

1. NOME DO MEDICAMENTO

Effilevo 0,02 mg + 0,10 mg, comprimido revestido por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 0,10 mg de levonorgestrel e 0,02 mg de etinilestradiol.

Excipientes:

Cada comprimido contém 89,38 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos cor-de-rosa e redondos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção oral.

4.2 Posologia e modo de administração

Via de administração: via oral.

Como tomar Effilevo

Os comprimidos devem ser tomados todos os dias por volta da mesma hora, se necessário com um pouco de líquido, pela ordem indicada no blister. Deve ser tomado um comprimido, diariamente, durante 21 dias consecutivos. Cada blister subsequente é iniciado após um intervalo de 7 dias sem comprimidos, durante o qual ocorre habitualmente uma hemorragia de privação. Esta geralmente começa 2 a 3 dias após o último comprimido e poderá não terminar antes do próximo blister ser iniciado.

Como iniciar Effilevo

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 a tomar Effilevo de preferência no dia após o último comprimido ativo (o último comprimido que contém as substâncias ativas) do seu COC anterior, mas o mais tardar no dia seguinte ao intervalo habitual sem comprimidos ou de comprimidos placebo do seu COC anterior. No caso de ter sido utilizado um anel vaginal ou sistema transdérmico, a mulher deverá

iniciar a utilização de Effilevo, preferencialmente, no dia da remoção, mas, no máximo, quando a aplicação seguinte deveria ser efetuada.

Mudança de um contraceptivo só com progestagénio (pílula apenas com progestagénio, injeção, implante) ou de um Sistema Intrauterino (SIU) de libertação 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 SIU, ou ainda no caso dum injetável quando deveria ser administrada a próxima injeção), mas deverá, em todos estes casos, ser aconselhada a utilizar um método de barreira adicional para os primeiros 7 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 outra medida contraceptiva adicional.

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

As mulheres deverão ser aconselhadas a iniciar a toma 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 7 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 de COC ou então a mulher deverá esperar pelo seu primeiro período menstrual.

Para mulheres a amamentar, ver secção 4.6. Gravidez e aleitamento.

O que fazer quando houver esquecimento de comprimidos

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

Se o atraso na toma de qualquer comprimido for superior a 12 horas, poderá haver redução na eficácia contraceptiva. Duas regras básicas podem ser respeitadas quanto ao esquecimento dos comprimidos:

1. a ingestão dos comprimidos nunca deverá ser suspensa por um período superior a 7 dias;
2. para que haja uma adequada supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovário é necessário que a toma dos comprimidos seja contínua durante 7 dias.

Assim, podem ser feitas as seguintes recomendações para a prática diária:

Semana 1

O último comprimido esquecido deverá ser tomado imediatamente logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique ingerir dois comprimidos ao mesmo tempo. Depois os restantes comprimidos serão tomados à hora habitual. Adicionalmente, deverá ser utilizado um método de barreira como, por exemplo, um preservativo durante os 7 dias seguintes. Se tiver ocorrido uma relação sexual nos 7 dias anteriores, deverá considerar-se a possibilidade de uma gravidez. Quanto maior for o número de comprimidos esquecidos e quanto mais próximo se estiver do intervalo habitual sem comprimidos, maior é o risco de uma gravidez.

Semana 2

O último comprimido esquecido deverá ser tomado logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os outros comprimidos deverão ser tomados à hora habitual. Se a toma dos comprimidos foi correta nos 7 dias anteriores ao esquecimento, não há necessidade de utilizar precauções contraceptivas adicionais. No entanto, se foi esquecido mais

do que 1 comprimido, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar precauções adicionais durante 7 dias.

Semana 3

O risco de redução de eficácia contraceptiva é iminente devido à proximidade com o intervalo dos 7 dias em que não há toma de comprimidos. No entanto, um ajustamento do esquema posológico ainda pode prevenir a diminuição da proteção contraceptiva. Cumprindo uma das seguintes opções, não há necessidade de utilizar precauções contraceptivas adicionais se houve uma toma correta nos 7 dias antes do esquecimento. Se não for esse o caso, a mulher deverá ser aconselhada a seguir a primeira destas duas opções e utilizar também precauções adicionais nos próximos 7 dias.

1. O comprimido esquecido deverá ser tomado logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os outros comprimidos deverão ser tomados à hora habitual. O próximo blister deve ser iniciado logo que o atual termine, isto é, não deverá haver intervalo entre os dois blisters. É pouco provável que a utilizadora tenha uma hemorragia de privação até ao fim do segundo blister, mas podem surgir alguns casos de microrragia ou hemorragia de disrupção nos dias de toma de comprimidos.
2. A mulher também poderá ser aconselhada a suspender a toma de comprimidos do blister atual. Ela deverá então ter um intervalo sem comprimidos até 7 dias, incluindo os dias em que se esqueceu de tomar comprimidos, e posteriormente continuar com o próximo blister.

Se a mulher esqueceu comprimidos e posteriormente não ocorrer hemorragia de privação no primeiro intervalo normal sem comprimidos, deverá ser considerada a possibilidade de gravidez.

O que fazer em caso de perturbações gastrointestinais

No caso de perturbações gastrointestinais graves (por ex. vômitos ou diarreia), a absorção poderá não ser completa, devendo-se tomar medidas contraceptivas adicionais. Se ocorrerem vômitos dentro de 3 a 4 horas depois da toma de comprimidos, deverá ser tomado um novo comprimido (de substituição) assim que possível. O novo comprimido deve 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 dos comprimidos”. Se a mulher não quiser alterar o seu esquema posológico habitual, terá que tomar o(s) comprimido(s) adicional(ais) de outro blister.

Como adiar uma hemorragia de privação

Para atrasar um período menstrual, a mulher deverá continuar com outro blister de Effilevo sem intervalo. A extensão pode ser mantida o tempo que for desejado, até ao fim do segundo blister. Durante a extensão, a mulher poderá apresentar hemorragia de disrupção ou microrragia. A ingestão regular de Effilevo é então retomada após o habitual intervalo de 7 dias sem comprimidos. Para alterar os seus períodos menstruais para um dia da semana diferente daquele a que está habituada como esquema atual, a mulher pode ser aconselhada a diminuir o número de dias do intervalo sem comprimidos, que se aproxima, em tantos dias quantos quiser. Quanto mais curto for o intervalo, maior é o risco de não apresentar uma hemorragia de privação e de surgir hemorragia de disrupção e microrragia durante o blister seguinte (tal como quando se atrasa um período menstrual).

4.3 Contraindicações

Os contraceptivos orais combinados (COC) não deverão ser utilizados na presença de qualquer das situações abaixo indicadas. Se alguma destas situações surgir pela primeira vez durante a toma de um COC, este deverá ser imediatamente interrompido.

- Trombose venosa atual ou antecedente (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Trombose arterial atual ou antecedente (por ex. enfarte do miocárdio)
- Existência ou antecedente prodrômicos de trombose (por ex. angina de peito, acidente isquémico transitório);
- Acidente vascular cerebral atual ou antecedente;
- A presença de fatores de risco graves ou múltiplos de trombose venosa ou arterial pode também constituir uma contraindicação (ver secção 4.4):
 - diabetes mellitus com sintomas vasculares;
 - hipertensão grave;
 - dislipoproteinemia grave.

- Predisposição hereditária ou adquirida para a trombose venosa ou arterial, tal como resistência APC, deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, hiperhomocisteinemia e anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolípidina, anticoagulante lúpico);
- Pancreatite ou antecedente se associados a hipertrigliceridemia grave;
- Presença ou antecedentes de doença hepática grave desde que os valores da função hepática não tenham regressado ao normal;
- Insuficiência renal grave ou falência renal aguda;
- Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- Conhecimento ou suspeita de malignidades influenciadas por esteróides sexuais (por ex. dos órgãos genitais ou da mama);
- Hemorragia vaginal não diagnosticada;
- Antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Se se verificar alguma das seguintes situações/fatores de risco abaixo mencionadas, deverão ponderar-se os benefícios da utilização do COC em relação aos possíveis riscos para cada mulher em particular e discuti-los com a mulher antes de esta decidir iniciar a utilização do contraceptivo. No caso de agravamento, exacerbação ou aparecimento pela primeira vez de qualquer das seguintes situações ou fatores de risco, a mulher deverá contactar o seu médico. Este deverá então decidir se a utilização do COC deverá ser interrompida.

Patologias circulatórias

Estudos epidemiológicos mostraram que a incidência de tromboembolismo venoso (TEV) em mulheres que utilizam contraceptivos orais combinados de baixa dosagem de estrogénio (< 50 µg de etinilestradiol), oscila desde cerca de 20 até 40 casos por 100.000 mulheres/ano, mas esta estimativa de risco varia em função do progestagénio. Esta estimativa compara-se com 5 a 10 casos por 100.000 mulheres/ano para não utilizadoras. A utilização de qualquer contraceptivo oral combinado acarreta um risco acrescido de tromboembolismo venoso (TEV) quando comparado com a não utilização.

O risco adicional de TEV é maior durante o primeiro ano em que uma mulher utiliza um contraceptivo oral combinado. Este risco adicional é inferior ao risco de TEV associado à gravidez que está estimado em 60 casos por 100.000 gravidezes. O TEV é fatal em 1-2% dos casos.

O risco global absoluto (incidência) de TEV dos contraceptivos orais combinados contendo levonorgestrel com 30 µg de etinilestradiol é aproximadamente de 20 casos por 100.000 mulheres/ano.

Estudos epidemiológicos também associaram a utilização de COC com um risco aumentado de enfarte de miocárdio, acidente isquêmico transitório e de acidente vascular cerebral.

Extremamente rara, foi relatada a ocorrência de trombose noutros vasos sanguíneos, por ex., nas veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais ou da retina em utilizadoras de pílulas contraceptivas. Não existe consenso sobre se a ocorrência destes acontecimentos está associada com a utilização de contraceptivos hormonais.

Os sintomas de acontecimentos trombóticos/tromboembólicos venosos ou arteriais ou de acidente vascular cerebral podem incluir:

- dor e/ou inchaço unilateral nas pernas, não habitual;
- dor súbita e forte no peito, com ou sem irradiação para o braço esquerdo;
- dispneia súbita;
- tosse súbita;
- dor de cabeça não habitual forte e prolongada;
- primeira ocorrência ou agravamento de enxaqueca;
- perda súbita parcial ou total da visão;
- diplopia;
- articulação deficiente das palavras ou afasia;
- vertigem;
- colapso com ou sem convulsão focal;
- fraqueza ou parestesia muito marcada que afeta subitamente um lado ou uma parte do corpo;
- perturbações motoras;
- abdómen agudo.

O risco de complicações tromboembólicas venosas em utilizadoras de COC aumenta com:

- a idade;
- antecedentes familiares (tromboembolismo venoso num irmão ou num dos pais em idade relativamente jovem). Se se suspeitar duma predisposição hereditária, a mulher deverá recorrer a um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre a utilização de qualquer COC;
- imobilização prolongada, grande cirurgia, qualquer cirurgia dos membros inferiores ou traumatismo importante. Nestes casos, é aconselhável descontinuar a utilização da pílula (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos, quatro semanas antes) e não recomeçar até duas semanas após completa remobilização. O tratamento trombolítico deve ser considerado se não houve antecipadamente a descontinuação da toma dos comprimidos;
- obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m²);
- não existe consenso sobre o possível papel das veias varicosas e da tromboflebite superficial no início ou progressão de trombose venosa.

O risco de complicações tromboembólicas arteriais ou de acidente vascular cerebral em utilizadoras de COC aumenta com:

- a idade;

- o tabagismo (mulheres com mais de 35 anos de idade deverão ser vivamente aconselhadas a não fumar se pretenderem utilizar um COC);
- dislipoproteinemia;
- hipertensão;
- enxaquecas, especialmente as enxaquecas com sintomas neurológicos focais;
- doença valvular cardíaca;
- fibrilhação auricular.

A presença de um fator de risco grave ou de múltiplos fatores de risco de doença venosa ou arterial, respetivamente, também pode constituir uma contra-indicação. A possibilidade de terapêutica anticoagulante também deverá ser considerada. As utilizadoras de COC deverão ser especificamente aconselhadas a contactar o seu médico no caso de possíveis sintomas de trombose. No caso de suspeita ou confirmação de trombose, a utilização do COC deverá ser suspensa. Outro método alternativo de contraceção adequado deverá ser iniciado devido à teratogenicidade da terapêutica anticoagulante (cumarinas).

O risco aumentado de tromboembolismo no puerpério deve ser considerado (para informação sobre “Gravidez e aleitamento” ver secção 4.6).

Outras situações clínicas que têm sido associadas a acontecimentos adversos vasculares incluem diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistémico, síndrome hemolítica urémica e doença inflamatória crónica do intestino (doença de Crohn ou colite ulcerosa) e doença de células falciformes.

Um aumento da frequência ou da gravidade de enxaquecas durante a utilização de COC (que pode ser um sinal prodromico de um acontecimento vascular cerebral) poderá ser uma razão para a suspensão imediata do COC.

Tumores

Um risco aumentado de cancro do colo do útero em utilizadoras a longo prazo de COC tem sido relatado em alguns estudos epidemiológicos, mas continua a ser controversa a extensão em que esta associação pode ser atribuída aos fatores de confundimento de comportamento sexual e de outros fatores, tais como o vírus do papiloma humano (HPV).

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que existe um risco relativo ligeiramente aumentado (RR = 1,24) de diagnóstico de cancro da mama em mulheres que estão a utilizar COC. 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 COC, aos efeitos biológicos dos COC ou à combinação de ambos. Os cancros da mama diagnosticados nas mulheres que tomaram contraceptivos orais tendem a ser clinicamente menos avançados do que os cancros diagnosticados nas mulheres que nunca utilizaram contraceptivos orais.

Em casos raros, foram notificados tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos em utilizadoras de COC. 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 COC.

Outras situações

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com antecedentes familiares, poderão apresentar risco aumentado de pancreatite quando utilizam COC.

Embora tenham sido notificados pequenos aumentos da pressão arterial em muitas mulheres que tomam COC, aumentos clinicamente relevantes são raros. Somente nestes casos raros uma descontinuação imediata da utilização de COC é justificada. Se, durante a utilização de um COC numa hipertensão pré-existente, os valores da pressão sanguínea constantemente elevados ou um aumento significativo da pressão arterial não responderem adequadamente a tratamento anti-hipertensivo, o COC deve ser retirado. Quando for considerado apropriado, o COC poderá ser retomado desde que se atinjam valores normais da pressão arterial com terapêutica anti-hipertensiva.

Foi notificada 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 colestase; litíase biliar; porfíria; lúpus eritematoso sistémico; síndrome hemolítica urémica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; otosclerose com perda de audição.

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 e/ou prurido relacionados com colestase que ocorreram previamente durante uma gravidez ou durante a utilização prévia de esteroides sexuais exige a interrupção de COC.

Embora os COC 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 COC de baixa dosagem (contendo < 0,05 mg de etinilestradiol). No entanto, as mulheres diabéticas deverão ser atentamente observadas, particularmente na fase inicial da utilização de COC.

Foi notificado o agravamento de depressão endógena, de epilepsia, de doença de Crohn e de colite ulcerosa durante a utilização de COC.

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

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Exame/consulta médica

Antes de se iniciar ou reinstaurar a utilização de Effilevo, deverá ser feita uma história clínica completa (incluindo familiar) e excluída a hipótese de gravidez. Deverá ser medida a pressão arterial e ser feito um exame físico, com base nas contraindicações (ver secção 4.3) e advertências (ver secção 4.4). A mulher também deverá ser aconselhada a ler cuidadosamente o folheto informativo e seguir as instruções dadas. 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 orais não protegem contra infeções pelo VIH (SIDA) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Redução da eficácia

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

Redução do controlo do ciclo

Com todos os COC, poderão ocorrer hemorragias irregulares (microrragia ou hemorragia de interrupção), 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 três ciclos.

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 malignidade ou gravidez. Estas poderão incluir curetagem.

Nalgumas mulheres, a hemorragia de privação poderá não ocorrer durante o intervalo em que não tomam os comprimidos. Se o COC tiver sido tomado de acordo com o que foi referido 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 falta da primeira hemorragia de privação ou se não ocorrerem duas hemorragias de privação, dever-se-á despistar uma gravidez, antes de continuar com a utilização do COC.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nota: A informação sobre prescrição da medicação concomitante deverá ser consultada para identificar potenciais interações.

Influência de outros medicamentos em Effilevo

As interações entre contraceptivos orais e outros medicamentos poderão resultar numa hemorragia de interrupção e/ou falha contraceptiva. As seguintes interações têm sido relatadas na literatura.

Metabolismo hepático

Podem ocorrer interações com fármacos que induzem enzimas hepáticas, o que pode resultar na depuração aumentada de hormonas sexuais (por ex. fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, bosentano e medicação para o VIH (por ex. ritonavir, nelfinavir) e possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo hipericão (*Hipericum perforatum*). Geralmente a indução enzimática máxima é observada em cerca de 10 dias, mas poderá permanecer, pelo menos, durante 4 semanas após a suspensão da terapêutica medicamentosa.

Circulação enterohepática: Alguns relatórios clínicos sugerem que a circulação enterohepática dos estrogénios pode diminuir quando certos agentes antibióticos (por ex. penicilinas, tetraciclina) são utilizados ao mesmo tempo, o que pode reduzir as concentrações séricas de etinilestradiol.

A troleandomicina poderá aumentar o risco de colestase intra-hepática durante a coadministração com COC.

O que fazer

Mulheres sob tratamento a curto prazo com qualquer das classes de medicamentos ou substâncias ativas individuais (fármacos indutores de enzimas hepáticas) acima referidas, com exceção da rifampicina, deverão utilizar temporariamente um método de barreira, em adição ao COC, isto é, enquanto fizerem a medicação concomitante e nos 7 dias seguintes após a suspensão da medicação.

Em mulheres a tomar rifampicina, deverá ser utilizado um método de barreira em adição ao COC, durante a administração de rifampicina e nos 28 dias após a sua suspensão.

Em mulheres sob tratamento prolongado com substâncias ativas indutoras de enzimas hepáticas, recomenda-se outro método de contraceção fiável, não hormonal.

Se houver administração concomitante de outro medicamento e esta ultrapassar os últimos comprimidos do blister do COC, o blister seguinte de COC deverá ser iniciado sem o intervalo habitual sem comprimidos.

Influência de Effilevo noutros medicamentos

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

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

Effilevo não está indicado durante a gravidez.

Se a gravidez ocorrer durante a utilização de Effilevo, o medicamento deverá ser retirado imediatamente. Estudos epidemiológicos extensos não revelaram nem um risco aumentado de deficiência em crianças recém-nascidas, cujas mães utilizaram COC antes da gravidez, nem um efeito teratogénico quando os COC foram tomados inadvertidamente durante a gravidez.

O aleitamento poderá ser influenciado pelos COC 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 COC durante a amamentação.

Pequenas quantidades dos esteroides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos poderão ser eliminadas no leite materno durante a utilização de COC. Estas quantidades poderão afetar a criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se observaram efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas nas utilizadoras de COC.

4.8 Efeitos indesejáveis

O efeito indesejável mais comum é a cefaleia (em 17-24% das utilizadoras de Effilevo).

Os seguintes efeitos indesejáveis têm sido notificados durante a utilização de etinilestradiol/levonorgestrel:

Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis frequentes ($\geq 1/100$)	Efeitos indesejáveis pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$)	Efeitos indesejáveis raros ($< 1/1000$),
Afeções oculares			Intolerância às lentes de contacto
Doenças gastrointestinais	náuseas, dor abdominal	vómitos, diarreia	
Doenças do sistema imunitário			hipersensibilidade

Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis frequentes ($\geq 1/100$)	Efeitos indesejáveis pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$)	Efeitos indesejáveis raros ($< 1/1000$),
Exames complementares de diagnóstico	aumento de peso		diminuição de peso
Doenças do metabolismo e da nutrição		retenção de líquidos	
Doenças do sistema nervoso	cefaleia	enxaqueca	
Perturbações do foro psiquiátrico	humor depressivo, humor modificado	diminuição da libido	aumento da libido
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Hipersensibilidade dolorosa da mama, dor na mama	hipertrofia da mama	corrimento mamário, corrimento vaginal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		erupção cutânea, urticária	eritema nodoso, eritema multiforme

Os seguintes acontecimentos adversos graves têm sido relatados em utilizadoras de COC, os quais são discutidos na secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização:

- Perturbações tromboembólicas venosas;
- Perturbações tromboembólicas arteriais;
- Hipertensão;
- Tumores hepáticos;
- doença de Crohn, colite ulcerosa, epilepsia, enxaqueca, endometriose, mioma uterino, porfiria, lúpus eritematoso sistémico, herpes gestacional, coreia de Sydenham, síndrome hemolítica urémica, icterícia colestática;

A frequência de diagnóstico de cancro da mama está ligeiramente aumentada nas utilizadoras de CO. 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. Para mais informação, ver secções 4.3 Contraindicações e 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização.

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

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 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não houve notificações de reações adversas graves em resultado de sobredosagem. Com base na experiência geral com contraceptivos orais combinados, os sintomas que poderão eventualmente ocorrer neste caso são: náuseas, vômitos e, em raparigas jovens, hemorragia vaginal ligeira. Não existem antídotos e o tratamento a seguir deverá 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: G03AA07

O efeito contraceptivo dos COC é baseado na interação de vários fatores. Os mais importantes destes fatores são a inibição da ovulação e as alterações do muco cervical.

Foram realizados ensaios clínicos em 2498 mulheres com idades entre os 18 e os 40 anos. O índice total de Pearl calculado a partir destes ensaios foi de 0,69 (intervalo de confiança a 95%: 0,30-1,36) com base em 15,026 ciclos de tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Etinilestradiol

Absorção

O etinilestradiol administrado oralmente é absorvido rápida e completamente. Concentrações séricas máximas de cerca de 50 pg/ml são alcançadas dentro de 1 – 2 horas após a toma de um comprimido de Effilevo. Durante a absorção e o metabolismo hepático de primeira passagem, o etinilestradiol é extensivamente metabolizado, resultando numa biodisponibilidade média oral de cerca de 45% (variação interindividual de cerca de 20-65%).

Distribuição

O etinilestradiol encontra-se extensamente, mas não especificamente, ligado à albumina sérica (aproximadamente 98%), e induz um aumento nas concentrações séricas de Globulina de Ligação às Hormonas Sexuais (SHBG). Um volume aparente de distribuição do etinilestradiol é de 2,8 - 8,6 l/kg.

Metabolismo

O etinilestradiol está sujeito a conjugação pré-sistémica na mucosa do intestino delgado e no fígado. O etinilestradiol é primeiro metabolizado por hidroxilação aromática, formando vários metabolitos hidroxilados e metilados que estão presentes no soro como metabolitos livres ou como conjugados de glucoronido e sulfato. A taxa de depuração metabólica sérica foi determinada como sendo 2,3 - 7 ml/min/kg.

Eliminação

Os níveis séricos de etinilestradiol decrescem em duas fases caracterizadas por semividas de cerca de 1 hora e 10 - 20 horas, respetivamente. Não há eliminação de etinilestradiol inalterado. Os seus metabolitos são eliminados numa razão urinária/biliar de 4:6, e a semivida é de cerca de 1 dia.

Situações de estado estacionário

As concentrações séricas de etinilestradiol aumentam cerca de 2 vezes após a utilização continuada de Effilevo. Devido à emivida variável da fase de depuração sérica terminal e a ingestão diária, o estado estacionário é atingido após cerca de 1 semana.

Levonorgestrel

Absorção

O levonorgestrel é absorvido rápida e completamente após administração por via oral. Concentrações séricas máximas de cerca de 2,3 ng/ml são atingidas cerca de 1,3 horas após a toma de um comprimido de Effilevo. A biodisponibilidade é aproximadamente 100%.

Distribuição

O levonorgestrel encontra-se ligado à albumina sérica e à SHBG. Apenas 1,1% das concentrações séricas totais do fármaco estão presentes como esteroide livre, aproximadamente 65% encontram-se ligados especificamente à SHBG e cerca 35% encontram-se ligados não especificamente à albumina. O aumento da concentração de SHBG induzida pelo etinilestradiol influencia a proporção de levonorgestrel ligado às diferentes frações proteicas. A indução da SHBG causa um aumento da fração ligada à SHBG e uma diminuição da fração ligada à albumina. O volume aparente de distribuição do levonorgestrel é 129 l após toma única.

Metabolismo

O levonorgestrel é completamente metabolizado pelas vias conhecidas de metabolização de esteroides. A taxa de depuração metabólica sérica é aproximadamente 1,0 ml/min/kg.

Eliminação

Os níveis séricos de levonorgestrel decrescem em duas fases. A fase de eliminação final é caracterizada por uma semivida de aproximadamente 25 horas. O levonorgestrel não é eliminado na forma inalterada. Os seus metabolitos são eliminados a uma razão urinária/biliar (fezes) de cerca de 1:1. A semivida da eliminação de metabolito é de cerca de 1 dia.

Estado estacionário

Durante a administração continuada de Effilevo, as concentrações séricas de levonorgestrel aumentam cerca de 3 vezes atingindo o estado estacionário durante a segunda metade de um ciclo de tratamento. A farmacocinética do levonorgestrel é influenciada pelos níveis séricos de SHBG, que estão 1,5 - 1,6 vezes aumentados quando coadministrado com estradiol. Portanto, a taxa de depuração sérica e o volume de distribuição estão ligeiramente reduzidos no estado estacionário (0,7 ml/min/kg e cerca de 100 l).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos não clínicos (toxicidade geral, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva) não revelaram outros efeitos para além daqueles que podem ser explicados com base no conhecido perfil hormonal do etinilestradiol e levonorgestrel.

No entanto, há que ter em conta que os esteroides sexuais podem promover o crescimento de certos tumores e tecidos hormonodependentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Lactose anidra

Povidona K-30 (E1201)

Estearato de magnésio (E572)

Opadry II rosa: álcool polivinílico, talco (E553b), dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, laca de alumínio vermelha (E129), lecitina (E322), óxido de ferro vermelho (E172), laca de alumínio azul (E132).

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 de PVC/PVDC e folha de alumínio.

Está disponível em embalagens de 1, 3 e 6 blisters, contendo cada blister 21 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios EFFIK, Sociedade Unipessoal, Lda.

Estrada Consiglieri Pedroso, nº 123

Queluz de Baixo

2730-056 Barcarena

Portugal

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

5473939 - Blister - 21 unidade(s)

5473947 - Blister - 61 unidade(s)

5473954 - Blister - 126 unidade(s)

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

Data da primeira autorização: 14 de setembro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2013