

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 mono-hidratada (54.6 mg), glucose (0.085 mg) e 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.

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

Posologia

Os comprimidos devem ser tomados todos os dias à mesma hora (se necessário com algum líquido), seguindo a ordem indicada no blister. Deve tomar-se um comprimido por dia durante 21 dias. Cada embalagem subsequente deve ser iniciada após um intervalo de privação de comprimidos de 7 dias, durante o qual ocorrerá uma hemorragia de privação. Esta hemorragia, geralmente, começa no 2º ou no 3º dia depois de se tomar o último comprimido e pode não parar até se iniciar a embalagem seguinte.

Modo de administração

Para administração oral.

Como começar a tomar Denille

Se não houve utilização precedente de contraceptivos hormonais (durante o mês anterior):

Deve ser iniciada a toma de um comprimido por dia no primeiro dia do ciclo menstrual (o primeiro dia do período menstrual é considerado como o Dia 1).

Mudança de uma pílula contraceptiva do tipo combinada (contracetivo oral combinado, anel vaginal, penso transdérmico) para a contraceção oral:

A mulher deve começar a tomar Denille no dia a seguir ao período sem comprimidos ou com comprimidos placebo ou no dia a seguir a ter tomado o último comprimido ativo da sua embalagem anterior de pílulas contraceptivas do tipo combinada.

No caso de utilização de um anel vaginal ou penso transdérmico, a toma de Denille deve ser iniciada preferencialmente no dia da remoção, não ultrapassando o dia em que a próxima aplicação seria efetuada.

Ao substituir preparações à base de progestagénio apenas (pílulas apenas de progestagénio, injeção, implante) ou dispositivo intrauterino com libertação de progestagénio (DIU):

A mulher pode mudar de pílulas apenas de progestagénio para contraceptivos orais combinados em qualquer dia. Ao mudar de um implante ou DIU, Denille deve ser iniciado no dia em que o implante ou DIU é removido. Às mulheres a quem são administradas injeções pode ser iniciada a toma de comprimidos revestidos na altura em que deveria ser administrada a injeção seguinte. Em todos estes casos, a mulher é também aconselhada a tomar precauções contraceptivas adicionais durante os primeiros 7 dias.

Para mulheres a amamentar, ver secção 4.6.

Após um aborto no primeiro trimestre:

Os comprimidos podem começar a ser tomados imediatamente; não sendo necessárias quaisquer medidas contraceptivas adicionais.

Após o parto ou um aborto no segundo trimestre:

Denille pode ser iniciada no 21º - 28º dia após o parto ou após um aborto no segundo trimestre.

Se a toma for iniciada mais tarde, são aconselhadas medidas contraceptivas adicionais (ex. um método de barreira) durante os primeiros 7 dias de toma dos comprimidos.

Contudo, no caso de já ter tido relações sexuais, deve excluir-se a possibilidade de uma gravidez ou a toma do comprimido revestido deverá ser adiada até ao próximo ciclo menstrual.

Comprimidos que não foram tomados

Se o comprimido esquecido for tomado nas 12 horas seguintes, não são necessárias precauções adicionais; a mulher deve tomar o comprimido assim que se lembrar e continuar a tomar os restantes comprimidos conforme posologia 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 para se atingir uma supressão suficiente do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

Assim, pode seguir-se o seguinte conselho na 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 (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 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 da proteção é extremamente alto devido ao intervalo sem comprimidos que se aproxima. Contudo, é possível prevenir uma redução da proteção contraceptiva ajustando a toma de comprimidos. Assim, 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, se se seguir uma das duas alternativas indicadas abaixo. 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 que não foi tomado assim que se lembrar, mesmo que isto signifique ter de tomar 2 comprimidos ao mesmo tempo. Daí em diante, deve continuar a tomar os comprimidos à hora habitual. Inicia a embalagem seguinte imediatamente depois de tomar o último comprimido da embalagem presente, o que significa que não haverá intervalo entre as embalagens. É provável que a mulher não tenha menstruação antes do final da segunda embalagem, mas pode ter pequenas perdas de sangue inesperadas ou hemorragias de privação durante os dias em que tomar os comprimidos.

2. A segunda possibilidade é interromper a toma dos comprimidos da embalagem atual. Nesse caso, deve fazer um intervalo até 7 dias sem comprimidos (incluindo os dias em que não tomou 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 sem comprimidos normal, a possibilidade de estar grávida não pode ser excluída.

Distúrbios Gastrointestinais

Em caso de vômitos ou diarreia até 3-4 horas depois de se tomarem os comprimidos, a absorção pelo organismo pode não ser completa.

Neste caso, deve ser tomado um comprimido revestido o mais rapidamente possível.

Após mais de 12 horas, devem ser seguidas as indicações de toma de comprimidos na secção 4.2. “Comprimidos que não foram tomados”.

Se a mulher não quiser alterar a sua toma habitual de comprimidos, ela deverá tomar o(s) comprimido(s) adicional(is) e necessário(s) 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 passar 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 encurtar o intervalo sem comprimidos seguinte 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).

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.

Os contraceptivos hormonais combinados (CHCs) não deverão ser utilizados nas seguintes situações:

- 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
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
 - Presença ou história de doença hepática grave, se os valores da função hepática não tiverem normalizado
 - Presença ou história de tumores hepáticos (malignos ou benignos);
 - Conhecimento ou suspeita de tumores dependentes de esteroides (tumores dos órgão genitais ou da mama);
 - Hemorragia vaginal de origem não identificada;
 - Presença ou história de pancreatite, se associada com hipertrigliceridemia grave;
 - Insuficiência renal grave ou falência renal aguda.

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.

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. Desconhece-se atualmente como o risco com Denille se compara com estes medicamentos de risco inferior. 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 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.**

Devido à possibilidade de danos graves para a saúde (ver secção 4.8) fatores de risco persistentes (tais como veias varicosas, flebite em estágio avançado e trombose, doença cardíaca, obesidade, distúrbios de coagulação) a utilização de contraceptivos orais deve

ser cuidadosamente ponderada relativamente aos possíveis riscos antes do início da toma de Denille.

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

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

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

Dados epidemiológicos limitados sugerem que o risco de TEV com CHCs contendo dienogest poderá ser similar ao risco de CHCs contendo levonorgestrel.

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

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

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).

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

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	Nestas situações, é aconselhável descontinuar a

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

<p>cirurgia, qualquer cirurgia às pernas ou à pélvis, neurocirurgia ou traumatismo importante</p> <p>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</p>	<p>utilização de adesivo/pílula/anel (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos, quatro semanas antes) e não retomar até duas semanas após completa remobilização. Deverá ser utilizado outro método de contraceção para evitar uma gravidez não intencional.</p> <p>O tratamento antitrombótico deverá ser considerado se Denille não tiver sido descontinuado antecipadamente.</p>
<p>Antecedentes familiares positivos (tromboembolismo venoso num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, p. ex., antes dos 50).</p>	<p>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</p>
<p>Outras situações clínicas associadas a TEV</p>	<p>Cancro, lúpus eritematoso sistémico, síndrome urémica hemolítica, doença entérica inflamatória crónica (doença de Crohn ou colite ulcerosa) e doença de células falciformes</p>
<p>Aumento da idade</p>	<p>Particularmente acima dos 35 anos</p>

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., infecções 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 prodrômico 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:

Em alguns estudos, foi comunicado um maior risco de cancro do colo do útero em mulheres a tomar a longo prazo CHCs, mas não foi ainda suficientemente clarificado até que ponto estes dados poderão ser influenciados pelo comportamento sexual e por outros fatores como o vírus do papiloma humano (HPV).

Uma meta-análise feita com 54 estudos epidemiológicos demonstrou que as mulheres que utilizam contraceptivos orais combinados apresentam um risco relativo ligeiramente aumentado (RR=1,24) de lhes ser diagnosticado cancro da mama. Este risco aumentado diminuiu gradualmente durante 10 anos após a cessação da utilização de CHCs. Para mais informações, ver secção 4.8.

O cancro da mama pertence ao grupo dos tumores hormono-dependentes. Algumas condições como a menarca precoce, menopausa tardia (após os 52 anos), a nuliparidade, os ciclos anovulatórios, etc., foram reconhecidos como fatores de risco no

desenvolvimento do cancro da mama. Estes fatores de risco aumentam a possibilidade de efeitos hormonais na patogénese do cancro da mama. Os recetores hormonais desempenham um papel central na biologia do tumor no cancro da mama. Alguns destes induzem fatores de crescimento, como o fator alfa (TGF-alfa).

Os estrogénios e os progestagénios influenciam a proliferação de células cancerígenas da mama. Entre outros, este é o racional biológico do tratamento farmacológico do cancro da mama pós-menopausico sensível a recetores.

Vários estudos epidemiológicos que avaliaram a relação entre a toma de contraceptivos orais combinados e o cancro da mama demonstraram que o desenvolvimento de cancro da mama em mulheres de meia-idade está relacionado com o início precoce e a utilização prolongada de contraceptivos orais combinados. Contudo, este é apenas um fator entre outros fatores possíveis.

Foram reportados tumores hepáticos benignos ou muito raramente malignos em mulheres a tomar contraceptivos orais. Estes tumores têm, em casos isolados, levado a hemorragias intra-abdominais com perigo de vida. Um tumor hepático tem de ser considerado como diagnóstico diferencial quando ocorrer dor violenta na parte superior do abdómen, se houver hepatomegália ou se houver sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres a tomarem CHCs.

Outras condições patológicas

Mulheres com hipertrigliceridémia, ou com história familiar, podem apresentar um risco aumentado de pancreatite ao tomarem CHCs.

Embora tenham sido comunicados ligeiros aumentos da pressão arterial em muitas mulheres a tomarem CHCs, são raros os aumentos clinicamente significativos da pressão arterial. No caso de se desenvolver hipertensão clínica persistente durante a utilização de CHCs, a toma deve ser descontinuada e a hipertensão tratada. O CHC pode ser retomado, caso seja apropriado, quando se tiverem obtido valores normotensos com a terapêutica anti-hipertensora, caso considerado seguro pelo médico assistente.

No caso de uma hipertensão pré-existente, se os valores da pressão arterial forem constantemente elevados ou se houver um aumento significativo da pressão arterial que não responde adequadamente ao tratamento hipertensivo durante a utilização de um CHC, este deverá ser retirado. Quando considerado adequado a utilização de um CHC pode ser retomado 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 CHCs, mas a evidência de uma relação não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado com colestase, aparecimento de cálculos biliares, porfíria, lúpus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, coreia de Sydenham, herpes gestacional, perda de audição devido a otosclerose.

As alterações agudas ou crónicas da função hepática podem requerer a interrupção dos CHCs até os marcadores da função hepática voltarem ao normal. A ocorrência de icterícia e/ou prurido relacionados com colestase que ocorreram durante a gravidez ou a utilização de hormonas esteroides requer a interrupção da utilização de contraceptivos orais combinados.

Embora os CHCs possam ter algum efeito na resistência periférica à insulina e tolerância à glicose, não se provou ser necessário alterar o regime terapêutico em mulheres diabéticas que utilizam CHCs. No entanto, a mulher diabética que utilize CHC deverá ser cuidadosamente observada, especialmente no início da utilização do CHC.

O agravamento de colite ulcerosa e doença de Crohn podem estar associados à utilização de CHCs.

Pode ocorrer cloasma, em particular, em mulheres com uma história clínica de cloasma na gravidez. As mulheres com tendência para cloasma devem evitar a exposição à luz solar ou a radiação ultravioleta enquanto estiverem a tomar CHCs.

Em mulheres com angioedema hereditário exógeno os estrogénios podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema.

Foi observado o agravamento da depressão endógena ou epilepsia durante a utilização de CHCs.

A utilização de estrogénios nas raparigas pode levar ao encerramento precoce das epífises, levando a uma diminuição da altura em adulta.

Os compostos contendo progestagénios podem possuir propriedades antagonistas da aldosterona que podem ter um impacto importante no nível de potássio.

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 instruída 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 avaliação médica regular é também importante dado que algumas contra-indicações ou fatores de risco podem surgir pela primeira vez durante a utilização de CHC.

Eficácia reduzida

A eficácia dos contraceptivos orais pode ser reduzida no caso de comprimidos que não foram tomados, vômitos ou diarreia intensa (ver secção 4.2) ou utilização concomitante de outros medicamentos (ver secção 4.5).

Controlo reduzido do ciclo

Podem ocorrer hemorragias irregulares (pequenas perdas de sangue inesperadas ou hemorragias de privação) com todos os contraceptivos orais combinados, especialmente,

durante os primeiros meses de tratamento. Assim, a avaliação de qualquer hemorragia irregular deve ser considerada após um período de adaptação de, aproximadamente, 3 ciclos.

Se as irregularidades hemorrágicas ocorrerem depois de ciclos anteriores normais, então devem ser tidas em consideração causas não hormonais e há indicação de medidas de diagnóstico adequadas de modo a excluir uma doença maligna ou uma gravidez.

Ocasionalmente, poderão não ocorrer de todo hemorragias de privação durante o intervalo sem comprimidos. Se os comprimidos forem tomados de forma correta (de acordo com as instruções descritas na secção 4.2), não é provável que a mulher esteja grávida. Se, contudo, os comprimidos não tiverem sido tomados de acordo com as instruções antes da primeira hemorragia de privação omissa ou no caso de não aparecerem duas hemorragias de privação, deve excluir-se a possibilidade de gravidez antes de se continuar a utilizar o CHC.

As interações metabólicas que resultam num aumento da depuração das hormonas sexuais podem originar uma hemorragia intermenstrual e insucesso da contraceção hormonal oral (ver secção 4.5).

As preparações herbárias que contêm hipericão (*Hypericum perforatum*) não devem ser utilizadas enquanto se estiver a tomar Denille, devido ao risco de redução dos efeitos clínicos de Denille (ver secção 4.5).

Denille

Este medicamento contém lactose, glucose e lecitina de soja. As mulheres com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose ou alergia a amendoins e soja, não devem tomar este medicamento.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações com outros medicamentos

Vários medicamentos que conduzem a um aumento da depuração das hormonas sexuais podem provocar hemorragias de privação e insucesso contraceptivo. Isto foi estabelecido com as hidantoínas, os barbitúricos, a primidona, a carbamazepina e a rifampicina. Também se suspeita do rifabutina, efavirenz, nevirapina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, nelfinavir, griseofulvina, e preparações herbárias que contêm hipericão (*Hypericum perforatum*). Estes medicamentos aumentam a indução enzimática hepática.

Também foi comunicado insucesso contraceptivo com antibióticos como a ampicilina e as tetraciclínas. O mecanismo desta ação ainda não foi elucidado.

As mulheres a fazerem um tratamento a curto prazo (até uma semana) com um medicamento dos grupos acima referidos, devem utilizar temporariamente um método de barreira juntamente com as pílulas contraceptivas, ou seja, durante o período de tempo em que tanto o medicamento em causa como as pílulas contraceptivas são tomadas, bem como durante 7 dias após a descontinuação do mesmo.

As mulheres tratadas com rifampicina devem utilizar medidas contraceptivas adicionais (por ex. um método de barreira) durante o período de tempo durante o qual são tratadas com rifampicina, assim como durante 4 semanas após cessação da rifampicina. Se a toma concomitante de outro medicamento se prolongar para além do número de comprimidos na

embalagem de pílulas contraceptivas, a mulher deve iniciar a embalagem seguinte sem fazer o período habitual sem comprimidos.

Em mulheres com tratamento a longo prazo com fármacos indutores das enzimas hepáticas, a dose do contraceptivo esteroide deve ser aumentada. Se o aumento das doses não é desejável, ou não é satisfatório ou seguro, por exemplo no caso de ocorrerem hemorragias irregulares, deverá aconselhar-se o uso de outro método contraceptivo não hormonal.

Os inibidores conhecidos da enzima CYP3A4 como antifúngicos azólicos, cimetidina, verapamil, macrólidos, diltiazem, antidepressivos e sumo de toranja podem aumentar os níveis plasmáticos de dienogest.

Os contraceptivos orais podem interferir com o metabolismo de outras substâncias ativas. Deste modo, as concentrações plasmáticas e tecidulares podem ser aumentadas (por ex. ciclosporina) ou diminuídas (por ex. lamotrigina).

O progestagénio pode interagir com os inibidores ECA, os antagonistas do recetor da angiotensina II, diuréticos poupadores de potássio, antagonistas da aldosterona e anti-inflamatórios não esteroides.

Estudos in vitro demonstraram que dienogest não inibe enzimas do Citocromo P450 em concentrações relevantes. Deste modo, interações medicamento-medicamento a este nível não são prováveis.

Análises clínicas

A utilização de esteroides contraceptivos pode influenciar os resultados de certas análises clínicas, incluindo os parâmetros bioquímicos referentes à função hepática, tiroideia, supra-renal e renal; os níveis plasmáticos de proteínas (de transporte), tais como, a globulina de ligação aos corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros referentes ao metabolismo dos hidratos de carbono e parâmetros referentes à coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem nos intervalos normais de referência.

Nota:

A informação de prescrição de medicação concomitante deve ser consultada de modo a identificar potenciais interações.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Denille não está indicado durante a gravidez.

Se ocorrer uma gravidez durante a medicação com Denille, a preparação deve ser imediatamente retirada. Estudos epidemiológicos alargados não revelaram aumento de risco de malformações congénitas, cujas mães tomaram CHCs antes da gravidez nem efeitos teratogénicos por toma não intencional do CHC durante a gravidez. Estes estudos não foram realizados com Denille.

Os estudos disponíveis relativamente à utilização não intencional do Denille durante a gravidez são muito limitados para tirar conclusões quanto aos efeitos negativos de Denille

sobre a gravidez, a saúde do feto ou do recém-nascido. Até à data não estão disponíveis estudos epidemiológicos relevantes.

Os estudos efetuados em animais revelaram toxicidade reprodutiva na gravidez e lactação (ver secção 5.3). Os efeitos no homem são desconhecidos.

Os estudos efetuados na gravidez em animais não indiciam a ocorrência de efeitos teratogénicos.

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 CHC durante o aleitamento pode conduzir a uma diminuição do volume de leite produzido e alterar a composição do leite materno. Pequenas quantidades de substâncias ativas e/ou excipientes podem ser excretadas no leite, podendo afetar o recém-nascido.

As mulheres que se encontram a amamentar são aconselhadas a não tomar Denille.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8. Efeitos indesejáveis

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.

Existe um risco aumentado de tromboembolismo venoso e arterial (ex. Trombose venosa, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio) em mulheres a tomar contraceptivos orais combinados. Alguns fatores como o tabagismo, a hipertensão, alterações da coagulação e do metabolismo lipídico, obesidade grave, veias varicosas, flebite avançada e trombose podem aumentar o risco de tromboembolismo venoso e arterial. Para consultar os efeitos adversos mais severos em mulheres que utilizam contraceptivos orais combinados, ver secção 4.4.

No quadro seguinte são listados os efeitos indesejáveis de dienogest 2 mg + etinilestradiol 0.03 mg comprimidos por ordem decrescente de frequência.

Estas frequências baseiam-se na frequência de efeitos indesejáveis que foram registadas nos ensaios clínicos de dienogest 2 mg + etinilestradiol 0.03 mg (n = 3590 mulheres) e relacionados com o tratamento. Nenhuma reação medicamentosa pode ser designada como muito vulgar porque a frequência foi inferior a 1/10 relativamente a todas as Reações Adversas observadas.

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

Muito frequente ($\geq 1/10$)

Frequente ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Pouco frequente ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

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

Os seguintes efeitos indesejáveis foram reportados no decorrer dos estudos conduzidos com dienogest 2 mg + etinilestradiol 0.03 mg:

Classe de Sistema Órgãos	Frequência de efeitos indesejáveis		
	Frequente	Pouco frequente	Raro
Doenças do Sistema Nervoso	Cefaleia	Enxaqueca, câibras nas pernas	Trombose isquémica, distúrbios vasculares cerebrais.
Perturbações do foro psiquiátrico		Estados depressivos, nervosismo	Anorexia, diminuição da libido, irritabilidade, apatia
Afeções oculares		Distúrbios visuais	Distúrbios visuais, conjuntivite, intolerância às lentes de contacto
Afeções do ouvido e do labirinto			Otosclerose
Cardiopatias			Taquicardia, distúrbios cardíacos
Vasculopatias		Perturbações venosas Pressão arterial alta ou baixa	Tromboflebite, tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, embolismo pulmonar, hematoma, doenças cerebrovasculares
Doenças do sangue e do Sistema Linfático			Anemia
Doenças Respiratórias, Torácicas e do Mediastino			Sinusite, asma, infeções das vias áreas superiores
Doenças Gastrointestinais	Dor abdominal	Náuseas, vômitos	Diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Acne/dermatite acneiforme, exantema, eczema, alterações cutâneas, calvície	Eritema multiforme, prurido
Doenças endócrinas			Hipertricose, virilização

Doenças renais e urinárias		Infeções do trato urinário	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Mastalgia	Hemorragias irregulares, ausência de hemorragia de privação, dismenorreia, aumento da mama, quistos ováricos, dispareunia, vaginite/ vulvovaginite)	Hipomenorreia, mastite, doença fibroquística da mama, escorrência mamária, leiomioma, endometriose, salpingite
Infeções e infestações		Candidíase vaginal ou outras infeções fúngicas	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Afrontamentos, fadiga / astenia, mal-estar, dorsalgia alterações de peso, aumento do apetite, edema	Reações alérgicas, sintomas gripais

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados em mulheres que tomam contraceptivos orais combinados:

- Tromboembolismo venoso ou arterial;
- Distúrbios vasculares cerebrais
- Hipertensão;
- Tumores hepáticos;
- Ocorrência ou agravamento de perturbações associadas à utilização de contraceptivos orais combinados, tais como: doença de Crohn, colite ulcerosa, porfíria, lúpus eritematoso sistémico, herpes gestacional, coreia de Sydenham, síndrome hemolítico-urémico, icterícia colestática.
- Hiperpigmentação na face e corpo (cloasma).

O risco de cancro da mama está ligeiramente aumentado em mulheres que tomam contraceptivos orais combinados. No entanto, porque o risco de ocorrência de cancro da mama em idade inferior a 40 anos é pequeno, o risco adicional de cancro da mama é também pequeno quando comparado com o risco global. Para obter informação adicional, ver secções 4.3 e 4.4.

Em mulheres com angioedema exógeno hereditário os estrogénios podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema.

Para obter informação adicional, ver secções 4.3 e 4.4.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

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

A toxicidade aguda do etinilestradiol e do dienogest é muito baixa. Se uma criança tomar vários comprimidos de Denille ao mesmo tempo é improvável que apareçam sintomas de toxicidade.

Os sintomas que poderão ocorrer neste tipo de caso são náuseas e vômitos e em raparigas jovens uma ligeira hemorragia vaginal. Normalmente não é necessário um tratamento específico. Deverá ser administrado um tratamento de suporte, se necessário.

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

Denille é um contraceutivo oral combinado com efeito antiandrogénico; contendo etinilestradiol como estrogénio dienogest como progestagénio.

Mecanismo de ação

O efeito contraceutivo de Denille é baseado na interação de vários fatores, dos quais os mais importantes são a inibição da ovulação e a alteração do muco cervical.

O etinilestradiol é um estrogénio sintético, potente e ativo por via oral. Tal como o estradiol natural, o etinilestradiol tem um efeito proliferativo no epitélio dos órgãos genitais femininos. Estimula a produção de muco cervical, reduz a sua viscosidade e aumenta a sua fibrosidade. O etinilestradiol promove o crescimento do ducto lactífero e inibe a lactação. O etinilestradiol estimula a retenção de líquido extracelular. O etinilestradiol influencia os parâmetros de metabolismo dos lípidos e carboidratos, a hemostase, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e as proteínas de ligação do soro.

Dienogest é um derivado da nortestosterona com uma afinidade *in vitro* para o recetor progestagénico, 10-30 vezes menor, comparativamente com outros progestagénios sintéticos. O dienogest não apresenta *in vivo* atividade androgénica, mineralocorticoide ou glucocorticoide significativa.

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

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Etinilestradiol

Absorção

O etinilestradiol, quando tomado por via oral, é rápida e completamente absorvido. Após ingestão de Denille, atinge-se uma concentração sérica máxima de cerca de 67 pg/ml num período 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 liga-se extensamente, mas não especificamente, à albumina (aproximadamente 98%) e induz o aumento das concentrações séricas de SHBG. Foi determinado um volume de distribuição aparente de cerca de 2.8-8.6 l/kg.

Biotransformação

O etinilestradiol sofre conjugação pré-sistémica, tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado. O etinilestradiol é principalmente metabolizado por hidroxilação aromática, mas formam-se muitos metabolitos hidroxilados e metilados diferentes, que se encontram como metabolitos livres e como conjugados de glucoronido e sulfato. A taxa de depuração metabólica é de, aproximadamente, 2.3-7 ml/min/kg.

Eliminação

Os níveis séricos de etinilestradiol diminuem em duas fases caracterizadas por uma semi-vida de 10-20 horas. O etinilestradiol não é excretado, mas os seus metabolitos são excretados na urina e na bÍlis numa razão de 4:6. A semi-vida de eliminação do metabolito é de, aproximadamente, 1 dia.

Estado estacionário

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

Dienogest

Absorção

O dienogest quando administrado oralmente é rápida e quase completamente absorvido. Após ingestão de Denille, a concentração máxima de 51 pg/ml é atingida cerca de 2.5 horas. Foi demonstrada a biodisponibilidade média de 96%, quando associado ao etinilestradiol.

Distribuição

Dienogest liga-se às albuminas plasmáticas e não se liga à SHBG ou às globulinas de ligação dos corticosteroides (CBG). Cerca de 10% do total das concentrações plasmáticas estão presentes como esteroides livres, 90% não estão especificamente ligadas à albumina.

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

Biotransformação

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

Estes metabolitos desaparecem rapidamente do plasma, pelo que não aparecem no plasma humano metabolitos importantes para além do dienogest não modificado. A depuração total é de 3.6 l/hora após uma 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. Após uma dose oral de 0.1 mg/kg de peso corporal a proporção entre a excreção por via urinária e pelas fezes é de 3:1.

Cerca de 86% da dose administrada é eliminada em 6 dias, sendo a maior parte, 42%, eliminada principalmente com a urina durante as primeiras 24 horas.

Estado estacionário

A farmacocinética do estado estacionário não é influenciada pelos níveis de globulinas de ligação às hormonas sexuais (SHBG).

Os níveis séricos de dienogest aumentam cerca de 1,5 após a administração diária sendo as condições do estado estacionário atingidas após 4 administrações diárias.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Em estudos animais o efeito de etinilestradiol e dienogest limita-se a às propriedades farmacológicas dos seus componentes ativos.

Estudos de toxicidade reprodutiva revelaram efeitos típicos dos progestagénios, tais como o aumento na perda de pré e pós implantação, prolongamento do período gestacional e aumento da mortalidade neonatal das crias, se forem administradas doses elevadas de dienogest. A fertilidade das crias foi enfraquecida com doses elevadas de dienogest administrado no fim da gravidez e no aleitamento.

O Etinilestradiol é o estrogénio mais utilizado em contraceptivos orais combinados. Utilizado em doses elevadas apresentou efeitos embriotóxicos e efeitos adversos no desenvolvimento urogenital.

Dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, de genotoxicidade e potencial carcinogénico não revelaram risco especial para o homem, além dos já referidos e que normalmente se verificam na terapêutica da contraceção oral.

No entanto deve ser referido que as hormonas sexuais podem favorecer o crescimento de tecidos e tumores hormono-dependentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo:

Lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, amido de milho, povidona 30, talco

Revestimento:

Opaglos 2 clear, contendo: croscarmelose 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, 6x21 comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6. Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Effik, Sociedade Unipessoal Lda.

Rua Consiglieri Pedroso, n° 123

2730-056 Barcarena

Queluz de Baixo

Portugal

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

5279161 - Blister - 21 unidade(s)

5279179 - Blister - 63 unidade(s)

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

09/04/2014