RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1 - NOME DO MEDICAMENTO

Qlaira, comprimidos revestidos por película

2 - COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada carteira (28 comprimidos revestidos por película) contém, na seguinte ordem:

- 2 comprimidos amarelo escuros, cada um contendo 3 mg de valerato de estradiol
- 5 comprimidos vermelho médios, cada um contendo 2 mg de valerato de estradiol e 2 mg de dienogest
- 17 comprimidos amarelo claros, cada um contendo 2 mg de valerato de estradiol e 3 mg de dienogest
- 2 comprimidos vermelho escuros, cada um contendo 1 mg de valerato de estradiol
- 2 comprimidos brancos não contêm substâncias ativas

Excipiente com efeito conhecido: lactose (não mais que 50 mg por comprimido).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 - FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película amarelo escuro, redondo com faces biconvexas, sendo uma das faces marcada com as letras "DD" num hexágono regular

Comprimido revestido por película vermelho médio, redondo com faces biconvexas, sendo uma das faces marcada com as letras "DJ" num hexágono regular

Comprimido revestido por película amarelo claro, redondo com faces biconvexas, sendo uma das faces marcada com as letras "DH" num hexágono regular

Comprimido revestido por película vermelho escuro, redondo com faces biconvexas, sendo uma das faces marcada com as letras "DN" num hexágono regular

Comprimido revestido por película branco, redondo com faces biconvexas, sendo uma das faces marcada com as letras "DT" num hexágono regular

4 - INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção oral.

Tratamento de hemorragia menstrual intensa em mulheres sem patologia orgânica que desejam contraceção oral.

A decisão de prescrever Qlaira 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 Qlaira 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 Qlaira

Os comprimidos têm de ser tomados, pela ordem indicada na embalagem, todos os dias por volta da mesma hora, se necessário com um pouco de líquido. A toma de comprimidos é contínua. Deve ser tomado um comprimido, diariamente, durante 28 dias consecutivos. Cada blister subsequente é iniciado no dia seguinte ao último comprimido da carteira anterior. A hemorragia de privação geralmente começa durante a toma dos últimos comprimidos de uma carteira e poderá não ter terminado antes da próxima carteira ser iniciada. Em algumas mulheres, a hemorragia começa após serem tomados os primeiros comprimidos da nova carteira.

Como iniciar Qlaira

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

A toma dos comprimidos deverá iniciar-se no 1º dia do ciclo menstrual da mulher (isto é, no primeiro dia da hemorragia menstrual).

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

A mulher deverá começar com Qlaira no dia após o último comprimido ativo (o último comprimido que contém substâncias ativas) do seu COC anterior. No caso de ter sido utilizado um anel vaginal ou sistema transdérmico, a mulher deverá iniciar a utilização de Qlaira no dia da remoção.

- 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 poderá iniciar em qualquer dia quando está a mudar de uma pílula apenas com progestagénio (ou no dia da remoção de um implante ou de um DLIU, 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 **9 dias** de toma de comprimidos.

- A seguir a um aborto ocorrido no primeiro trimestre

A mulher poderá começar imediatamente. Se assim for, não há necessidade de medidas contraceptivas adicionais.

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

Para mulheres a amamentar, ver secção 4.6.

As mulheres deverão ser aconselhadas a iniciar Qlaira entre o 21º e o 28º dia após um parto ou um aborto ocorrido no segundo trimestre de gravidez. Quando iniciar mais tarde, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar um método adicional de barreira durante os primeiros 9 dias em que toma os comprimidos. No entanto, se já tiver ocorrido uma relação sexual, deverá excluir-se primeiro a hipótese de gravidez antes de iniciar a utilização do COC ou então a mulher deverá esperar pelo seu primeiro período menstrual.

O que fazer quando houver esquecimento de comprimidos

Os comprimidos placebo (brancos) esquecidos podem não ser considerados. No entanto, estes deverão ser eliminados para evitar o prolongamento não intencional do intervalo entre a toma de comprimidos ativos.

O aconselhamento seguinte apenas se refere ao esquecimento de comprimidos ativos:

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

Se o atraso for **superior a 12 horas** poderá haver redução na eficácia contraceptiva.

A mulher deverá tomar o comprimido esquecido logo que se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Depois os restantes comprimidos serão tomados à hora habitual.

Dependendo do dia do ciclo em que o comprimido é esquecido (ver tabela abaixo para detalhes), têm de ser utilizadas **medidas contraceptivas de suporte** (por ex. um método de barreira como um preservativo) de acordo com os seguintes princípios:

DIA	Cor Teor de valerato de estradiol (VE)/dienogest (DNG)	Princípios a seguir se <u>um</u> comprimido esquecido mais que 12 horas:
1 – 2	Comprimidos amarelo escuros (3,0 mg VE)	- Tomar imediatamente o comprimido esquecido comprimido seguinte como habitual (mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos no mesmo dia) - Continuar a toma de comprimidos de modo normal - Utilizar contraceção de suporte nos próximos 9 dias
3 – 7	Comprimidos vermelho médios (2,0 mg VE + 2,0 mg DNG)	
8 – 17	Comprimidos amarelo claros (2,0 mg VE + 3,0 mg DNG)	

18 – 24	Comprimidos amarelo claros (2,0 mg VE + 3,0 mg DNG)	- Eliminar a carteira atual e começar imediatamente com a primeira pílula de uma nova carteira - Continuar a toma de comprimidos de modo normal - Contraceção de suporte nos próximos 9 dias
25 – 26	Comprimidos vermelho escuros (1,0 mg VE)	- Tomar imediatamente o comprimido esquecido e o comprimido seguinte como habitual (mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos no mesmo dia) - Não é necessária contraceção de suporte
27 – 28	Comprimidos brancos (Placebos)	- Eliminar o comprimido esquecido e continuar a toma de comprimidos de modo normal - Não é necessária contraceção de suporte

Não devem ser tomados mais que dois comprimidos num determinado dia.

Se uma mulher se esqueceu de iniciar uma nova carteira ou se não tomou um ou mais comprimidos durante os dias 3 – 9 da carteira, ela poderá já estar grávida (desde que tenha tido relações sexuais nos 7 dias anteriores à distração). Quantos mais comprimidos (dos que têm duas substâncias ativas combinadas nos dias 3 – 24) forem esquecidos e quanto mais perto estes estiverem da fase de comprimidos placebo, maior o risco de uma gravidez.

Se a mulher esqueceu comprimidos e posteriormente não ocorrer hemorragia de privação no fim da carteira / início da nova carteira, deverá ser considerada a possibilidade de gravidez.

Aconselhamento em caso de perturbações gastrointestinais

No caso de perturbações gastrointestinais graves (por ex. vómitos ou diarreia), a absorção poderá não ser completa, devendo-se tomar medidas contraceptivas adicionais.

Se ocorrerem vómitos dentro de 3 a 4 horas depois da toma de comprimido ativo, deverá ser tomado o comprimido seguinte assim que possível. Este comprimido deverá ser tomado dentro de 12 horas em relação à hora habitual de toma, se 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 de comprimidos”. Se a mulher não quiser alterar o seu esquema posológico habitual, deverá tomar o(s) comprimido(s) correspondente(s) de outro blister.

Informação adicional sobre populações especiais

Crianças e adolescentes

Não existem dados disponíveis sobre a utilização em adolescentes com idade inferior a 18 anos.

População geriátrica

Qlaira não é indicado após a menopausa

Doentes com compromisso hepático

Qlaira está contraindicado em mulheres com doenças hepáticas graves. Ver também secção 4.3.

Doentes com compromisso renal

Qlaira não foi estudado especificamente em doentes com insuficiência renal.

4.3 Contraindicações

Os contraceptivos hormonais combinados (CHCs) não deverão ser utilizados nas seguintes situações. Se alguma destas situações surgir 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 hiper-homocisteinemia e anticorpos antifosfolipídicos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico)
  - Antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais
  - Um risco elevado de tromboembolismo arterial devido a múltiplos fatores de risco (ver secção 4.4) ou à presença de um fator de risco grave, tal como:
    - diabetes mellitus com sintomas vasculares
    - hipertensão grave
    - dislipoproteinemia grave
- Presença ou antecedentes de doença hepática grave desde que os valores da função hepática não tenham regressado ao normal;
- Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- Conhecimento ou suspeita de neoplasias malignas influenciadas por esteroides sexuais (por ex. de órgãos genitais ou da mama);
- Hemorragia vaginal não diagnosticada;
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Se alguma das patologias ou fatores de risco abaixo mencionados estiver presente, a adequabilidade de Qlaira 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 Qlaira 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).

As seguintes advertências e precauções são principalmente derivadas de dados clínicos e epidemiológicos de COCs contendo *etinilestradiol*.

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 a um menor risco de TEV. Dados limitados sugerem que Qlaira pode ter um risco de TEV ao mesmo nível. A decisão de utilizar qualquer outro medicamento (tal como Qlaira) em detrimento de um conhecido por ter menor risco de TEV, deverá ser tomada apenas depois de discutida com a mulher para assegurar que esta compreende o risco de TEV com os CHCs, 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 hormonais combinados de doses baixas (<50 µg etinilestradiol) descobriram que das 10.000 mulheres, entre 6 e 12 irão desenvolver TEV no espaço de um ano.

Estima-se que em cada 10.000 mulheres que utilizam um CHC contendo levonorgestrel, cerca de 6¹ desenvolverão um TEV em um ano.

Evidência epidemiológica limitada sugere que o risco de TEV com o uso de Qlaira pode estar ao mesmo nível que o risco com outros CHCs, incluído levonorgestrel.

O número de TEVs por ano com CHCs de baixa dosagem 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.

---

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

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).

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

Tabela: Fatores de risco para TEV

Fatores de risco	Comentário
Obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m ²)	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante considerar se outros fatores de risco também presentes.
Imobilização prolongada, grande cirurgia, qualquer cirurgia às pernas ou à pélvis, neurocirurgia ou traumatismo importante Nota: a imobilização temporária, incluindo viagens aéreas >4 horas, também pode ser um fator de risco de TEV, particularmente em mulheres com outros fatores de risco	Nestas situações, é aconselhável descontinuar a utilização de pílula (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos, quatro semanas antes) e não retomar até duas semanas após completa remobilização. Deverá ser utilizado outro método de contraceção para evitar uma gravidez não intencional. O tratamento antitrombótico deverá ser considerado se Qlaira 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). Qlaira 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

Um risco aumentado de cancro do colo do útero em utilizadoras a longo prazo de COCs (> 5 anos) tem sido relatado em alguns estudos epidemiológicos, mas continua a ser controversa a extensão dos efeitos confundíveis de comportamento sexual e de outros fatores, tais como o papiloma-vírus humano (HPV).

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos relatou que existe um ligeiro risco relativo aumentado (RR = 1,24) de diagnóstico de cancro da mama em mulheres utilizadoras atuais de COCs. O risco adicional desaparece gradualmente 10 anos depois da suspensão da utilização de COC. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o número adicional de diagnósticos de cancro da mama em utilizadoras atuais e recentes de COC é pequeno comparativamente ao risco global de cancro da mama. Estes estudos não mostram uma relação causal. O padrão observado de risco aumentado pode ser devido a um diagnóstico mais precoce de cancro da mama em utilizadoras de COCs, aos efeitos biológicos dos COCs ou à combinação de ambos. Os cancros da mama diagnosticados nas mulheres que sempre tomaram contraceptivos orais tendem a ser menos avançados clinicamente do que os cancros diagnosticados nas não utilizadoras de contraceptivos orais.

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 com risco de vida. Dever-se-á considerar a hipótese de um tumor hepático no diagnóstico diferencial quando ocorrem: dor abdominal superior intensa, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres que tomam COCs.

Hepatite C

Durante os ensaios clínicos com o regime terapêutico combinado, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina, 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 ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, 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, e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina 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 os seguintes regimes terapêuticos combinados: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Ver secção 4.5.

- Outras situações

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com antecedentes familiares, podem apresentar risco aumentado de pancreatite quando utilizam COCs.

Embora tenham sido notificados pequenos aumentos da tensão arterial em muitas mulheres que tomam COCs, aumentos clinicamente relevantes são raros. No entanto, se uma hipertensão significante sustentada clinicamente se desenvolver durante a utilização de um COC, então é prudente que o médico retire o COC e trate a hipertensão. Quando for considerado apropriado, o COC poderá ser retomado desde que se atinjam valores normais da tensão arterial com terapêutica anti-hipertensora.

Foi relatada a ocorrência ou agravamento das seguintes situações tanto na gravidez como na utilização de COC, mas a evidência de uma associação com a utilização de COC é inconclusiva:

icterícia e/ou prurido relacionados com a colestase; litíase biliar; porfíria; lúpus eritematoso sistémico; síndrome hemolítica urémica; coreia de Sydenham, herpes gestacional; otosclerose com perda de audição.

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

As alterações agudas ou crónicas da função hepática poderão requerer a interrupção da utilização de COC até os marcadores da função hepática voltarem ao normal. A recorrência de icterícia colestatática que ocorreu primeiro durante uma gravidez ou durante a utilização prévia de esteroides sexuais exige a interrupção de COCs.

Embora os COCs possam ter algum efeito na resistência periférica à insulina e na tolerância à glucose, não se provou ser necessário alterar o regime terapêutico em mulheres diabéticas que utilizam COCs de baixa dosagem (contendo < 0,05 mg de etinilestradiol). No entanto, as mulheres diabéticas deverão ser atentamente observadas enquanto tomam COCs, particularmente na fase inicial da utilização de COC.

Agravamento de depressão endógena, de epilepsia, de doença de Crohn e de colite ulcerosa foram relatados com a utilização de COC.

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

Ocasionalmente poderá 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.

Os estrogénios poderão causar retenção de fluidos e, como tal, doentes com disfunção cardíaca ou renal deverão ser cuidadosamente observadas. Doentes com insuficiência renal terminal deverão ser atentamente observadas, uma vez que o nível de estrogénios circulantes poderá ser aumentado após a administração de Qlaira.

Este medicamento não contém mais do que 50 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..

Exame/consulta médica

Antes se iniciar ou reinstaurar a utilização de Qlaira, deverá ser feita uma história clínica completa (incluindo história familiar) e excluir a hipótese de gravidez. Deverá ser medida a tensão arterial ser feito um exame físico da mulher, com base nas contra-indicações (ver secção 4.3) e advertências (ver secção 4.4). É importante chamar a atenção da mulher para a informação sobre trombose venosa e arterial, incluindo o risco de Qlaira 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 e seguir as instruções. A frequência e a natureza destes exames deverão ser baseadas nas normas práticas estabelecidas e adaptadas de forma individual à mulher.

As mulheres deverão ser informadas 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, por exemplo, nos seguintes casos: comprimidos ativos esquecidos (secção 4.2), perturbações gastrointestinais (secção 4.2) durante a toma de comprimidos ativos ou medicação concomitante (secção 4.5).

Controlo de ciclo

Com todos os COCs, poderão ocorrer hemorragias irregulares (microrragia ou hemorragia de disrupção), especialmente durante os primeiros meses de utilização. Portanto, a avaliação de qualquer hemorragia irregular só tem significado após um período de adaptação de cerca de 3 ciclos.

Com base em diários de doentes de um ensaio clínico comparativo, a percentagem de mulheres por ciclo que apresentou hemorragia intracíclica foi de 10 – 18% para mulheres utilizando Qlaira.

As utilizadoras de Qlaira poderão apresentar amenorreia apesar de não estarem grávidas. Com base em diários de doentes, a amenorreia ocorre em aproximadamente 15% dos ciclos.

Se Qlaira tiver sido tomado de acordo com as instruções descritas na Secção 4.2, é pouco provável que a mulher esteja grávida. Se Qlaira não tiver sido tomado de acordo com estas instruções antes da falta da primeira hemorragia de privação ou se não ocorrer a hemorragia de privação em dois ciclos consecutivos, dever-se-á despistar uma gravidez, antes de continuar com a utilização de Qlaira.

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

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.

Estudos de interação foram apenas realizados em adultos.

As seguintes interações foram notificadas literatura para os COCs em geral ou foram estudadas em ensaios clínicos com Qlaira.

*** Efeitos de outros medicamentos em Qlaira**

Podem ocorrer interações com outros medicamentos que induzem as enzimas microssomais que pode resultar num aumento da depuração das hormonas sexuais e que poderá provocar uma hemorragia de disrupção e/ou falha contracetiva.

Controlo

A indução enzimática pode já ter sido observada após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada num período de poucas semanas. Após a suspensão da terapêutica a indução enzimática pode ser mantida durante cerca de 4 semanas.

Tratamento de curto prazo

Mulheres em tratamento com medicamentos que induzem as enzimas devem utilizar temporariamente um método barreira ou outro método contraceptivo para além do COC. O método barreira deve ser utilizado durante todo o período da terapêutica concomitante e durante os 28 dias após a sua suspensão. Se essa terapêutica continuar para além do fim dos comprimidos com substância ativa na embalagem do COC, os comprimidos de placebo devem ser eliminados e iniciar de imediato a próxima embalagem de COC.

Tratamento de longo prazo

Recomenda-se um outro método contraceptivo confiável e não hormonal em mulheres em tratamento de longo prazo com substâncias ativas indutoras de enzimas hepáticas.

Substâncias que aumentam a depuração dos COCs (diminuição da eficácia dos COCs por indução enzimática), ex.:

Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, terapêutica VIH ritonavir, nevirapina e efavirenz e possivelmente também felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e produtos à base de plantas contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Num estudo clínico, a rifampicina, forte indutor citocromo P450 (CYP) 3A4, ocasionou diminuições significativas nas concentrações no estado estacionário e nas exposições sistémicas de dienogest e estradiol. A AUC (0-24h) de dienogest e estradiol no estado estacionário foram diminuídas em 83% e em 44%, respetivamente.

Substâncias com efeitos variáveis na depuração do COC:

Quando co-administrados com COCs, muitos 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 concreto destas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos.

Por este motivo, deve consultar-se a informação de prescrição das terapêuticas concomitantes VIH/VHC para identificar as potenciais interações e quaisquer recomendações relacionadas. Em caso de dúvida, as mulheres em terapêutica com inibidores da protease ou inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa devem utilizar um método contraceptivo barreira adicional.

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

Dienogest é um substrato do CYP3A4.

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.

A coadministração com cetoconazol, forte inibidor enzimático da CYP3A4, resultou num aumento de 2.9 vezes e 1.6 vezes da AUC_{0-24 h} no estado estacionário de dienogest e estradiol, respetivamente. Quando coadministrada com o moderado inibidor eritromicina, a AUC_{0-24 h} de dienogest e de estradiol no estado estacionário foram aumentadas em 1.6 e 1.3 vezes, respetivamente.

Efeitos de Qlaira noutros medicamentos

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

A farmacocinética da nifedipina não foi afetada pela administração concomitante de 2 mg dienogest + 0,03 mg etinilestradiol, confirmando assim resultados de estudos in vitro que indicam que a inibição de enzimas CYP por Qlaira é pouco provável na dose terapêutica.

Outras interações

Antivirais de ação direta (AAD) e medicamentos contendo etinilestradiol, como os CHC

Durante os ensaios clínicos com o regime terapêutico combinado, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina, 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 ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, foram observados aumentos da ALT nas mulheres a utilizarem medicamentos com etinilestradiol, tais como os CHC.

Antivirais de ação direta (AAD) e medicamentos contendo estrogénios, diferentes do etinilestradiol, como o estradiol

As mulheres a utilizar outros estrogénios, diferentes do etinilestradiol, como o estradiol, e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina 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 os seguintes regimes terapêuticos combinados: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver secção 4.4).

Análises laboratoriais

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Qlaira não deverá ser utilizado durante a gravidez.

Se a gravidez ocorre durante a utilização de Qlaira, a ingestão deve ser interrompida. No entanto, estudos epidemiológicos extensos com COCs contendo etinilestradiol 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 não indicam um risco para a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

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

Amamentação

O aleitamento pode ser influenciado pelos COCs uma vez que estes poderão reduzir a quantidade de leite produzido e alterar a sua composição. Como tal, não deverá ser, de forma geral, recomendada a utilização de COCs durante a amamentação. Quantidades reduzidas dos esteroides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos poderão ser eliminados no leite. Estas quantidades poderão afetar a criança.

Fertilidade

Qlaira está indicada para a prevenção da gravidez. Para informação em como retomar a fertilidade, ver secção 5.1.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos relativos á capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas em utilizadoras de COCs.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns reportadas com Qlaira quando usado como contraceptivo oral ou no tratamento de hemorragia menstrual intensa em mulheres sem patologia orgânica que desejam contraceção oral são acne, desconforto mamário, cefaleia, hemorragia intracíclica, náuseas e aumento de peso.

Lista tabelar de reações adversas

A tabela abaixo relata reações adversas (RAs) segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA (MedDRA SOCs). É listado o termo MedDRA (versão 12.0) mais apropriado para descrever uma certa reação adversa. Sinónimos ou situações relacionadas não são listadas, mas deverão ser igualmente consideradas. As frequências são baseadas em dados de ensaios clínicos. As reações adversas foram registadas em 5 estudos clínicos de fase III (N = 2.266 mulheres em risco de gravidez, N = 264 mulheres sofrendo de hemorragia uterina disfuncional sem patologia orgânica que desejam contraceção oral) e consideradas como, pelo menos, relacionadas possível e causalmente com a utilização de Qlaira. Todas as RAMs listadas na categoria “raras” ocorreram em 1 a 2 voluntárias, resultando em < 0,1%.

N = 2.530 mulheres (100,0%)

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Infeções e infestações		Infeção fúngica Infeção micótica vulvovaginal ¹ Infeção vaginal	Candidíase Herpes oral Doença inflamatória pélvica Presumível síndrome de histoplasmose ocular Tinea versicolor Infeção do trato urinário Vaginite bacteriana
Doenças do metabolismo e da nutrição		Apetite aumentado	Retenção de fluidos Hipertrigliceridemia
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão/humor deprimido Perturbação emocional ² Insónia Libido diminuída ³ Perturbação mental Alteração de humor ⁴	Agressão Ansiedade Disforia Libido aumentada Nervosismo Pesadelo Agitação Perturbação do sono Stress
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia ⁵	Tonturas Enxaqueca ⁶	Distúrbio na atenção Parestesia Vertigens
Afeções oculares			Intolerância a lentes de contacto Olho seco Inchaço ocular
Cardiopatias			Enfarte do miocárdio Palpitações
Vasculopatias		Afrontamento Hipertensão	Hemorragia em veia varicosa Tromboembolismo venoso (TEV) Tromboembolismo arterial (TEA) Hipotensão Flebite superficial Dor venosa
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal ⁷ Náuseas	Diarreia Vómitos	Obstipação Boca seca Dispepsia Doença do refluxo gastroesofágico
Afeções hepatobiliares		Enzimas hepáticas aumentadas ⁸	Hiperplasia nodular focal do fígado Colecistite crónica

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000 e < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Acne ⁹	Alopecia Hiperidrose Prurido ¹⁰ Erupção cutânea ¹¹	Reação alérgica cutânea ¹² Cloasma Dermatite Hirsutismo Hipertricose Neurodermatite Afeção na pigmentação Seborreia Afeção cutânea ¹³
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares	Dor de costas Dor em maxilar Sensação de peso
Doenças renais e urinárias			Dor no trato urinário
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Amenorreia Desconforto mamário ¹⁴ Dismenorreia Hemorragia intracíclica (Metrorragia) ¹⁵	Intumescência mamária ¹⁶ Massa mamária Displasia cervical Hemorragia uterina disfuncional Dispareunia Doença da mama fibrocística Menorragia Perturbação menstrual Quisto ovárico Dor pélvica Síndrome pré-menstrual Leiomioma uterino Espasmo uterino Hemorragia uterina/vaginal, incl. microrragia ¹⁷ Corrimento vaginal Secura vulvovaginal	Hemorragia de privação anormal Neoplasma mamário benigno Cancro da mama in situ Quisto mamário Corrimento mamário Pólipo cervical Eritema do colo uterino Hemorragia no coito Galactorreia Corrimento genital Hipomenorreia Menstruação atrasada Quisto ovárico rompido Odor vaginal Sensação de ardor vulvovaginal Desconforto vulvovaginal
Doenças do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Asma Dispneia Epistaxe
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga Irritabilidade Edema ¹⁸	Dor de peito Mal-estar Pirexia
Exames complementares de diagnóstico	Peso aumentado	Peso diminuído Alterações de tensão arterial ¹⁹	Esfregaço do colo uterino anormal

- ¹ incluindo candidíase vulvovaginal e espécimen de fungo cervical identificado
- ² incluindo instabilidade de afeto e choro
- ³ incluindo perda de libido
- ⁴ incluindo humor alterado e variações de humor
- ⁵ incluindo cefaleia de tensão e cefaleia sinusal
- ⁶ incluindo enxaqueca com aura e enxaqueca sem aura
- ⁷ incluindo distensão abdominal, dor abdominal superior e dor abdominal inferior
- ⁸ incluindo alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada e gama-glutamilttransferase aumentada
- ⁹ incluindo acne pustular
- ¹⁰ incluindo prurido generalizado e erupção cutânea prurítica
- ¹¹ incluindo erupção cutânea macular
- ¹² incluindo dermatite alérgica e urticária
- ¹³ incluindo pele esticada
- ¹⁴ incluindo dor mamária, sensibilidade mamária, perturbação mamilar e dor mamilar
- ¹⁵ incluindo menstruação irregular
- ¹⁶ incluindo inchaço mamário
- ¹⁷ incluindo hemorragia vaginal, hemorragia genital e hemorragia uterina
- ¹⁸ incluindo edema periférico
- ¹⁹ incluindo tensão arterial aumentada e tensão arterial diminuída

Descrição de reações adversas selecionadas

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

A ocorrência de amenorreia e hemorragia intracíclica com base em diários de doentes está sumariada na secção 4.4 Controlo de ciclo.

Os seguintes acontecimentos adversos graves têm sido notificados em utilizadoras de 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 nas utilizadoras de COC. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos, o número adicional é baixo em relação ao risco total de cancro da mama. A relação causal com a utilização de COC é desconhecida. Para mais informação, ver secções 4.3 e 4.4;
- Tumores hepáticos;

Outras situações

- Eritema nodoso, eritema multiforme;
- Corrimento mamário;
- Hipertensão;
- Ocorrência ou agravamento de situações em que a associação com a utilização de COCs não é conclusiva: doença de Crohn, colite ulcerosa, epilepsia, enxaqueca, mioma uterino, porfíria, lúpus

eritematoso sistémico, herpes gestacional, coreia de Sydenham, síndrome hemolítica urémica, icterícia colestática;

- Em mulheres com angioedema hereditário, a utilização de estrogénios exógenos pode induzir ou exacerbar os seus sintomas;
- Perturbações agudas ou crónicas da função hepática poderão implicar a suspensão da utilização de COCs até que os marcadores da função hepática retornem ao normal;
- Cloasma;
- Hipersensibilidade (incluindo sintomas como erupção cutânea, urticária).

Interações

A hemorragia de disrupção e/ou falha contraceptiva podem resultar da interação de outros medicamentos (indutores de enzimas) com contraceptivos orais (ver secção 4.5).

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/submissaooram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não se registaram acontecimentos nocivos graves de sobredosagem. Os sintomas que poderão eventualmente ocorrer no caso de tomar uma sobredosagem de comprimidos ativos são: náuseas, vómitos e, em jovens, hemorragia vaginal ligeira. Não existem antídotos e o tratamento a seguir deverá ser sintomático.

5 - PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação Farmacoterapêutica: 8.5.1.2 Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas, Hormonas sexuais, Estrogénios e progestagénios, Anticoncepcionais.

Classificação ATC: G03AB08

Em ensaios clínicos efetuados com Qlaira na União Europeia e nos EUA/Canadá, foram calculados os seguintes índices de Pearl:

Índice de Pearl (18-50 anos de idade)

Falha do método: 0,42 (limite superior 95% IC 0,77)

Falha da utilizadora + do método: 0,79 (limite superior 95% IC 1,23)

Índice de Pearl (18-35 anos de idade)

Falha do método: 0,51 (limite superior 95% IC 0,97)

Falha da utilizadora + do método: 1,01 (limite superior 95% IC 1,59)

O efeito contraceptivo dos COCs é baseado na interação de diversos fatores, dos quais os mais importantes são vistos como sendo a inibição da ovulação, alterações na secreção cervical e alterações no endométrio.

Num estudo de inibição da ovulação em 3 ciclos, o tratamento com Qlaira levou à supressão do desenvolvimento folicular na maioria das mulheres. A atividade ovárica retornou a níveis pré-tratamento durante o ciclo pós-tratamento.

Qlaira está doseado utilizando um regime decrescente de estrogénio e um regime crescente de progestina que pode ser utilizado para tratar hemorragia menstrual intensa na ausência de uma patologia orgânica, sintomas por vezes referidos como hemorragia uterina disfuncional (HUD).

Dois estudos multicêntricos, aleatorizados com dupla ocultação, de desenho similar, foram realizados para avaliar a eficácia e segurança de Qlaira em mulheres com sintomas de HUD que desejaram contraceção oral. No total, 269 mulheres foram aleatorizadas com Qlaira e 152 doentes com placebo.

Após 6 meses de tratamento, a perda mediana de sangue menstrual foi diminuída em 88%, de 142 ml para 17 ml, no grupo Qlaira comparada com 24%, de 154 ml para 117 ml, no grupo placebo.

Após 6 meses de tratamento, a proporção de mulheres que foram completamente curadas de qualquer sintoma HUD foi de 29% no grupo Qlaira comparada com 2% no grupo placebo.

O estrogénio em Qlaira é o valerato de estradiol, um éster do 17 β -estradiol humano natural (1 mg de valerato de estradiol corresponde a 0,76 mg de 17 β -estradiol). Este estrogénio difere dos estrogénios etinilestradiol ou o seu pró-fármaco mestranol utilizados em outros COCs pela ausência de um grupo etinil na posição 17alfa.

Dienogest é um derivado da nortestosterona com atividade não androgénica, mas sim antiandrogénica de aproximadamente um terço da do acetato de ciproterona. Dienogest liga-se ao recetor da progesterona do útero humano com apenas 10% da atividade relativa da progesterona. Apesar da sua baixa afinidade ao recetor da progesterona, dienogest tem um forte efeito progestagénico in vivo. Dienogest não tem atividade androgénica, mineralocorticoide ou glucocorticoide significativa in vivo.

A histologia endometrial foi investigada num subgrupo de mulheres (n = 218) em um estudo clínico após 20 ciclos de tratamento. Não houve resultados anormais.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

- Dienogest

Absorção

O dienogest, administrado oralmente, é absorvido rápida e quase completamente. Concentrações séricas máximas de 90,5 ng/ml são atingidas em cerca de 1 hora após administração oral de comprimido de Qlaira contendo 2 mg valerato de estradiol + 3 mg dienogest. A biodisponibilidade é de cerca de 91%. A farmacocinética de dienogest é dose-proporcional dentro da dosagem de 1 – 8 mg.

A ingestão concomitante de alimentos não tem efeito clinicamente relevante na razão e extensão da absorção de dienogest.

Distribuição

Uma fração relativamente elevada de 10% de dienogest circulante está presente na forma livre, estando aprox. 90% ligado não especificamente à albumina. Dienogest não se liga às proteínas específicas de transporte SHBG e CBG. O volume de distribuição no estado estacionário (Vd,ss) de dienogest é de 46 l após administração intravenosa de 85 µg de 3H-dienogest.

Biotransformação

Dienogest é quase completamente metabolizado pelas conhecidas vias de metabolismo de esteroides (hidroxilação, conjugação), principalmente pela CYP3A4. Os metabolitos farmacologicamente inativos são eliminados rapidamente, resultando em dienogest como a maior fração no plasma, contabilizando aproximadamente 50% dos compostos derivados de dienogest circulantes. A depuração total após a administração intravenosa de 3H-dienogest foi calculada em 5,1 l/h.

Eliminação

A semivida de dienogest no plasma é de aproximadamente 11 horas. Dienogest é extensamente metabolizado e apenas 1% do fármaco é eliminado inalterado. A razão da eliminação urinária:feecal é de cerca de 3:1 após administração oral de 0,1 mg/kg. Após administração oral, 42% da dose é eliminada dentro das primeiras 24 h e 63% dentro de 6 dias por eliminação renal. Uns 86% combinados da dose são eliminados pela urina e fezes após 6 dias.

Situações de estado estacionário

A farmacocinética de dienogest não é influenciada pelos níveis de SHBG. O estado estacionário é alcançado após 3 dias com a mesma dosagem de 3 mg de dienogest em combinação com 2 mg de valerato de estradiol. As concentrações séricas mínimas, máximas e médias de dienogest no estado estacionário são de 11,8 ng/ml, de 82,9 ng/ml e de 33,7 ng/ml, respetivamente. A razão de acumulação média para a AUC (0-24h) foi determinada como sendo 1,24.

- Valerato de estradiol

Absorção

Após administração oral, o valerato de estradiol é completamente absorvido. A clivagem em estradiol e em ácido valérico ocorre durante a absorção pela mucosa intestinal ou no decurso da primeira passagem pelo fígado. Isto origina estradiol e os seus metabolitos estrona e estriol. Concentrações séricas máximas de estradiol de 70,6 pg/ml são atingidas entre 1,5 e 12 horas após ingestão única de comprimido contendo 3 mg de valerato de estradiol no Dia 1.

Biotransformação

O ácido valérico sofre metabolismo muito rápido. Após administração oral, aproximadamente 3% da dose está diretamente biodisponível como estradiol. O estradiol sofre um extenso efeito de primeira passagem e uma parte considerável da dose administrada é logo metabolizada na mucosa gastrointestinal. Juntamente com o metabolismo pré-sistêmico no fígado, cerca de 95% da dose administrada oralmente metaboliza-se antes de entrar na circulação sistêmica. Os metabolitos principais são a estrona, o sulfato de estrona e o glucuronido de estrona.

Distribuição

No soro, 38% de estradiol está ligado à SHBG, 60% à albumina e 2-3% circula na forma livre. O estradiol pode induzir ligeiramente as concentrações séricas de SHBG de um modo dose-dependente. No dia 21 do ciclo de tratamento, a SHBG foi de aproximadamente 148% da linha base, decrescendo para cerca de 141% da linha base ao dia 28 (fim da fase placebo). Foi determinado um volume de distribuição aparente de aproximadamente 1,2 l/kg após administração IV.

Eliminação

A semivida do estradiol circulante no plasma é de cerca de 90 min. No entanto, após administração oral, a situação diverge. Devido à vasta pool circulante de glucuronidos e sulfatos de estrogênio, assim como à recirculação enterohepática, a semivida terminal de estradiol após administração oral representa um parâmetro composto, o qual é dependente de todos estes processos e encontra-se no intervalo de cerca de 13-20h.

O estradiol e os seus metabolitos são eliminados principalmente na urina, sendo cerca de 10% eliminados nas fezes.

Situações de estado estacionário

A farmacocinética do estradiol é influenciada pelos níveis de SHBG. Em mulheres jovens, os níveis de estradiol medidos no plasma são um composto do estradiol endógeno e do estradiol gerado a partir de Qlaira. Durante a fase de tratamento com 2 mg valerato de estradiol + 3 mg dienogest, as concentrações séricas máximas e médias de estradiol no estado estacionário são de 66,0 pg/ml e de 51,6 pg/ml, respetivamente. Ao longo do ciclo de 28 dias, foram mantidas concentrações mínimas estáveis de estradiol, que variaram deste 28,7 pg/ml a 64,7 pg/ml.

Populações especiais

A farmacocinética de Qlaira não foi investigada em doentes com compromisso da função renal ou do fígado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para os humanos com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade para a reprodução. Um estudo de carcinogenicidade com dienogest em ratinhos e um estudo mais limitado em ratos não mostrou aumento em tumores, no entanto, é bem conhecido que devido à sua ação hormonal, os esteroides sexuais podem promover o crescimento de certos tecidos e tumores hormonodependentes.

6 - INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimidos revestidos por película ativos

Lactose mono-hidratada
Amido de milho
Amido de milho pré-gelificado
Povidona K25 (E1201)
Estearato de magnésio (E572)

Hipromelose tipo 2910 (E464)
Macrogol 6000
Talco (E553b)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
e/ou
Óxido de ferro amarelo (E172)

Comprimidos revestidos por película placebo (inativos)

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada
Amido de milho
Povidona K25 (E1201)
Estearato de magnésio (E572)

Revestimento do comprimido:

Hipromelose tipo 2910 (E464)
Talco (E553b)
Dióxido de titânio (E171)

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

Blister de PVC/Alumínio transparente em carteira de cartão.

- Apresentações:

1 x 28 comprimidos revestidos por película
3 x 28 comprimidos revestidos por película
6 x 28 comprimidos revestidos por película

Cada carteira (28 comprimidos revestidos por película) contém, na seguinte ordem: 2 comprimidos amarelo escuros e 5 comprimidos vermelho médios e 17 comprimidos amarelo claros e 2 comprimidos vermelho escuros e 2 comprimidos brancos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7 - TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8 - NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5170063 – 28 comprimidos, blister de PVC/Alumínio transparente em carteira de cartão.

N.º de registo: 5170071 – (3 x 28) 84 comprimidos, blisters de PVC/Alumínio transparente em carteira de cartão.

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

Data da primeira autorização: 27 de janeiro de 2009

Data da última renovação: 07 de outubro de 2013

10 - DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10 de abril de 2025