulina de ligação aos corticoides (CBG), globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG), levando a níveis de corticosteroides e esteroides sexuais em circulação aumentados, respetivamente. As concentrações de hormona ativa livre ou biológica não são alteradas. Outras proteínas plasmáticas poderão estar aumentadas (substrato angiotensinogénio/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

A utilização da THS não melhora a função cognitiva. Existe alguma evidência de risco aumentado de provável demência em mulheres que iniciam a terapêutica combinada contínua ou THS apenas com estrogénios depois dos 65 anos.

O componente progestagénico em Angeliq é um antagonista da aldosterona com propriedades poupadoras de potássio fracas. Na maior parte dos casos, não é esperado um aumento dos níveis séricos de potássio. No entanto, num estudo clínico, em algumas doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado e com a utilização concomitante de medicamentos poupadores de potássio (tais como os inibidores da ECA, os antagonistas do recetor de angiotensina II ou AINEs), os níveis de potássio sérico aumentaram ligeira, mas não significativamente, durante a ingestão de drospirenona. Deste modo, é recomendado verificar o potássio sérico durante o primeiro mês de tratamento em doentes que apresentem insuficiência renal e pré-tratamento do potássio sérico no intervalo de referência superior, e particularmente durante a utilização concomitante de medicamentos poupadores de potássio (ver também a secção 4.5).

Mulheres com pressão arterial elevada poderão apresentar um decréscimo na pressão arterial sob tratamento com Angeliq devido à drospirenona que tem atividade antagonista da aldosterona (ver secção 5.1). Angeliq não deverá ser utilizado para tratamento da hipertensão. Mulheres com hipertensão deverão ser tratadas de acordo com diretrizes sobre hipertensão.

Ocasionalmente poderá ocorrer cloasma, em especial em mulheres com antecedentes de cloasma gravídico. As mulheres com tendência para cloasma deverão evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem a tomar a THS.

Cada comprimido deste medicamento contém 46 mg de lactose por comprimido. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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

Nota: Deve ser consultada a informação existente sobre a utilização concomitante de medicamentos de modo a serem identificadas potenciais interações:

Efeitos de outros medicamentos sobre Angeliq

Substâncias que aumentam a depuração das hormonas sexuais (eficácia diminuída devido a indução enzimática):

O metabolismo de estrogénios (e progestagénios) poderá ser aumentado pela utilização concomitante de substâncias conhecidas por induzirem as enzimas metabolizadoras do fármaco, especificamente enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (por ex. barbitúricos, fenitoína, primidona, carbamazepina) e anti-infecciosos (por ex. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) e possivelmente também o felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e produtos à base de plantas contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Clinicamente, um metabolismo aumentado de estrogénios e progestagénios poderá conduzir a um efeito diminuído e a alterações no perfil de hemorragia uterina.

A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente obtida em algumas semanas. Após o fim do tratamento, a indução enzimática pode permanecer durante cerca de 4 semanas.

Substâncias com efeitos variáveis na depuração de hormonas sexuais:

Quando administrados concomitantemente com hormonas sexuais, muitas combinações de inibidores da protease do VIH e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, incluindo combinações com inibidores do VHC, podem aumentar ou reduzir as concentrações plasmáticas de estrogénios ou progestagénios. O efeito líquido destas alterações poderão ser clinicamente relevantes em alguns casos.

Assim, deve ser consultada a informação existente sobre a utilização concomitante de medicamentos para VIH/VHC de modo a serem identificadas potenciais interações e recomendações relacionadas.

Substâncias que reduzem a depuração das hormonas sexuais (inibidores enzimáticos)

Os inibidores potentes e moderados do CYP3A4, tais como os antifúngicos azólicos (por ex. fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol), verapamil, macrólidos (por ex. claritromicina, eritromicina), diltiazem e sumo de toranja podem aumentar as concentrações plasmáticas do progestagénio ou do estrogénio, ou de ambos. Num estudo de dose múltipla com uma combinação de drospirenona (3 mg/dia)/estradiol (1,5 mg/dia), a administração concomitante de cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A4, durante 10 dias aumentou a AUC (0-24h) da drospirenona 2,30 vezes (IC 90%:2,08, 2,54). Não se observaram alterações para o estradiol, embora a AUC (0-24h) do seu metabolito menos potente, a estrona, tenha aumentado 1,39 vezes (IC 90%: 1,27, 1,52).

## Efeito de Angeliq noutros medicamentos

In vitro, a drospirenona demonstrou ser capaz de inibir ligeira a moderadamente as enzimas do citocromo P450 CYP1A1, CYP2C9 e CYP3A4.

Com base em estudos de interação in vivo em mulheres voluntárias a usarem omeprazol, sinvastatina ou midazolam como substrato marcador, é improvável uma interação clinicamente relevante de drospirenona em doses de 3 mg com o metabolismo de outros fármacos mediado pela enzima citocromo P450.

É improvável que a utilização concomitante de Angeliq com AINEs ou com inibidores da ECA ou com os antagonistas do recetor de angiotensina II aumente o potássio sérico. No entanto, a utilização concomitante de todos estes três tipos de medicação em conjunto poderá causar conjuntamente um ligeiro aumento no potássio sérico, o qual é mais pronunciado em mulheres diabéticas.

As mulheres hipertensas tratadas com Angeliq e com medicações anti-hipertensivas poderão apresentar uma diminuição adicional na pressão arterial (ver secção 4.4).

## Efeito da THS com estrogénios em outros medicamentos

Os contraceptivos hormonais que contêm estrogénios mostraram diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de lamotrigina quando coadministrados devido à indução da glucuronidação da lamotrigina. Isso pode reduzir o controlo das convulsões. Embora a potencial interação entre a terapia hormonal de substituição e a lamotrigina não tenha sido estudada, espera-se que exista uma interação semelhante, o que pode levar a uma redução no controlo das convulsões em mulheres que tomam os dois medicamentos juntos.

## Outras interações

Durante os ensaios clínicos com o regime terapêutico combinado, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir associado ou não a dasabuvir, para o Vírus da Hepatite C (VHC) foram significativamente mais frequentes aumentos da ALT 5 vezes acima do limite superior normal em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, como os CHC. As mulheres a utilizar outros estrogénios, diferentes do etinilestradiol, como o estradiol, tiveram uma taxa de aumento de ALT similar à das que não receberam qualquer estrogénio, no entanto, devido ao número limitado de mulheres a tomar estes estrogénios, recomenda-se precaução na administração concomitante com o regime terapêutico combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir associado ou não a dasabuvir, bem como do regime com glecaprevir/pibrentasvir (ver secção 4.4)

## Testes laboratoriais

O uso de esteróides sexuais pode influenciar o resultado de certos testes laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos do fígado, tiróide, função renal e suprarrenal, níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), ex.: Globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG) e frações lípido/lipoproteína, parâmetros do metabolismo dos hidratos de carbono e parâmetros de coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro dos valores laboratoriais normais. A drospirenona provoca um aumento na actividade da renina plasmática e aldosterona plasmática induzida pela sua atividade antimineralocorticoide

moderada.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Angeliq não está indicado durante a gravidez. Se ocorrer uma gravidez durante a medicação com Angeliq, o tratamento deverá ser imediatamente suspenso. Não estão disponíveis dados clínicos relativos a gravidezes expostas a drospirenona. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial nos humanos. Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos até ao momento, relevantes para a exposição fetal inadvertida a combinações de estrogénios com outros progestagénios, não indicaram um efeito teratogénico ou fetotóxico.

##### Amamentação

Angeliq não está indicado durante a amamentação.

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

Angeliq não tem influência sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

A tabela abaixo relata reações adversas por classes de sistemas de órgãos MedDRA (MedDRA SOCs). As frequências são baseadas em dados de ensaios clínicos. As reações adversas foram registadas em 7 ensaios clínicos de fase III (n=2424 mulheres) e consideradas como, pelo menos, de relação causal possível com Angeliq (E2 1 mg / DRSP doses 0,5; 1; 2 ou 3mg).

As reações adversas frequentemente mais relatadas foram dor mamária (> 10%) e durante os primeiros poucos meses de tratamento, hemorragia e spotting (> 10%). As irregularidades hemorrágicas normalmente atenuam-se durante tratamento contínuo (ver secção 5.1). A frequência da hemorragia diminui com a duração do tratamento.

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100)	Raros (< 1/1000)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia
Doenças do metabolismo e da nutrição		Aumento de peso ou diminuição de peso, anorexia, apetite aumentado, hiperlipemia	

Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão, instabilidade emocional, nervosismo	Perturbação do sono, ansiedade, libido diminuída	
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Parestesia, perturbação da capacidade de concentração, tonturas	Vertigens
Afeções oculares		Afeção ocular, perturbação visual	
Afeções do ouvido e do labirinto			Zumbido
Cardiopatias		Palpitações	
Vasculopatias		Embolismo, trombose venosa, hipertensão, enxaqueca, tromboflebite, veias varicosas	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, náuseas, abdómen distendido	Perturbação gastrointestinal, diarreia, obstipação, vómitos, boca seca, flatulência, perturbação do paladar	
Afeções hepatobiliares		Teste à função hepática anormal	Colelitíase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Perturbação da pele, acne, alopecia, prurido, erupção cutânea, hirsutismo, perturbação capilar	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dores nas extremidades, lombalgia, artralgia, câibras musculares	Mialgia
Doenças renais e urinárias		Perturbação no trato urinário, infeção do trato urinário	

Doenças dos órgãos genitais e da mama	Neoplasias benignas da mama, aumento mamário, fibromiomas uterinos aumentados, neoplasias benignas do colo uterino, perturbação menstrual, corrimento vaginal	Carcinoma mamário, hiperplasia endometrial, neoplasias benignas uterinas, doença fibroquística da mama, perturbação uterina, perturbação ovárica, perturbação do colo uterino, dor pélvica, perturbação vulvovaginal, candidíase vaginal, vaginite, secura vaginal	Salpingite, galactorreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, edema localizado	Edema generalizado, dor no peito, mal-estar, sudorese aumentada	Arrepios

O termo MedDRA mais apropriado é utilizado para descrever uma determinada reação e os seus sinónimos e estados relacionados.

#### Informação adicional sobre populações especiais

Os seguintes efeitos indesejáveis, classificados pelo investigador como, pelo menos, possivelmente relacionados com o tratamento com Angeliq, foram registados em 2 ensaios clínicos em mulheres hipertensas.

Doenças do metabolismo e da nutrição  
Hipercalemia.

Cardiopatias  
Insuficiência cardíaca, fibrilhação auricular, intervalo QT prolongado, cardiomegalia.

Exames complementares de diagnóstico  
Aldosterona sérica aumentada.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram relatados em associação com produtos THS: Eritema nodoso, eritema multiforme, cloasma e dermatite hemorrágica.

#### Risco de cancro da mama

Em mulheres que tomam terapêutica combinada de estrogénio-progestagénio há mais de 5 anos é notificado um risco aumentado até 2 vezes de diagnóstico de cancro da mama. O risco aumentado nas utilizadoras de terapêutica apenas com estrogénios é inferior ao observado nas utilizadoras de associações de estrogénio-progestagénio. O nível de risco é dependente da

duração de utilização (ver secção 4.4). O nível de risco é dependente da duração de utilização (ver secção 4.4).

São apresentadas abaixo as estimativas de risco absoluto com base nos resultados do maior ensaio randomizado controlado por placebo (estudo WHI) e da maior meta-análise de estudo epidemiológicos prospetivos.

#### Maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospetivos

Estimativa do risco adicional de cancro da mama após 5 anos de utilização em mulheres com IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Idade no início da THS (anos)	Incidência por 1000 não utilizadoras de THS ao longo de 5 anos (50 – 54 anos)*	Razão de risco	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS após um período de 5 anos
THS apenas com estrogénios			
50	13,3	1,2	2,7
Combinação de estrogénio- progestagénio			
50	13,3	1,6	8,0

\* Retirada das taxas de incidência de base em Inglaterra, em 2015, em mulheres com IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Nota: uma vez que a incidência basal de cancro de mama difere de país para país na Europa, o número de casos adicionais de cancro de mama variará também proporcionalmente.

Estimativa do risco adicional de cancro da mama após 10 anos de utilização em mulheres com IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Idade no início da THS (anos)	Incidência por 1000 não utilizadoras de THS ao longo de 10 anos (50 – 59 anos)*	Razão de risco	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS após um período de 10 anos
THS apenas com estrogénios			
50	26,6	1,3	7,1
Combinação de estrogénio-progestagénio			
50	26,6	1,8	20,8

\* Retirada das taxas de incidência de base em Inglaterra, em 2015, em mulheres com IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>).

Nota: uma vez que a incidência basal de cancro de mama difere de país para país na Europa, o número de casos adicionais de cancro da mama variará também proporcionalmente.

Estudos US WHI – risco adicional de cancro de mama após 5 anos de utilização			
Intervalo de idades (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo ao longo de 5 anos	Risco Relativo e IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS durante 5 anos (IC 95%)
		Apenas estrogénio equino conjugado (CEE)	
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) <sup>a</sup>
		CEE + acetato de medroxiprogesterona (MPA) & progestagénio b	
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

a O estudo WHI em mulheres sem útero, não demonstrou um aumento do risco do cancro de mama

b Quando a análise foi restrita a mulheres que não utilizaram THS anteriormente ao estudo, não se verificou um aumento do risco aparente durante os primeiros 5 anos de tratamento: após os 5 anos o risco foi superior ao das não utilizadoras.

#### Risco de cancro no endométrio

##### Mulheres pós-menopáusicas com útero

O risco de cancro do endométrio é de 5 em cada 1000 não utilizadoras de THS com útero. Em mulheres com útero, a utilização de THS apenas com estrogénios não é recomendada, porque aumenta o risco de cancro do endométrio (ver secção 4.4). Nos estudos epidemiológicos, dependendo da duração da utilização apenas de estrogénio e da dose de estrogénio, o aumento do risco do cancro do endométrio variou entre 5 a 55 casos adicionais diagnosticados em cada 1000 mulheres entre os 50 e 65 anos.

A adição de progestagénio à terapêutica apenas com estrogénios durante pelo menos 12 dias por ciclo pode prevenir este aumento de risco. No estudo Million Women, a utilização de cinco anos de THS (sequencial ou contínua) combinada não aumentou o risco de cancro do endométrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

#### Cancro do ovário

A utilização de THS apenas com estrogénios ou THS combinada com estrogénios-progestagénios foi associada a um ligeiro aumento do risco de ter cancro do ovário

diagnosticado (ver Secção 4.4). No estudo Million Women a utilização de THS durante 5 anos resultou num caso adicional por 2500 utilizadoras.

Uma meta-análise de 52 estudos epidemiológicos indicou um aumento do risco de cancro do ovário nas mulheres que utilizam atualmente THS em comparação com as mulheres que nunca usaram THS (RR 1,43, 95 % IC 1,31-1,56). Nas mulheres com idades entre 50 e 54 anos que tomam THS há 5 anos, resulta em cerca de 1 caso adicional por cada 2000 utilizadoras. Nas mulheres com idades entre 50 e 54 anos que não tomam THS, cerca de 2 em cada 2000 mulheres serão diagnosticadas com cancro do ovário ao longo de um período de 5 anos.

#### Risco de tromboembolismo venoso

A THS está associada com o aumento de 1,3 - 3 vezes do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), i.e. trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. A ocorrência de tal acontecimento é mais provável no primeiro ano de utilização de terapêutica hormonal (ver secção 4.4). São apresentados os resultados do estudo WHI:

Estudos WHI – Risco adicional de TVE há mais de 5 anos de utilização			
Intervalo de idades (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo ao longo de 5 anos	Risco Relativo & IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS
		Apenas estrogénio oral a	
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
		Combinação oral de estrogénio-progestagénio	
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

a Estudos em mulheres sem útero.

#### Risco de doença arterial coronária

O risco de doença arterial coronária I está ligeiramente aumentado em utilizadoras de THS combinada estrogénio-progestagénio com mais de 60 anos (ver secção 4.4).

#### Risco de AVC isquémico

A utilização de terapêutica apenas com estrogénios e estrogénio-progestagénio está associada a um aumento do risco relativo de acidente vascular cerebral isquémico até 1,5 vezes. O risco de acidente vascular cerebral hemorrágico não está aumentado durante a utilização de THS.

O risco relativo não depende da idade ou da duração da utilização, mas como o risco na linha basal é fortemente dependente da idade, o risco global de acidente vascular cerebral nas mulheres que utilizam THS aumentará com a idade, ver secção 4.4.

Estudos combinados WHI – risco adicional de acidente vascular cerebral isquémico há mais de 5 anos de utilização			
Intervalo de idades (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo ao longo de 5 anos	Risco Relativo & IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS durante 5 anos
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

a Não foi realizada diferenciação entre o acidente vascular cerebral isquémico e hemorrágico

Foram notificadas outras reações adversas em associação com o tratamento estrogénio/progestagénio

- Doença da vesícula biliar.
- Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular;
- Demência provável acima dos 65 anos de idade (ver 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.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:  
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)  
e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

Em ensaios clínicos em voluntários do sexo masculino, doses até 100 mg de drospirenona foram bem toleradas. A sobredosagem pode causar náuseas e vômitos e pode ocorrer ausência de hemorragia em algumas mulheres. Não existem antídotos específicos e o tratamento deverá ser sintomático.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.1 - Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas sexuais. Estrogénios e progestagénios. Tratamento de substituição

Código ATC: G03FA17

Estradiol

Angeliq contém 17 $\beta$ -estradiol sintético, o qual é química e biologicamente idêntico ao estradiol humano endógeno. Substitui a perda de produção de estrogénio em mulheres menopáusicas e alivia sintomas da menopausa. Os estrogénios previnem a perda óssea na sequência da menopausa ou de uma ovariectomia.

Drospirenona

A drospirenona é um progestagénio sintético.

Assim como os estrogénios promovem o crescimento do endométrio, os estrogénios isolados aumentam o risco de hiperplasia e cancro endometrial. A adição de um progestagénio reduz, mas não elimina, o risco induzido por estrogénios de hiperplasia endometrial em mulheres não hysterectomizadas.

A drospirenona apresenta atividade antagonista da aldosterona. Consequentemente poderão ser observados aumentos da eliminação de sódio e água e diminuição da eliminação de potássio.

Em estudos realizados com animais, a drospirenona não tem atividade estrogénica, glucocorticoide ou antiglicocorticóide.

Informação de ensaio clínico

- Alívio de sintomas de deficiência de estrogénio e padrões de hemorragia

O alívio de sintomas da menopausa foi alcançado durante as primeiras poucas semanas de tratamento.

Observou-se amenorreia em 73% das mulheres durante os meses 10-12 de tratamento. A hemorragia de disrupção e/ou spotting ocorreram em 59% das mulheres durante os primeiros três meses de tratamento e em 27% durante os meses 10-12 do tratamento.

- Prevenção de osteoporose

A deficiência de estrogénio na menopausa está associada a um aumento da reabsorção óssea e à diminuição da massa óssea. O efeito do estrogénio na densidade mineral óssea é dependente da dose. A proteção parece ser efetiva à medida que o tratamento é continuado. Após interrupção da THS, a massa óssea diminui a uma taxa semelhante à das mulheres não tratadas.

A evidência do ensaio WHI e de ensaios de meta-análise demonstra que a utilização atual de THS, isolada ou em combinação com um progestagénio – administrada a mulheres predominantemente saudáveis – reduz o risco de fraturas da anca, vertebrais e outras osteoporóticas. A THS poderá também prevenir fraturas em mulheres com baixa densidade óssea e/ou osteoporose estabelecida, mas a evidência neste caso é limitada.

Após 2 anos de tratamento com Angeliq, o aumento na densidade mineral óssea da anca foi de  $3,96 \pm 3,15\%$  (média  $\pm$  DP) em doentes osteopénicas e de  $2,78 \pm 1,89\%$  (média  $\pm$  DP) em doentes não osteopénicas. A percentagem de mulheres que mantiveram ou aumentaram a densidade mineral óssea na zona da anca durante o tratamento foi de 94,4% em doentes osteopénicas e de 96,4% em doentes não osteopénicas.

Angeliq também teve um efeito na densidade mineral óssea da coluna lombar. O aumento após 2 anos foi de  $5,61 \pm 3,34\%$  (média  $\pm$  DP) em mulheres osteopénicas e de  $4,92 \pm 3,02\%$  (média  $\pm$  DP) em mulheres não osteopénicas. A percentagem de mulheres osteopénicas que mantiveram ou aumentaram a densidade mineral óssea na zona lombar durante o tratamento foi de 100%, ao passo que em mulheres não osteopénicas esta percentagem foi de 96,4%.

- Atividade antimineralocorticoide

A DRSP tem propriedades antagonistas da aldosterona que podem resultar numa diminuição da pressão arterial em mulheres hipertensas. Num ensaio duplamente cego controlado, por placebo, mulheres pós-menopáusicas hipertensas tratadas com Angeliq (n=123), durante 8 semanas, apresentaram uma diminuição significativa nos valores de pressão arterial sistólica/diastólica (medição em consultório versus nível basal -12/-9 mm Hg, com correção do efeito placebo -3/-4 mm Hg; medição da pressão arterial em ambulatório 24h versus nível basal -5/-3 mm Hg, com correção do efeito placebo -3/-2 mm Hg).

Angeliq não deverá ser utilizado para tratar a hipertensão. Mulheres com hipertensão deverão ser tratadas de acordo com diretrizes sobre hipertensão.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Drospirenona

- Absorção

Após administração por via oral, a drospirenona é rápida e completamente absorvida. Com uma única administração, os níveis séricos de pico de aprox. 21,9 ng/ml são atingidos cerca de 1 hora após a ingestão. Após administração repetida, atinge-se uma concentração máxima em estado estacionário de 35,9 ng/ml após cerca de 10 dias. A biodisponibilidade absoluta situa-se entre 76 e 85%. A ingestão concomitante de alimentos não teve influência sobre a biodisponibilidade.

- Distribuição

Após administração por via oral, os níveis séricos de drospirenona diminuem em duas fases que são caracterizadas por uma semivida terminal média de cerca de 35-39 horas. A drospirenona está ligada à albumina sérica e não se liga à globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG) ou à globulina de ligação aos corticoides (CBG) Apenas 3-5% das concentrações séricas totais do fármaco estão presentes como esteroide livre. O volume médio aparente de distribuição da drospirenona é de 3,7-4,2 l/kg.

- Biotransformação

A drospirenona é amplamente metabolizada após administração por via oral. Os principais metabolitos no plasma são a forma ácida da drospirenona, produzida pela abertura do anel de

lactona e o 3-sulfato de 4,5-dihidro-drospirenona, , formados por redução e subsequente sulfatação.. Ambos os principais metabolitos são farmacologicamente inativos. A drospirenona é também sujeita a metabolismo oxidativo catalizado pelo CYP3A4.

#### - Eliminação

A taxa de depuração metabólica da drospirenona no soro é de 1,2-1,5 ml/min/kg, apresentando uma variabilidade de indivíduo para indivíduo de cerca de 25%. A drospirenona é eliminada apenas em quantidades vestigiais na forma inalterada. Os metabolitos da drospirenona são eliminados com as fezes e urina numa razão de eliminação de cerca de 1,2 a 1,4. A semivida de eliminação de metabolito com a urina e as fezes é de cerca de 40 horas.

#### - Situações de estado estacionário e linearidade

Na sequência da administração diária por via oral de Angeliq, as concentrações de drospirenona atingiram um estado estacionário após cerca de 10 dias. Os níveis séricos de drospirenona acumularam-se num fator de 2 a 3 em consequência da razão da semivida terminal e do intervalo de dosagem. No estado estacionário, os níveis séricos médios de drospirenona oscilam no intervalo de 14-36 ng/ml após administração de Angeliq. A farmacocinética da drospirenona é proporcional à dose dentro dos limites de dosagem de 1 a 4 mg.

### Estradiol

#### - Absorção

Na sequência da administração por via oral, o estradiol é rápida e completamente absorvido. Durante a absorção e a primeira passagem pelo fígado, o estradiol sofre um metabolismo extenso, reduzindo assim a biodisponibilidade absoluta de estrogénio após administração por via oral para cerca de 5% da dose. Foram atingidas concentrações máximas na ordem dos 22 pg/ml, 6 a 8 horas após administração oral única de Angeliq. A ingestão de alimentos não teve influência na biodisponibilidade do estradiol em comparação com a ingestão do fármaco com o estômago vazio.

#### - Distribuição

Na sequência da administração por via oral de Angeliq, apenas são observados níveis séricos de estradiol que se alteram gradualmente num intervalo de administração de 24 horas. Devido, por um lado, à grande reserva de sulfatos de estrogénio e de glucoronidos em circulação, e à recirculação enterohepática, por outro, a semivida terminal do estradiol representa um parâmetro composto que está dependente de todos estes processos e está no intervalo de cerca de 13-20 horas após administração por via oral.

O estradiol está ligado não especificamente à albumina sérica e especificamente à SHBG. Apenas cerca de 1-2 % do estradiol circulante está presente como esteroide livre e 40-45% está ligado à SHBG. Após uma única administração por via intravenosa, o volume aparente de distribuição do estradiol é de cerca de 1 l/kg.

#### - Biotransformação

O estradiol é rapidamente metabolizado e, para além da estrona e do sulfato de estrona, é formado um grande número de outros metabolitos e conjugados. A estrona e o estriol são conhecidos como metabolitos farmacologicamente ativos do estradiol; apenas a estrona surge em concentrações relevantes no plasma. A estrona atinge níveis séricos cerca de 6 vezes superiores aos do estradiol. Os níveis séricos dos conjugados de estrona são cerca de 26 vezes mais elevados que as correspondentes concentrações de estrona livre.

#### - Eliminação

Verificou-se que a depuração metabólica é de cerca de 30 ml/min/kg. Os metabolitos de estradiol são eliminados por via urinária e biliar com uma semivida de cerca de 1 dia.

#### - Situações de estado estacionário e linearidade

Na sequência da administração oral diária de Angeliq, as concentrações de estradiol atingiram um estado estacionário após cerca de cinco dias. Os níveis séricos de estradiol acumulam-se aprox. 2 vezes. O estradiol administrado por via oral induz a formação de SHBG que influencia a distribuição no que se refere às proteínas séricas, provocando um aumento da fração ligada à SHBG e uma diminuição da fração ligada e não ligada à albumina, indicando uma não-linearidade da farmacocinética do estradiol após a ingestão de Angeliq. Com um intervalo entre dosagens de 24 horas, os níveis séricos médios em estado estacionário de estradiol oscilam no intervalo de 20-43 pg/ml após administração de Angeliq. A farmacocinética do estradiol é proporcional à dose, com doses de 1 e 2 mg.

#### Populações especiais

##### - Disfunção hepática

A farmacocinética de uma dose oral única de 3 mg de DRSP em combinação com 1 mg de estradiol (E2) foi avaliada em 10 doentes mulheres com disfunção hepática moderada (Child Pugh B) e 10 mulheres saudáveis semelhantes em idade, peso e história tabágica. Os perfis séricos médios das concentrações-tempo de DRSP foram comparáveis nos dois grupos de mulheres durante as fases de absorção/distribuição com valores similares de  $C_{max}$  e  $t_{max}$ , sugerindo que a taxa de absorção não foi afetada pela disfunção hepática. Em voluntárias com disfunção hepática moderada, quando comparadas com as que apresentavam função hepática normal, foi observado um aumento de cerca de 1,8 vezes na semivida terminal média e uma diminuição de cerca de 50% na depuração oral aparente (CL/f).

##### - Disfunção renal

O efeito da insuficiência renal na farmacocinética da DRSP (3 mg diários durante 14 dias) foi investigado em mulheres com função renal normal e com disfunção renal ligeira e moderada. No estado estacionário do tratamento com DRSP, os níveis séricos de DRSP no grupo com disfunção renal ligeira (depuração da creatinina CLcr, 50-80 ml/min) foram comparáveis aos do grupo com função renal normal (CLcr, > 80 ml/min). Os níveis séricos de DRSP foram, em média, 37% maiores no grupo com disfunção renal moderada (CLcr, 30-50 ml/min) comparativamente aos do grupo com função renal normal. A análise de regressão linear dos valores de AUC (0-24h) de DRSP em relação à depuração da creatinina revelou um aumento de 3,5% com uma redução de 10 ml/min na depuração da creatinina. Não é esperado que este aumento ligeiro tenha relevância clínica.

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

Estudos em animais com estradiol e drospirenona revelaram que são esperados efeitos estrogénicos e gestagénicos. Não existem dados pré-clínicos relevantes para o prescritor, adicionais aos já incluídos em outras secções do RCM.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Núcleo:

Lactose mono-hidratada

Amido de milho

Amido de milho pré-gelificado

Povidona

Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento:

Hipromelose (E464)

Macrogol 6000

Talco (E553b)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

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

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

Blisters de filme de polivinilo transparente (250 µm) / folha de alumínio (20 µm) com os dias da semana impressos. Cada blister contém 28 comprimidos

As apresentações são de 1x28 comprimidos e de 3x28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

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

Bayer Portugal, Lda.  
Avenida Vitor Figueiredo nº4 - 4º piso  
2790-255 Carnaxide  
Portugal

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.º de registo: 4761383 – 1x28 comprimidos, 1 mg + 2 mg, blisters de polivinilo transparente/alumínio.

N.º de registo: 4761482 – 3x28 comprimidos, 1 mg + 2 mg, blisters de polivinilo transparente/alumínio.

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

Data da primeira Autorização de Introdução no Mercado: 3 de outubro de 2003

Data da última renovação da Autorização de Introdução no Mercado: 18 de agosto de 2009

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

01/2024