

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Denille 2 mg+0.03 mg comprimido revestido por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 2 mg dienogest e 0.03 mg de etinilestradiol.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Lactose monoidratada (54.6 mg), glucose (0.085 mg), lecitina de soja (0.031 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película brancos ou quase brancos, redondos e biconvexos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Contraceção oral.
- Tratamento da acne moderada após o insucesso de terapêuticas tópicas adequadas ou do tratamento com um antibiótico oral em mulheres que optam por utilizar um contraceptivo oral.

A decisão de prescrever Denille 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 Denille 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

Com uma utilização correta da contraceção oral combinada, a taxa de falha é de cerca de 1% ao ano. No caso de esquecimento de uma toma ou se esta for feita incorretamente, a taxa de falha poderá aumentar.

Como tomar Denille

Os comprimidos têm de ser tomados todos os dias à mesma hora, se necessário com um pouco de líquido. Deve tomar um comprimido diariamente durante 21 dias

consecutivos. O blister seguinte deverá ser iniciado após um intervalo de 7 dias sem ingestão de comprimidos, durante o qual ocorre habitualmente uma hemorragia de privação. Esta inicia-se normalmente 2 a 3 dias após o último comprimido e poderá não terminar antes do início da próxima embalagem.

A melhoria aparente da acne geralmente demora, pelo menos, três meses e foram notificadas melhorias adicionais após seis meses de tratamento. As mulheres devem ser avaliadas 3-6 meses após o início do tratamento e periodicamente daí em diante, para rever a necessidade de se continuar com o tratamento.

É aconselhável o uso a longo prazo, respeitando os princípios aplicáveis à indicação de contraceção.

Como começar a tomar Denille

Sem toma prévia de contraceptivos hormonais (durante o mês anterior):

A toma dos comprimidos deverá ser iniciada no 1º dia do ciclo menstrual (o primeiro dia do período menstrual é considerado como o Dia 1). A toma pode também ser iniciada entre o 2º e 5º dia de menstruação, mas neste caso é aconselhável usar um método de barreira durante os primeiros setes dias de toma dos comprimidos.

Mudança de outro contraceptivo hormonal combinado (contracetivo oral combinado /COC), anel vaginal, sistema transdérmico:

A toma de Denille deve ser iniciada preferencialmente no dia após o último comprimido que contém substâncias ativas do seu COC anterior, mas o mais tardar no dia a seguir ao habitual intervalo sem comprimidos ou correspondente ao placebo do seu COC anterior. No caso de utilização de um anel vaginal ou sistema transdérmico, a toma de Denille deve ser iniciada preferencialmente no dia da remoção, não ultrapassando o dia em que a próxima aplicação seria efetuada.

Mudança de um contraceptivo só com progestagénio (pílula apenas com progestagénio, injeção, implante) ou de um dispositivo intrauterino de libertação de progestagénio (DIU):

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

Após um aborto no primeiro trimestre:

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

Após o parto ou um aborto no segundo trimestre:

Para mulheres a amamentar, ver secção 4.6.

A mulher deve ser aconselhada a iniciar a toma entre o 21º e o 28º dia após o parto ou após um aborto no segundo trimestre. Ao iniciar mais tarde, a mulher deve ser aconselhada a utilizar adicionalmente um método de barreira durante os primeiros 7 dias. Contudo, se já tiverem ocorrido relações sexuais, deve excluir-se uma possível gravidez antes de iniciar COC ou a mulher deve esperar pelo seu primeiro período menstrual.

Comprimidos que não foram tomados

Se o comprimido esquecido for tomado nas 12 horas seguintes, não são necessárias precauções adicionais; a mulher deverá tomar o comprimido logo que se lembrar e os restantes deverão ser tomados à hora habitual.

Se o comprimido esquecido for tomado após 12 horas, a proteção contraceptiva pode ficar reduzida. Nesse caso, as regras seguintes terão de ser aplicadas:

1. A toma dos comprimidos nunca deve ser atrasada durante um período superior a 7 dias.

2. São necessários 7 dias de ingestão ininterrupta dos comprimidos revestidos por película para se atingir uma supressão suficiente do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

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

Semana 1

A mulher deve tomar o último comprimido que não foi tomado assim que se lembrar, mesmo que isto signifique ter de tomar 2 comprimidos ao mesmo tempo e depois deve continuar a tomar os comprimidos à hora habitual. Adicionalmente, precauções contraceptivas adicionais (p. ex., preservativo) devem ser utilizadas durante os 7 dias seguintes. Contudo, se teve relações sexuais durante os últimos 7 dias, a possibilidade de gravidez não pode ser excluída. O risco de gravidez é proporcional ao número de comprimidos revestidos por película não tomados e aumenta à medida que se aproxima do intervalo habitual sem comprimidos.

Semana 2

A mulher deve tomar o último comprimido que não foi tomado assim que se lembrar, mesmo que isto signifique ter de tomar 2 comprimidos ao mesmo tempo e depois deve continuar a tomar os comprimidos à hora habitual. Se os comprimidos tiverem sido tomados corretamente durante os 7 dias que precederam o comprimido que não foi tomado, não é necessário tomar quaisquer precauções contraceptivas adicionais. Contudo, se a mulher não tomou mais de 1 comprimido ou se os comprimidos não foram tomados regularmente, deve ser aconselhada a utilizar outro método de contraceção durante 7 dias.

Semana 3

O risco de redução de eficácia é iminente devido à proximidade com o intervalo de 7 dias sem toma de comprimidos. Contudo, este risco pode ainda ser prevenido ajustando o esquema posológico. Se seguir uma das duas opções indicadas abaixo, não é necessário tomar quaisquer precauções contraceptivas adicionais desde que todos os comprimidos tenham sido tomados corretamente durante os 7 dias que precederam o comprimido omitido. Não sendo este o caso, a mulher deve ser aconselhada a seguir a primeira das duas opções e, ao mesmo tempo, utilizar outro método de contraceção durante 7 dias.

1. A mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que se lembrar, mesmo que isto signifique tomar 2 comprimidos ao mesmo tempo e depois deve continuar a tomar os comprimidos à hora habitual. A embalagem seguinte deverá ser iniciada imediatamente após a toma do último comprimido da embalagem atual, isto é, sem intervalo entre as embalagens. É pouco provável que a mulher tenha uma hemorragia de privação antes do fim da segunda embalagem, mas pode ter pequenas perdas de sangue inesperadas ou hemorragias de privação durante os dias de toma dos comprimidos.

2. A segunda possibilidade é interromper a toma dos comprimidos da embalagem atual. Neste caso, deverá fazer um intervalo sem comprimidos até 7 dias (incluindo os dias em que se esqueceu de tomar os comprimidos) e depois continuar com a embalagem seguinte.

Se a mulher não tomou vários comprimidos da embalagem atual e não teve, subsequentemente, a sua menstruação durante o primeiro intervalo normal sem comprimidos, a possibilidade de estar grávida não pode ser excluída.

Distúrbios Gastrointestinais

No caso de perturbações gastrointestinais graves (i.e. vômitos e diarreia), a absorção poderá não ser completa e devem ser tomadas medidas contraceptivas adicionais.

Se ocorrer vômitos dentro de 3-4 horas após a toma do comprimido, o conselho relativo aos comprimidos em falta, conforme indicado na secção 4.2. é aplicável. Se a mulher não quiser alterar a sua toma habitual de comprimidos, ela deverá tomar o(s) comprimido(s) adicional(is) de outra embalagem blister.

Como atrasar ou modificar a hemorragia de privação

Para atrasar a hemorragia menstrual, a mulher deve continuar com outra embalagem de Denille sem fazer o período sem comprimidos. Durante o período de toma da segunda embalagem, a mulher pode ter hemorragias de privação ou pequenas perdas de sangue inesperadas em dias de toma de comprimidos.

Após o final da segunda embalagem terá de ser efetuado o período de 7 dias de privação, após o qual a toma de Denille pode ser retomada.

Para alterar a menstruação para outro dia da semana, em vez daquele ao qual a mulher está habituada com a presente toma de comprimidos, pode ser aconselhada a diminuir o intervalo sem comprimidos tantos dias quanto desejar. Contudo, quanto mais curto o intervalo, maior é o risco de não vir a ter a menstruação e de ter hemorragias de privação ou pequenas perdas de sangue inesperadas enquanto estiver a fazer a toma da embalagem seguinte (que é também o caso quando se atrasa o período).

Informações adicionais em populações especiais

População Pediátrica

Denille é apenas indicado após a menarca.

Doentes geriátricos

Não aplicável. Denille não é indicado após a menopausa.

Disfunção Hepática

Denille é contraíndicado em mulheres com doenças hepáticas graves (ver secção 4.3 "Contraíndicações").

Disfunção renal

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

4.3 Contraindicações

Os contraceptivos orais combinados estão contraindicados na presença das entidades nosológicas mencionadas abaixo. Caso ocorra uma das seguintes situações patológicas pela primeira vez durante a toma de contraceptivos orais combinados, a sua utilização deve ser imediatamente descontinuada.

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, se os valores da função hepática não tiverem normalizado;

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

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

Hemorragia vaginal não diagnosticada;

Gravidez ou suspeita de gravidez;

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

Denille está contraindicado no uso concomitante com medicamentos que contêm ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir ou medicamentos que contêm glecaprevir/pibrentasvir (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Se alguma das patologias ou fatores de risco abaixo mencionados estiver presente, a adequabilidade de Denille 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 Denille deverá ser descontinuada.

Distúrbios circulatórios

Risco de tromboembolismo venoso (TEV)

A utilização de qualquer contraceptivo hormonal combinado (CHC) aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TEV) comparativamente com a não-utilização. Os medicamentos que contêm levonorgestrel, norgestimato ou noretisterona estão associados ao menor risco de TEV. Outros produtos como Denille 2 mg+0.03 mg comprimido revestido por película podem ter até 1,6 vezes esse nível de risco. A decisão de utilizar qualquer medicamento que não um com o risco menor de TEV deverá ser tomada apenas depois de discutida com a mulher para assegurar que esta compreende o risco de TEV com Denille 2 mg+0.03 mg comprimido revestido por película, como os seus fatores de risco atuais influenciam este risco e que o risco de TEV é mais elevado no primeiro ano de sempre de utilização. Também existe alguma evidência de que o risco é aumentado quando um CHC é reiniciado após uma interrupção da utilização de 4 semanas ou mais.

Em mulheres que não utilizam um CHC e que não estão grávidas, cerca de 2 em cada 10.000 desenvolverão um TEV ao longo do período de um ano. No entanto, em cada mulher, o risco poderá ser bastante mais elevado, dependendo dos seus fatores de risco subjacentes (ver abaixo).

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

Estima-se¹ que em cada 10.000 mulheres que utilizam uma dose baixa de CHC contendo levonorgestrel, cerca de 6 desenvolverão um TEV em um ano.

Estima-se² que em cada 10.000 mulheres que utilizam um CHC contendo dienogest e etinilestradiol, entre cerca de 8 e 11 mulheres desenvolverão um TEV em um ano.

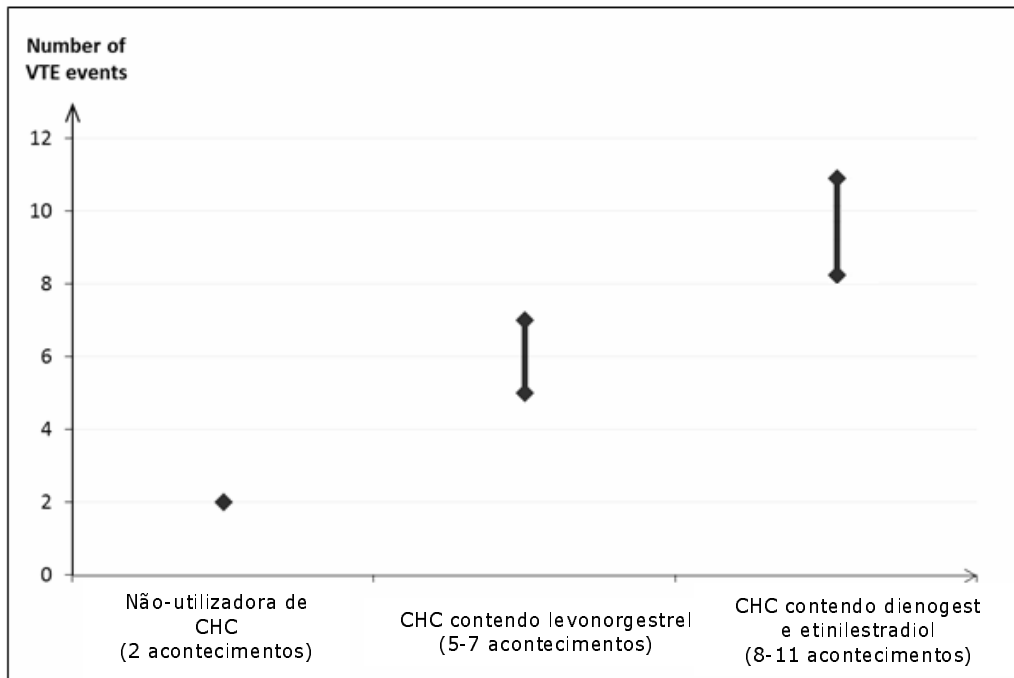
O número de TEVs por ano é inferior ao número esperado durante a gravidez ou no período pós-parto.

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

Número de acontecimentos de TEV por cada 10.000 mulheres em um ano

¹ Ponto médio do intervalo de 5-7 por 10.000 Mulheres-Ano, baseado num risco relativo para CHCs contendo levonorgestrel versus não-utilização de cerca de 2,3 a 3,6

² Dados de meta-análise estimam que o risco de TEV em utilizadoras de Denille é ligeiramente superior em comparação com as utilizadoras de COCs contendo levonogestrel (razão de risco de 1.57 com um intervalo de confiança de 1,07 a 2.30)



Em casos extremamente raros, foi notificada trombose ocorrida em utilizadoras de CHC noutros vasos sanguíneos, p. ex., veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou da retina.

Fatores de risco para TEV

O risco de complicações tromboembólicas venosas em utilizadoras de CHC poderá aumentar substancialmente numa mulher com fatores de risco adicionais, particularmente se existirem múltiplos fatores de risco (ver tabela).

Denille 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

Fator 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 élvís, 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 Denille 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 "Fertilidade, 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). Denille 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:

O fator de risco mais importante para o cancro do colo do útero é infeção persistente pelo HPV (vírus do papiloma humano). Foi referido, em alguns estudos epidemiológicos, um risco aumentado de cancro do colo do útero, nas utilizadoras a longo prazo de COCs, mas mantém-se a controvérsia quanto à extensão na qual este dado é atribuível a fatores de confundimento identificados como comportamento sexual incluindo o uso de contraceptivos de barreira ou triagem cervical.

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos mostrou que existe um ligeiro risco relativo aumentado (RR=1,24) de ter cancro da mama diagnosticado em mulheres que estejam atualmente a utilizar COCs. O risco adicional desaparece gradualmente 10 anos após a suspensão da utilização de COC. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o número de diagnósticos adicionais de cancro da mama nas utilizadoras atuais e recentes de COC é pequeno comparativamente ao risco global de cancro da mama. 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. Deverá ser considerada a hipótese de um tumor no fígado no diagnóstico diferencial quando ocorrem dor abdominal superior intensa, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres que tomem COCs.

Tumores malignos podem ser fatais ou colocar a vida em risco.

Outras situações

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

Embora tenham sido relatados ligeiros aumentos da pressão arterial em muitas mulheres a tomam COCs, os aumentos clinicamente relevantes são raros. No entanto, se desenvolver hipertensão clínica persistente durante a utilização de COCs, o médico deverá considerar a suspensão do COC e o tratamento da hipertensão. Quando considerado adequado, a utilização de um COC poderá ser retomada se os valores da pressão arterial estiverem normalizados com a terapêutica anti-hipertensiva.

Foi comunicado que as seguintes doenças podem ocorrer ou agravarem-se, tanto durante a gravidez como durante a utilização de COCs, mas a evidência de uma relação não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado com colestase; litíase biliar; porfíria; lúpus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda de audição devido a otosclerose.

Estrogénios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido.

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

Embora os COCs possam ter algum efeito sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glucose, não existe evidência para a necessidade de alterar o regime terapêutico em mulheres diabéticas que utilizam COCs de baixa dosagem (<0.05 mg de etinilestradiol). No entanto, as mulheres diabéticas deverão ser cuidadosamente observadas.

A doença de Crohn e a colite ulcerosa pode ser associada ao uso 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

Elevação da ALT

Durante ensaios clínicos com doentes tratados para infeções pelo vírus da hepatite C (VHC) com medicamentos que contêm ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, elevações na transaminase (ALT) em mais de 5 vezes o limite superior normal (LSN) foram significativamente mais frequentes em mulheres que tomam medicamentos contendo etinilestradiol tais como os contraceptivos hormonais combinados (CHCs). Adicionalmente, também em doentes tratados com glecaprevir/pibrentasvir, elevações da ALT foram observadas em mulheres que tomam medicamentos contendo etinilestradiol tais como os CHCs (ver secções 4.3 e 4.5).

Exame/consulta médica

Antes da iniciação ou reinstituição de Denille, deverão ser considerados os antecedentes médicos completos (incluindo antecedentes familiares) e deve excluir-se uma gravidez. A tensão arterial deverá ser medida e realizado um exame físico, orientado pelas contra-indicações (ver secção 4.3) e advertências (ver secção 4.4). É importante chamar a atenção da mulher para a informação sobre trombose venosa e arterial, incluindo o risco de Denille 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 deverá também ser aconselhada a ler cuidadosamente o folheto informativo e a seguir os conselhos apresentados.

A frequência e a natureza dos exames deverão ser baseados em orientações de práticas estabelecidas e serem adaptados a cada mulher.

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

A melhoria da acne geralmente requer pelo menos 3 meses de tratamento.

Eficácia reduzida

A eficácia dos contraceptivos orais combinados poderá ser reduzida no caso de comprimidos que não foram tomados, perturbações gastrointestinais (ver secção 4.2) ou utilização concomitante de outros medicamentos (ver secção 4.5).

Controlo reduzido do ciclo

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

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

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

Este medicamento contém lactose, glucose e lecitina de soja.

As mulheres com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Se for alérgico ao amendoim ou soja, não utilize este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações medicamentosas

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

Efeitos de outros medicamentos com Denille

Podem ocorrer interações com fármacos que induzam os enzimas microssomais, o que pode resultar num aumento da depuração das hormonas sexuais, podendo conduzir a hemorragia de disrupção e/ou falha contracetiva.

Pode ser observada indução enzimática logo após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada dentro de algumas semanas. Após a interrupção da terapêutica com o medicamento, a indução enzimática pode manter-se durante cerca de 4 semanas

As mulheres sob tratamento com medicamentos indutores enzimáticos devem, temporariamente, utilizar um método de barreira adicionalmente ao COC ou utilizar outro método contracetivo. O método de barreira deve ser utilizado durante todo o período de terapêutica concomitante e durante 28 dias após a sua descontinuação. Se a administração concomitante de outro medicamento ultrapassar os últimos comprimidos ativos do blister do COC, o blister seguinte de COC deverá ser iniciado imediatamente após o anterior, sem fazer o período habitual sem comprimidos.

Substâncias que aumentam a eliminação dos COCs (eficácia reduzida de COCs por indução enzimática), por ex.:

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva-de-São-João (*hypericum perforatum*).

Substâncias com efeitos variáveis sobre a eliminação dos COCs, por ex: Quando administrados concomitantemente com COCs, muitas associações de inibidores da protease do VIH/VHC e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios ou progesterona. Estas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos.

Substâncias que diminuem a eliminação de COCs (inibidores de enzimas)
Dienogest é um substrato de citocromo P450 (CYP) 3A4.

Inibidores potentes ou moderados de CYP3A4, como antifúngicos azólicos (por ex: itraconazol, voriconazol e fluconazo); verapamilo, macrólidos (por ex: claritromicina, eritromicina); diltiazem e sumo de uva podem aumentar a concentrações plasmáticas de estrógenos ou progestagénios ou de ambos.

Doses de 60 a 120 mg/dia de etoricoxib demonstrou aumentar as concentrações plasmáticas de etinilestradiol de 1.4 para 1.6, respetivamente, especialmente quando administrado concomitantemente com contraceptivos hormonais combinados contendo 0.035 mg etinilestradiol.

Efeito de Denille em outros medicamentos
Os COCs podem afetar o metabolismo de outras substâncias ativas. Consequentemente, as concentrações plasmáticas e nos tecidos tanto poderão aumentar (por ex. ciclosporina) ou diminuir (por ex. lamotrigina). No entanto, com base nos dados in vitro, é improvável a inibição de enzimas CYP por dienogest na dose terapêutica.

In vitro, etinilestradiol é um inibidor reversível de CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2 e inibido que se liga fortemente a CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2. Em estudos clínicos, a administração de contraceptivos hormonais contendo etinilestradiol não resultou num aumento em concentrações plasmáticas de substrato CYP3A4 (por ex: midazolam), enquanto concentrações plasmáticas de substrato de CYP1A2 podem aumentar ligeiramente (por ex: teofilina) ou moderadamente (por ex: melatonina e tizanidina).

Interações Farmacodinâmicas

O uso concomitante de medicamentos que contêm ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir e dasabuvir ou glecaprevir/pibrentasvir, com ou sem ribavirina, pode aumentar o risco de elevações dos níveis de ALT (ver secção 4.3 e 4.4).

Assim, as utilizadoras de Denille devem optar por um método contraceptivo alternativo (p.e. contraceptivo composto apenas por progestagénio ou métodos não-hormonais) antes de iniciar este regime terapêutico combinado. Denille pode ser reiniciado 2 semanas após o término deste regime terapêutico combinado.

Outras formas de interação

Análises laboratoriais

A utilização de esteroides contraceptivos poderá influenciar os resultados de certos testes laboratoriais, incluindo os parâmetros bioquímicos das funções hepática,

tiroideia, suprarrenal e renal, níveis plasmáticos de proteínas (de transporte), por ex., globulinas de ligação aos corticosteroides, frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros do metabolismo dos hidratos de carbono e parâmetros de coagulação e fibrinólise. Geralmente, as alterações mantêm-se dentro dos valores laboratoriais normais.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Denille não está indicado durante a gravidez. Se ocorrer uma gravidez durante a utilização de Denille, o medicamento deverá ser imediatamente suspenso. Estudos epidemiológicos extensos não revelaram nem um risco aumento 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.

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

Aleitamento

A utilização de COC durante o aleitamento pode conduzir a uma diminuição do volume de leite produzido e alterar a composição do leite materno. Pequenas quantidades de esteroides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos podem ser excretadas no leite. Estas quantidades podem afetar a criança. Como tal, Denille não deve ser utilizado até ao desmame completo da criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas nas utilizadoras de Denille.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As frequências de reações adversas reportadas em ensaios clínicos (n = 4942) com a utilização de dienogest/etinilestradiol como contraceptivo oral estão resumidas na tabela abaixo. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

A seguinte classificação foi utilizada para especificar a frequência dos efeitos indesejáveis:

Muito frequente (\square 1/10)

Frequente (\square 1/100 e < 1/10)

Pouco frequente (\square 1/1.000 e < 1/100)

Raro (\square 1/10.000 e < 1/1.000)

Muito raro (< 1/10.000), desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

--	--	--

Classe de Sistema Órgãos	Frequente (<input type="checkbox"/> 1/100 e < 1/10)	Pouco frequente (<input type="checkbox"/> 1/1.000 e < 1/100)	Raro (<input type="checkbox"/> 1/10.000 e < 1/1.000)	Desconhecidas
Infeções e infestações		Vaginite, vulvovaginite, candidíase vaginal ou outras infeções vulvovaginais fúngicas	Salpingo-ooforite, infeção do trato urinário, cistite, mastite, cervicite, infeção fúngica, candidíase, herpes oral, gripe, bronquite, sinusite, infeções das vias respiratórias superiores, infeção viral	
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incl. quistos e pólipos)			Leiomioma uterino, lipoma de mama	
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	Exacerbação dos sintomas de angioedema hereditário e adquirido
Doenças endócrinas			Virilismo	
Doenças do metabolismo e de nutrição		Apetite aumentado	Anorexia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Humor deprimido	Depressão, perturbação mental, insónia, perturbação do sono, agressão	Humor alterado, libido diminuída, libido aumentada
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Tonturas, enxaqueca	Acidente vascular cerebral isquémico, perturbação vascular cerebral, distonia	
Afeções oculares			Olho seco, irritação ocular, oscilopsia, disfunção visual	Intolerância a lentes de contacto
Afeções do ouvido e do labirinto			Perda súbita de audição, zumbido, vertigem, audição debilitada	
Cardiopatias			Perturbação cardiovascular, taquicardia ¹	

Vasculopatias		Hipertensão, hipotensão	<p>“Acontecimentos tromboembólicos venosos e arteriais”*,,, tromboflebite, hipertensão diastólica, desregulação circulatória ortostática, afrontamento, veias varicosas, perturbação na veia, dor na veia</p> <p>Tromboembolismo venoso (TEV) Tromboembolismo arterial (TEA)</p>	
Doenças respiratórias torácicas e do mediastino			Asma, hiperventilação	
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal ² , náuseas, vômitos, diarreia	Gastrite, enterite, dispepsia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Acne, alopecia, erupção cutânea ³ , prurido ⁴	<p>Dermatite alérgica, dermatite atópica/neurodermatite, eczema, psoríase, hiperidrose, cloasma, afeção na pigmentação/hiperpigmentação, seborreia, caspa, hirsutismo, afeção cutânea, reação cutânea, pele casca de laranja, nevo aranha</p>	Urticária, eritema nodoso, eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Dor de costas, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor nas extremidades	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dor mamária ⁵	Hemorragia de privação anormal ⁶ , hemorragia intermenstrual ⁷ , aumento mamário ⁸ , edema mamário, dismenorreia,	<p>Displasia cervical, quisto em anexos uterinos, dor em anexos uterinos, quisto mamário, doença fibrocística da mama, dispareunia, galactorreia, perturbação</p>	Corrimento mamário

		corrimento genital/vaginal, quisto ovárico, dor pélvica	menstrual	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga ⁹	Dor de peito, edema periférico, enfermidade semelhante a gripe, inflamação, pirexia, irritabilidade	Retenção de fluidos
Exames complementares de diagnóstico		Peso aumentado ¹⁰	Triglicéridos sanguíneos aumentados, hipercolesterolemia	
Afeções congénitas, familiares e genéticas			Manifestação de mama acessória assintomática	

- 1 Incluindo frequência cardíaca aumentada
- 2 Incluindo dor abdominal superior e inferior, desconforto/distensão abdominal
- 3 Incluindo erupção cutânea macular
- 4 Incluindo prurido generalizado
- 5 Incluindo desconforto mamário e tensão mamária
- 6 Incluindo menorragia, hipomenorreia, oligomenorreia e amenorreia
- 7 Consistindo em hemorragia vaginal e metrorragia
- 8 Incluindo congestão mamária e inchaço mamário
- 9 Incluindo astenia e mal-estar
- 10 Incluindo aumento, diminuição e flutuações de peso

*Frequência estimada a partir de estudos epidemiológicos envolvendo um grupo de contraceptivos combinados

"Acontecimentos tromboembólicos venosos e arteriais" inclui: oclusão venosa profunda periférica, trombose e embolismo/occlusão vascular pulmonar, trombose, embolismo e ataque cardíaco/enfarte do miocárdio/acidente vascular cerebral e evento vascular não especificados como hemorrágicos

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas com frequência muito baixa ou início tardio dos sintomas relacionados com o grupo de contraceptivos hormonais combinados listados abaixo (ver também "Contraindicações" e "Advertências e precauções especiais de utilização").

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.

Tumores

A frequência de diagnóstico de cancro da mama está ligeiramente aumentada entre as utilizadoras de COC. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o risco adicional é pequeno em relação ao risco global de desenvolver cancro da mama. A relação causal com a utilização de COC é desconhecida.

Tumores hepáticos (benignos e malignos)

Outras condições

Mulheres com hipertrigliceridemia (aumenta o risco de pancreatite durante o uso de COC)

Hipertensão

Ocorrência ou agravamento de situações para as quais uma associação com a utilização de COC não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado com colestase, formação de cálculos biliares, porfiria, lúpus eritematoso sistémico, síndrome hemolítica urémica, coreia de Sydenham, herpes gestacional, otosclerose com perda de audição,

Disfunção hepática

Alteração na tolerância à glucose ou influência na resistência à insulina periférica

Doença de Crohn, colite ulcerosa

Cloasma

Interações

Pode ocorrer hemorragia intracíclica e/ou falha contraceptiva resultante de interações de outros medicamentos (indutores enzimáticos) 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.:

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

4.9 Sobredosagem

Não há relatos de efeitos adversos graves por sobredosagem. Os seguintes sintomas podem ocorrer: náuseas, vômitos e hemorragia de privação. A hemorragia de privação também pode ocorrer em raparigas jovens que ainda não tiveram menstruação e que acidentalmente tomaram o medicamento. Não existe nenhum antídoto e o tratamento adicional deve ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.2 Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas sexuais. Estrogénios e Progestagénios. Anticoncepcionais, código ATC: G03FA15; G03AA

O efeito contraceptivo dos contraceptivos orais combinados (COCs) é baseado na interação de vários fatores, dos quais os mais importantes são a inibição da ovulação e as alterações no corrimento vaginal.

Para além da proteção contra uma gravidez, os COCs fornecem outros benefícios que, juntamente com as propriedades negativas (ver "Advertências e precauções especiais de utilização" e "Efeitos indesejáveis"), podem ser úteis aquando da decisão sobre a escolha deste método de contraceção. O ciclo menstrual é mais regular, as dores menstruais geralmente são menores e a hemorragia é menos intensa. Isto poderá reduzir a ocorrência de carência de ferro.

O componente progestagénio de Denille, dienogest, é considerado potente e o único derivado da nortestosterona com atividade anti-androgénica. A evidência desta atividade anti-androgénica foi demonstrada em ensaio clínico em doentes com acne vulgaris.

Dienogest apresenta também um perfil lipídico favorável com um aumento da componente HDL.

Ainda, foi comprovada a redução do risco de cancro do endométrio e do ovário. Também, COC de elevadas doses (0.05 mg de etinilestradiol) reduzem a incidência de quistos no ovário, doenças inflamatórias, plasias benignas da mama e gravidezes ectópicas. Ainda não está confirmado se o mesmo se aplica às COC de baixas doses.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Etinilestradiol

Absorção

O etinilestradiol, administrado por via oral, é rápida e completamente absorvido. Após ingestão de Denille, as concentrações séricas máximas de cerca de 67 pg/mL são atingidas dentro de 1.5-4 horas. Após a absorção e primeira passagem pelo fígado, o etinilestradiol é metabolizado extensivamente, resultando numa biodisponibilidade média oral de cerca de 44%.

Distribuição

O etinilestradiol está ligado extensiva, mas não especificamente, à albumina (aproximadamente 98%) e induz o aumento nas concentrações séricas de globulina de ligação a hormona sexual (SHBG). Foi determinado um volume aparente de distribuição de cerca de 2.8-8.6 L/kg.

Biotransformação

O etinilestradiol é sujeito a conjugação pré-sistémica, tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado. O etinilestradiol é metabolizado primariamente por hidroxilação aromática, mas é formada uma extensa variedade de metabolitos metilados e hidroxilados, estando estes presentes como metabolitos livres e como conjugados com glucoronido e sulfato. A taxa de depuração foi determinada em cerca de 2.3-7 mL/min/kg.

Eliminação

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

Estado estacionário

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

Dienogest

Absorção

O dienogest quando administrado oralmente é rápida e quase completamente absorvido. Após ingestão de Denille, as concentrações máximas de 51 pg/mL são atingidas cerca de 2.5 horas. Foi demonstrada uma biodisponibilidade média de 96%, quando associado ao etinilestradiol.

Distribuição

Dienogest está ligado à albumina sérica e não se liga à SHBG ou à globulina de ligação a corticoide (CBG). Cerca de 10% do total das concentrações séricas de fármaco estão presentes como esteroide livre, 90% não estão especificamente ligadas à albumina.

O volume aparente de distribuição de dienogest está compreendido entre 37 e 45 litros.

Biotransformação

O dienogest é metabolizado principalmente por hidroxilação, contudo a conjugação desempenha também um importante papel na criação de metabolitos inativos endocrinologicamente.

Estes metabolitos são rapidamente depurados do plasma, pelo que não é observado metabolito importante no plasma humano além do dienogest não modificado. A depuração total (Cl/F) é de 3.6 L/h após dose única.

Eliminação

O Dienogest possui uma semi-vida de 8.5-10.8 horas. Apenas quantidades insignificantes de dienogest são eliminadas por via renal sob a forma não alterada. Os metabolitos de dienogest são eliminados numa razão urinária para biliar de 3:1. A semi-vida de eliminação dos metabolitos é de 14,4 horas.

Estado estacionário

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. No entanto deve ser referido que as hormonas sexuais podem promover o crescimento de certos tecidos e tumores hormonodependentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Lactose monoidratada, estearato de magnésio, amido de milho, povidona 30, talco

Revestimento:

Opaglos 2 clear, contendo: carmelose sódica, glucose, maltodextrina, citrato de sódio di-hidratado, lecitina de soja

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister: PVC/PVDC/Alumínio.

Apresentações: 1 x 21, 3 x 21, 6 x 21 comprimidos revestidos por película.

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

Laboratórios EFFIK, Sociedade Unipessoal Lda.
Rua Dom António Ribeiro, nº 9
1495-049 Algés

Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de Registo: 5279161 - Blister - 21 unidade(s)

Nº de Registo: 5279179 - Blister - 63 unidade(s)

Nº de Registo: 5279203 - Blister - 126 unidade(s)

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

Data da primeira autorização: 24 de março de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO