

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Effiplen gestodeno 75 microgramas / etinilestradiol 30 microgramas comprimidos revestidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 75 microgramas de gestodeno e 30 microgramas de etinilestradiol.

Excipientes com efeito conhecido: cada comprimido contém lactose 35.2973 mg (lactose mono-hidratada), sacarose 19.6600 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

Comprimidos amarelos, redondos, biconvexos, revestidos com açúcar, sem impressão em ambos os lados.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção oral.

A decisão de prescrever Effiplen 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 Effiplen se compara a outros CHCs (ver secções 4.3 e 4.4).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

##### *Como tomar Effiplen*

Os comprimidos devem ser tomados todos os dias, aproximadamente, à mesma hora, seguindo a ordem indicada na embalagem. 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.

##### *Como começar a tomar Effiplen*

##### *Se não houve utilização precedente de contraceptivos hormonais durante o mês anterior*

A toma dos comprimidos deve começar no primeiro dia do ciclo natural da mulher (i.e. no primeiro dia do período menstrual da mulher). Pode-se começar a tomar as pílulas nos dias 2-5, mas nestes casos, recomenda-se também a utilização de um método de barreira durante os primeiros 7 dias nos quais se tomam as pílulas durante o primeiro ciclo.

##### *Ao substituir outra pílula contraceptiva do tipo combinada*

A mulher deve começar a tomar Effiplen no dia a seguir a ter tomado o último comprimido ativo da sua embalagem anterior de pílulas contraceptivas – mas nunca depois do dia após o

período habitual sem comprimidos ou de comprimidos-placebo da sua pílula contracetiva anterior.

*Ao substituir preparações à base de progestagénio apenas (pílulas de progestagénio apenas, injeção, implante)*

A mulher pode mudar de pílulas de progestagénio apenas (POPs) em qualquer dia. O primeiro comprimido deve ser tomado no dia após ter-se tomado qualquer comprimido da embalagem de POP. Ao mudar de um implante, Effiplen deve ser iniciado no dia em que o implante é removido. Ao mudar das injeções, Effiplen deve ser iniciado na altura em que deveria receber a injeção seguinte. Em todos estes casos, a mulher é também aconselhada a utilizar um método de barreira durante os primeiros 7 dias de toma das pílulas.

*Após um aborto no primeiro trimestre*

A mulher pode começar a tomar as pílulas imediatamente. Se assim fizer, não é necessário tomar quaisquer outras medidas contracetivas.

*Após o parto ou um aborto no segundo trimestre*

No caso de mulheres a amamentar - ver secção 4.6.

A mulher deve ser aconselhada a iniciar a toma dos comprimidos no 21º - 28º dia após o parto, em mulheres que não estejam a amamentar, ou após um aborto no segundo trimestre. Se ela começar mais tarde, deve ser aconselhada a utilizar também um método de barreira durante os primeiros 7 dias de toma das pílulas. No caso de já ter tido relações sexuais, deve excluir-se a possibilidade de uma gravidez antes de começar a tomar as pílulas ou deverá esperar pelo aparecimento da sua primeira menstruação.

*Comprimidos que não foram tomados*

Não tomar um comprimido durante menos de 12 horas não diminui a proteção contracetiva. A mulher deve tomar o comprimido assim que se lembrar e continuar a tomar os restantes comprimidos conforme é habitual.

Não tomar um comprimido durante mais de 12 horas pode diminuir a proteção contracetiva. As duas regras seguintes podem ser úteis na gestão dos comprimidos que não foram tomados.

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 para se atingir uma supressão suficiente do eixo hipotálamo-pituitária-ovário.

Assim, pode seguir-se o seguinte conselho na prática diária:

*Semana 1*

A utente 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, ela deve continuar a tomar os comprimidos à hora habitual. Ela deve utilizar, ao mesmo tempo, um método de barreira, i.e. um preservativo, durante os 7 dias seguintes. Se teve relações sexuais durante os últimos 7 dias, ela deve considerar a possibilidade de estar grávida. Quanto mais comprimidos não forem tomados e quanto mais próximo do intervalo habitual sem comprimidos isto ocorrer, maior é o risco de gravidez.

*Semana 2*

A utente 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, ela 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 não for este o caso, ou se a mulher não tomou mais de 1 comprimido, ela deve ser aconselhada a utilizar outro método de contraceção durante 7 dias.

### *Semana 3*

O risco de redução da proteção é iminente 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 utente 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, ela 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 um intervalo entre as embalagens. É provável que a utente não tenha menstruação antes do final da segunda embalagem, mas pode ter algumas pequenas perdas de sangue inesperadas ou hemorragias de privação durante os dias em que ela tomar os comprimidos.
2. A mulher também pode ser aconselhada a deixar de tomar os comprimidos da embalagem atual. Nesse caso, ela 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 os comprimidos e não teve, subsequentemente, a sua menstruação durante o primeiro intervalo sem comprimidos normal, deve considerar a possibilidade de estar grávida.

### *O que fazer em caso de vômitos/diarreia*

Se ocorrerem vômitos até 3-4 horas depois de tomarem os comprimidos, a absorção pode não ser completa. Neste caso, deve seguir-se o conselho descrito acima para os comprimidos que não foram tomados. A diarreia pode reduzir a eficácia ao evitar uma absorção completa. 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 fazer avançar ou atrasar uma menstruação*

Só em casos excecionais se pode atrasar a menstruação conforme descrito abaixo. Para atrasar a menstruação, a mulher deve continuar com outra embalagem de Effiplen sem fazer o período sem comprimidos. A menstruação pode ser atrasada tanto quanto se desejar, até ao fim da segunda embalagem, mas não mais. Durante o período em que se está a atrasar a menstruação, a mulher pode ter hemorragias de privação ou pequenas perdas de sangue inesperadas. A toma regular de Effiplen é retomada após o período normal de 7 dias sem comprimidos.

Para passar a menstruação para outro dia da semana, por vez daquele ao qual a mulher está habituada com a presente toma de comprimidos, ela pode ser aconselhada a encurtar o

intervalo sem comprimidos seguinte tantos dias quanto desejar. Quanto mais curto o intervalo, maior é o risco de ela não vir a ter a sua 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 hormonais combinados (CHCs) não deverão ser utilizados nas seguintes situações. Caso ocorra uma das seguintes afeções pela primeira vez durante a toma de COCs, a sua utilização deve ser imediatamente descontinuada:

- Hipersensibilidade às substâncias ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- 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
- Afeção ocular de origem vascular
- Diagnóstico ou suspeita de tumores malignos da mama
- Diagnóstico ou suspeita de tumores malignos do endométrio ou outras doenças neoplásicas dependentes de estrogénios
- Doenças hepáticas graves ou recentes, desde que os testes de função hepática não estejam normalizados
- Tumores hepáticos benignos ou malignos, presentes ou anteriores
- Hemorragia vaginal não diagnosticada
- Gravidez ou suspeita de gravidez (ver secção 4.6)

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

### Advertências

Se alguma das patologias ou fatores de risco abaixo mencionados estiver presente, a adequabilidade de Effiplen 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 Effiplen 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 medicamentos, tais como Effiplen, poderão elevar este nível de risco para duas vezes. 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 Effiplen, 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).

Estima-se<sup>1</sup> que em cada 10.000 mulheres que utilizam um CHC contendo gestodeno, entre 9 e 12 mulheres desenvolverão um TEV em um ano; tal compara-se com cerca de 6<sup>2</sup> em mulheres que utilizam um CHC contendo levonorgestrel.

Em ambos os casos, o número de TEVs por ano é menor do que o número esperado durante a gravidez ou no período pós-parto.

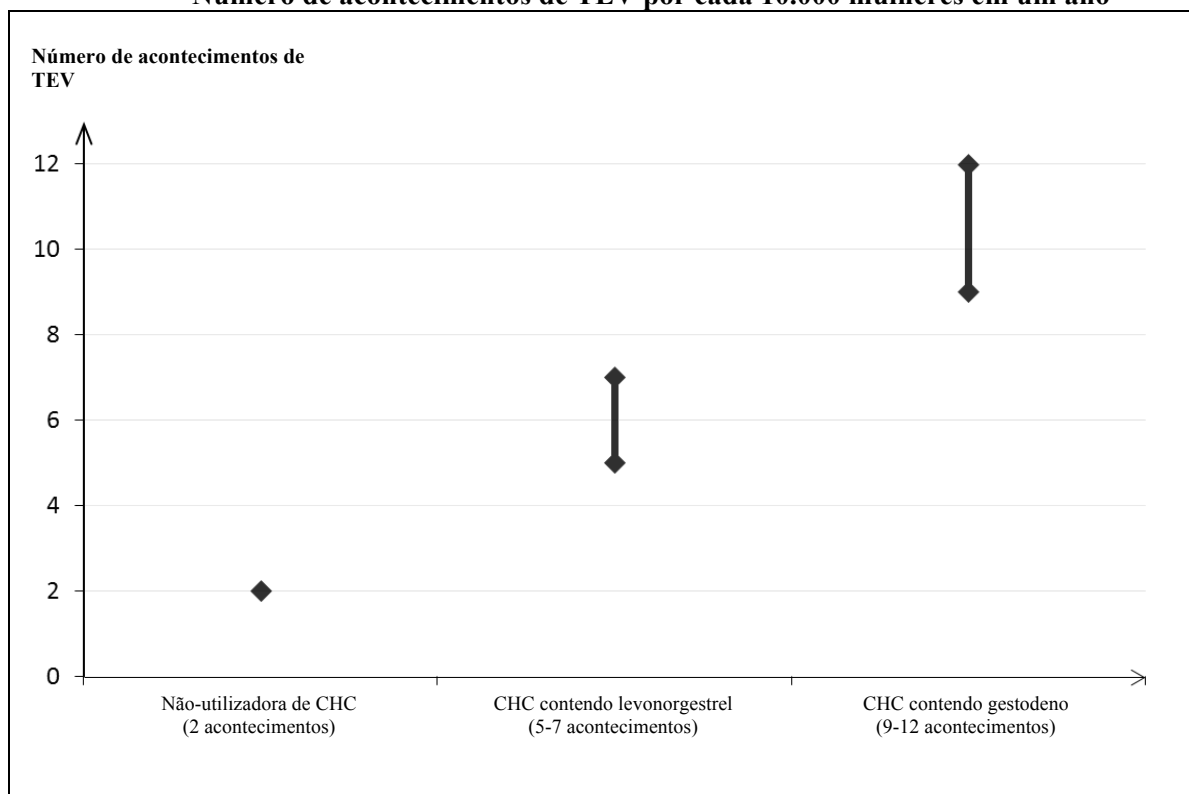
O TEV poderá ser fatal em 1-2% dos casos.

---

<sup>1</sup> Estas incidências foram estimadas a partir da totalidade dos dados de estudo epidemiológico, utilizando riscos relativos para os diferentes medicamentos comparados com CHCs contendo levonorgestrel.

<sup>2</sup> 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

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



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).

Effipfen é contra-indicado 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 <sup>2</sup> )	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante considerar se outros fatores de risco também presentes.
Imobilização prolongada, grande cirurgia, qualquer cirurgia às pernas ou à pélvis, neurocirurgia ou	Nestas situações, é aconselhável descontinuar a utilização da pílula (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos, quatro semanas antes) e não retomar

traumatismo importante	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 Effiplen não tiver sido descontinuado antecipadamente.
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	
Antecedentes familiares positivos (tromboembolismo venoso num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, p. ex., antes dos 50).	Caso se suspeite de predisposição congénita, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir acerca da utilização de qualquer CHC
Outras situações clínicas associadas a TEV	Cancro, lúpus eritematoso sistémico, síndrome urémica hemolítica, doença entérica inflamatória crónica (doença de Crohn ou colite ulcerosa) e doença de células falciformes
Aumento da idade	Particularmente acima dos 35 anos

Não existe consenso sobre o possível papel das veias varicosas e da tromboflebite superficial no início ou progressão de trombose venosa.

O risco aumentado de tromboembolismo na gravidez, e particularmente o período de 6 semanas do puerpério, deve ser considerado (para informação sobre "Gravidez e aleitamento" ver secção 4.6).

### **Sintomas de TEV (trombose venosa profunda e embolia pulmonar)**

Em caso de sintomas, as mulheres deverão ser aconselhadas a procurar atenção médica urgente e a informar o profissional de saúde de que está a tomar um CHC.

Os sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir:

- tumefação unilateral da perna e/ou pé ou ao longo de uma veia na perna;
- dor ou sensibilidade na perna, que poderá ser apenas sentida em pé ou ao andar,
- calor aumentado na perna afetada; pele vermelha ou descorada na perna.

Os sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir:

- início súbito de falta de ar ou respiração rápida inexplicáveis;
- tosse súbita que poderá estar associada a hemoptise;
- dor torácica aguda;
- atordoamento ou tonturas graves;
- batimento cardíaco rápido ou irregular.

Alguns destes sintomas (p. ex., "falta de ar", "tosse") são não-específicos e poderão ser mal interpretados como acontecimentos mais frequentes ou menos graves (p. ex., 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). Effiplen 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**

<b>Fator de risco</b>	<b>Comentário</b>
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 <sup>2</sup> )	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.

Ao considerarem-se os riscos/benefícios, o médico deve ter em consideração que um tratamento adequado de uma afeção pode reduzir o risco associado de trombose e que o risco associado à gravidez é mais elevado do que o que está associado à utilização de CHCs.

### **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:*

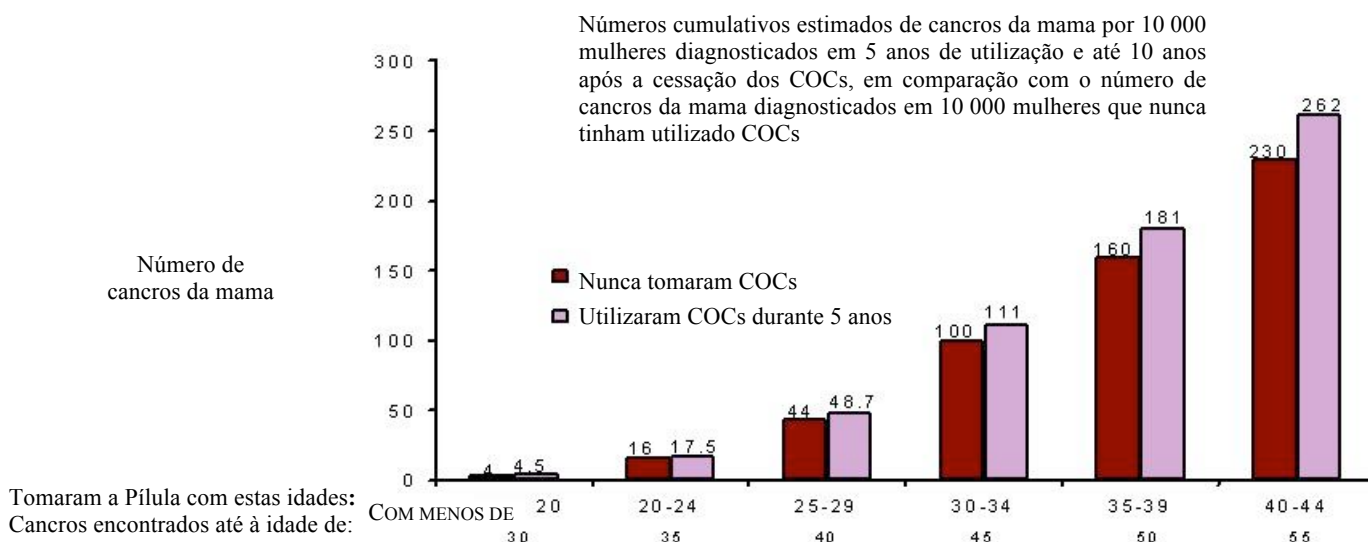
#### *Cancro do colo do útero*

Em alguns estudos epidemiológicos foi comunicado um maior risco de cancro do colo do útero em utentes a longo prazo de COCs, mas não foi ainda suficientemente clarificado até que ponto é que estes dados poderão ser influenciados pelos impactos associados ao comportamento sexual e a outros fatores como o vírus do papiloma humano (HPV).

#### *Cancro da mama*

Fatores de risco estabelecidos para o desenvolvimento de cancro da mama incluem a idade, história familiar, obesidade, nuliparidade e idade tardia para a primeira gravidez de termo.

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 COCs. Como o cancro da mama é uma doença rara em mulheres com menos de 40 anos de idade, o aumento do número de casos de cancro da mama diagnosticados em utentes atuais e anteriores de COCs é baixo em comparação com o risco de adquirirem cancro da mama durante toda a sua vida.



Estes estudos não avançam evidências de uma relação causal. O padrão de risco aumentado observado pode ser devido a um diagnóstico mais precoce do cancro da mama em utentes de COCs, aos efeitos biológicos de COCs ou a uma combinação de ambos.

#### *Tumores hepáticos*

Foram referidos tumores hepáticos benignos e malignos em utentes de COCs. 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 hepatomegalia ou se houverem sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres a tomarem COCs.

#### *Outras afeções*

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar de tal, podem apresentar um risco aumentado de pancreatite ao tomarem COCs.

No caso de disfunção aguda ou crónica da função hepática, deve suspender-se a utilização de Effiplen até as provas da função hepática terem voltado ao normal. As hormonas esteróides podem ser fracamente metabolizadas nas doentes com uma função hepática alterada.

As mulheres hiperlipidémicas devem ser cuidadosamente monitorizadas se optarem por utilizar COCs.

Embora tenham sido comunicados ligeiros aumentos da pressão arterial em muitas mulheres a tomarem COCs, são raros os aumentos clinicamente significativos da pressão arterial. No caso de se desenvolver hipertensão clínica persistente durante a utilização de COCs, a toma deve ser descontinuada e a hipertensão tratada. A COC pode ser retomada, caso seja apropriado, quando se tiverem obtido valores normotensos com a terapêutica anti-hipertensora.

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, aparecimento de cálculos biliares, porfíria, lúpus eritematoso sistémico, síndrome hemolítica urémica, coreia de Sydenham, herpes gestacional, perda de audição devido a otosclerose. Os estrogéneos exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema, particularmente em mulheres com angioedema hereditário.

Os COCs podem ter uma influência na resistência periférica à insulina e na tolerância à glucose. Portanto, as diabéticas devem ser cuidadosamente monitorizadas durante a utilização de COCs.

Effiplen contém lactose e sacarose. As doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose ou com problemas hereditários raros de intolerância à frutose ou insuficiência sacarose-isomaltase não devem tomar este medicamento.

A doença de Crohn e a colite ulcerosa foram associadas à utilização de contraceptivos orais combinados.

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 COCs.

Foram referidos casos de trombose da retina com a utilização de COCs. Os COCs devem ser descontinuados se houver uma inexplicável perda parcial ou total da visão, desencadeamento de proptose ou diplopia, papiloedema ou lesões vasculares da retina.

As mulheres que ficam gravemente deprimidas com a utilização de COCs devem descontinuar a utilização e devem ser aconselhadas a utilizarem um método contraceptivo alternativo enquanto se tenta determinar se os sintomas são devidos à preparação de COCs. As mulheres que sofreram anteriormente de episódios de depressão major devem ser cuidadosamente monitorizadas e devem deixar de utilizar COCs se os sintomas de depressão forem reincidentes.

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

### **Exame/consulta médica**

Antes da iniciação ou reinstituição de Effiplen, 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 Effiplen 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.

### **Eficácia reduzida**

A eficácia dos contraceptivos orais pode ser reduzida no caso de comprimidos que não foram tomados ou vômitos (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. Logo, a avaliação de qualquer hemorragia irregular deve ser considerada após um período de adaptação de, aproximadamente, 3 ciclos.

Se as irregularidades hemorrágicas persistirem, pode ser necessário considerar a utilização de COCs com um teor hormonal mais elevado. 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 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 COC.

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

As interações medicamentosas que resultam num 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, a fenilbutazona, a fenitoína, a dexametasona e a rifampicina; também se suspeita da oxcarbazepina, do topiramato, do modafinil, da griseofulvina, do felbamato, do ritonavir e da nevirapina. O mecanismo responsável por esta interação parece ter por base as propriedades indutoras das enzimas hepáticas destes medicamentos. Geralmente só se observa indução

máxima das enzimas 2-3 semanas após o início do tratamento, mas pode persistir durante pelo menos 4 semanas após o fim do tratamento.

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

Outros exemplos de substâncias que podem alterar a concentração plasmática de Etinilestradiol:

- atorvastatina
- inibidores competitivos da sulfanilação na parede gastrintestinal, como o ácido ascórbico (vitamina C) e o paracetamol
- Substâncias inibidoras dos isoenzimas 3A4 do Citocromo P450 como o indinavir, o fluconazol, o voriconazol e a troleandomicina.

As mulheres a fazerem um tratamento a curto prazo com qualquer um dos grupos acima mencionados ou com medicamentos individuais, 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 um método de barreira juntamente com as pílulas contraceptivas durante o período de tempo durante o qual são tratadas com rifampicina, assim como durante 28 dias 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.

As utentes a longo prazo destes medicamentos que induzem as enzimas hepáticas devem ser aconselhadas a utilizarem outras medidas contraceptivas.

As doentes a serem tratadas com Effipen não devem utilizar simultaneamente produtos/medicamentos alternativos contendo *Hypericum perforatum* (hipericão), pois estes podem levar a perda do efeito contraceptivo. Foram reportadas hemorragias de privação e gravidezes indesejáveis.

O *Hypericum perforatum* (hipericão) aumenta a quantidade de enzimas que metabolizam os medicamentos, por indução enzimática. O efeito da indução enzimática pode durar pelo menos 1-2 semanas após o final do tratamento com hiperiçãõ.

O Etinilestradiol pode interferir com a metabolização de outros medicamentos através da inibição dos enzimas microsossomais hepáticos, ou através da indução da conjugação hepática, particularmente por glucoronidação ou por outros mecanismos. Assim, a concentração tecidual e plasmática pode ser aumentada (ex. ciclosporina, teofilina, corticosteróides) ou diminuída (ex. lamotrigina, levotiroxina, valproato).

A prescrição de medicação concomitante deve ser verificada de forma a identificar potenciais interações.

#### *Análises clínicas*

A utilização de esteróides 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 corticosteróides 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.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Effiplen não está indicado durante a gravidez. Se ocorrer uma gravidez durante a medicação com Effiplen, a preparação deve ser imediatamente retirada.

Os dados existentes sobre gravidezes expostas ao gestodeno são demasiado limitados para permitir tirar conclusões em relação aos efeitos negativos do gestodeno na gravidez, saúde do feto ou do neonato. Até agora, não existem dados epidemiológicos relevantes.

Os estudos efetuados em animais não indicam haver efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

A maior parte dos estudos epidemiológicos revelaram que não houve um aumento do risco de defeitos congénitos em crianças que nasceram de mulheres que utilizaram COCs antes da gravidez, nem efeitos teratogénicos quando os COCs foram tomados inadvertidamente durante o início da gravidez. Contudo, com base na ação hormonal das substâncias ativas, não se pode excluir totalmente a ocorrência de um efeito adverso das substâncias ativas no desenvolvimento embrio-fetal.

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

##### Amamentação

Os esteróides contraceptivos podem influenciar o aleitamento, pois podem baixar a quantidade e alterar a composição do leite materno. Portanto, a utilização de esteróides contraceptivos, geralmente, não deve ser aconselhada a uma mulher a amamentar até o desmame completo da criança. Pequenas quantidades de esteróides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos podem ser excretadas no leite, mas não existem indicações de que isto possa ter algum efeito prejudicial sobre a saúde do bebé.

Effiplen não deve ser utilizado durante o aleitamento.

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

Não foram estudados os efeitos de Effiplen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas medicamentosas (ADRs) (> 1/10) mais frequentemente reportadas são menstruação irregular, náuseas, aumento de peso, dor mamária à palpação e cefaleias. Estas geralmente ocorrem no início da terapêutica e são transitórias.

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes, ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes e raros, ≥1/10000 a <1/1000	Muito raros <1/10.000	deconhecido
Infeções e		Vaginite			

infestações		incluindo candidíase			
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)			Cancro da mama Adenoma hepático Neoplasia hepática maligna Carcinoma do colo do útero	Carcinomas hepatocelulares	
Doenças do sistema imunitário			Reações anafiláticas/anafilactóides, incluindo casos muito raros de urticária, angioedema e reações severas com sintomas respiratórios e circulatórios		
Doenças do metabolismo e nutrição		Retenção de líquidos	Hiperlipidemia, alterações do apetite (aumento ou diminuição), intolerância à glucose	Exacerbação da porfiria	
Perturbações do foro psiquiátrico		Alterações da libido Depressão Nervosismo Alterações de humor			
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Enxaqueca Nervosismo Tonturas		Exacerbação da Coreia	
Afeções oculares		Distúrbios visuais	Alterações da córnea devido a lentes de contacto	Nevrite óptica* Trombose vascular da retina	
Afeções do ouvido e do labirinto			Otosclerose		
Vasculopatias			Hipertensão Tromboembolismo venoso Tromboembolismo arterial Embolia	Agravamento das veias varicosas	

Doenças gastrointestinais		Náuseas Vômitos Dor abdominal	Cãibras abdominais Inchaço	Pancreatite e Colite Isquêmica	Doença inflamatória do intestino (doença de Crohn, colite ulcerosa)
Afeções hepatobiliares			Icterícia colestática	Afeções da vesícula biliar, incluindo colelitíase **	Lesão hepatocelular (ex. Hepatite, função hepática anormal)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Acne	Cloasma (melasma) Rash Hirsutismo Alopecia Eritema nodoso	Eritema multiforme	
Doenças renais e urinárias				Síndrome hemolítica urêmica	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Exacerbação do Lúpus eritematoso sistêmico		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Menstruação irregular Hemorragias de privação/spotting	Amenorreia Hipomenorreia Corrimento vaginal Dor, sensibilidade mamária, dor mamária à palpação, aumento, secreção Dismenorreia Erosão cervical e secreção			
Perturbações gerais e alterações no local de		Irritabilidade			



administração					
Exames complementares de diagnóstico		Alterações de peso (aumento ou diminuição)	Aumento na pressão arterial; alterações nos níveis lipídicos sanguíneos, incluindo hipertrigliciridemia Diminuição nos níveis séricos de folatos***		

\* A nevrite óptica pode levar a perda parcial ou total da visão.

\*\* Os COCs podem levar ao agravamento da colelitíase pré-existente ou podem acelerar o desenvolvimento desta doença em mulheres previamente assintomáticas.

\*\*\* Os níveis séricos de folatos poder ser diminuídos pela terapêutica com COCs. Este facto pode ter relevância clínica se a mulher engravida pouco tempo após descontinuar a terapêutica com COCs.

#### Descrição de reações adversas seleccionadas

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.

Os seguintes acontecimentos adversos graves foram reportados em mulheres a utilizarem COCs, ver secções 4.3 e 4.4.

- Cancro do colo do útero
- Tumores hepáticos
- Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: cloasma.

A frequência de diagnóstico do cancro da mama é muito ligeiramente aumentada entre utentes de COCs. Como o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o número em excesso é baixo em relação ao risco global de cancro da mama. A relação em relação à utilização de COCs é desconhecida. 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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 **Sobredosagem**

Não foram referidos quaisquer efeitos prejudiciais graves com sobredosagens. Os sintomas que podem surgir associados a uma sobredosagem são: náuseas, vômitos e hemorragia vaginal. Não existe um antídoto e os tratamentos adicionais devem ser sintomáticos.

### 5. **PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### 5.1 **Propriedades farmacodinâmicas**

Classificação farmacoterapêutica: 8.5.1.2- Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas sexuais. Estrogénios e progestagénios. Anticoncecionais  
Código ATC: G03 AA10

O efeito contraceptivo das pílulas contraceptivas baseia-se na interação de vários fatores, sendo os mais importantes a inibição da ovulação e as alterações nas secreções do colo do útero. Para além de proteger da gravidez, as pílulas contraceptivas têm várias qualidades positivas que, quando comparadas com os seus aspetos negativos, são úteis de se saber quando se está a tomar uma decisão sobre prevenção da gravidez. O ciclo menstrual torna-se mais regular, a menstruação é frequentemente menos dolorosa e as hemorragias não são tão fortes. Este último aspeto pode contribuir para reduzir a ocorrência de deficiência de ferro. Para além disto, foi demonstrado que as pílulas contraceptivas de elevada dosagem (50 µg de etinilestradiol) reduzem o risco de tumores fibroquísticos da mama, quistos do ovário, anexite, gravidez ectópica, assim como, de cancro do endométrio e do ovário. Não foi ainda confirmado se isto também se aplica a pílulas contraceptivas de baixa dosagem.

#### 5.2 **Propriedades farmacocinéticas**

*Gestodeno*

Absorção

O gestodeno, quando tomado por via oral, é rápida e completamente absorvido. Após uma dose única, é atingida uma concentração sérica máxima de 4 ng/ml em, aproximadamente, uma hora. A biodisponibilidade é de, aproximadamente, 99%.

Distribuição

O gestodeno liga-se à albumina sérica e à globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG - *sex hormone binding globulin*). Apenas 1-2% da quantidade total de gestodeno no soro se encontra como esteróide livre, enquanto que 50-70% está especificamente ligado à SHBG. O aumento de SHBG induzido pelo etinilestradiol influencia a distribuição das proteínas séricas, o que provoca um aumento da fração ligada às SHBG e uma diminuição da fração ligada à albumina. O volume de distribuição aparente de gestodeno é de 0,7 l/kg.

Biotransformação

O gestodeno é completamente metabolizado pelas vias conhecidas do metabolismo dos esteróides. A taxa de depuração metabólica ao nível do soro é de 0,8 ml/min/kg. Não ocorre qualquer interação quando o gestodeno é tomado juntamente com o etinilestradiol.

#### Eliminação

O nível sérico do gestodeno é reduzido em 2 tempos. O último é caracterizado por uma semivida de 12-15 horas. O gestodeno não é excretado. Os seus metabolitos são excretados na urina e na bÍlis numa razão de 6:4.

A semivida de eliminação do metabolito é de, aproximadamente, 1 dia.

#### Estado estacionário

A farmacocinética de gestodeno é influenciada pelos níveis de SHBG no soro, que aumentam para o triplo do valor com o etinilestradiol. Com a toma diária, o nível de gestodeno no soro aumenta até, aproximadamente, quatro vezes o valor da dose única e atinge o estado estacionário durante a segunda metade do ciclo de tratamento.

#### *Etinilestradiol*

##### Absorção

O etinilestradiol, quando tomado por via oral, é rápida e completamente absorvido. Atinge-se uma concentração sérica máxima de cerca de 80 pg/ml num período de 1-2 horas. A biodisponibilidade completa, resultante da conjugação pré-sistémica e do metabolismo de primeira passagem é de, aproximadamente, 60%.

##### Distribuição

O etinilestradiol liga-se predominantemente de forma inespecífica à albumina (aprox. 98,5) e provoca um aumento da concentração sérica de SHBG. Verificou-se que o volume de distribuição aparente é de, aproximadamente 5 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 glucorónido e sulfato. A taxa de depuração metabólica é de, aproximadamente, 5 ml/min/kg.

##### Eliminação

O nível sérico de etinilestradiol é reduzido em 2 tempos, sendo o último com uma semivida de 24 horas. O etinilestradiol não é excretado, mas os seus metabolitos são excretados na urina e na bÍlis numa razão de 4:6. A semivida de eliminação do metabolito é de, aproximadamente, 1 dia.

##### Estado estacionário

O estado estacionário ocorre após 3-4 dias e os níveis séricos do etinilestradiol são 30-40% superiores do que na dose única.

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

Para se poder avaliar os riscos para os humanos, foram efetuados estudos de toxicidade animal com ambos os princípios ativos, etinilestradiol e gestodeno, utilizados separadamente ou em combinação.

Os estudos de tolerância sistêmica não revelaram qualquer forma de efeitos indesejáveis, que pudessem ser indicativo de um risco inesperado para o ser humano com a toma repetida.

Estudos de toxicidade de maior duração com administração repetida para investigar o risco de atividade tumorogénica não indicaram haver qualquer risco especial para o ser humano. Contudo, deve salientar-se que as hormonas sexuais podem fazer progredir o crescimento de certos tecidos e tumores dependentes de hormonas.

Estudos de toxicidade para o embrião e de teratogenicidade com o etinilestradiol e a avaliação dos efeitos da combinação sobre a fertilidade dos animais progenitores, no desenvolvimento do feto, no aleitamento e na capacidade reprodutora não revelaram qualquer risco de efeitos indesejáveis para o ser humano com a utilização recomendada da preparação.

Estudos *in vitro* e *in vivo* não indicam haver um risco de mutagenicidade.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Edetato de cálcio sódico

Estearato de magnésio

Sílica anidra coloidal

Povidona K-30

Amido de milho

Lactose mono-hidratada

#### Revestimento do comprimido:

Amarelo de quinolina (E 104)

Povidona K-90

Dióxido de titânio (E 171)

Macrogol 6000

Talco

Carbonato de cálcio (E 170)

Sacarose

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

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

Conservar a temperatura inferior a 25 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

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

*Blister:* PVC/PVDC/alumínio.

*Blister:* PVC/PVDC/alumínio em saco de PETP/alumínio/PE.

Apresentações: 1 x 21 comprimidos; 3 x 21 comprimidos.

Nem todas as apresentações poderão estar comercializadas.

**6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

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.

Rua Consiglieri Pedroso, n° 123

2730-056 Barcarena

Queluz de Baixo

Portugal

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

N° de registo: 5994389- 21 comprimidos, blister PVC/PVDC/alumínio

N° de registo: 5994488- 63 (3x21) comprimidos, blister PVC/PVDC/alumínio

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

Data da primeira autorização: 06 Novembro 2006

Data da última renovação:

**10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO**

17/09/2014