

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

MINESSE 60 microgramas/15 microgramas comprimidos revestido por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Gestodeno :..... 60 microgramas

Etinilestradiol:..... 15 microgramas

Por cada comprimido revestido por película amarelo pálido (comprimido ativo).

Excipiente com efeito conhecido
lactose

Os comprimidos revestidos por película brancos não têm substâncias ativas (placebo).
Excipiente com efeito conhecido: lactose

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

O comprimido ativo é amarelo pálido, redondo, com as faces convexas, com a gravação “60” numa face e “15” na outra.

O comprimido placebo é branco, redondo e com as faces convexas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção hormonal oral.

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tomar regularmente e sem esquecer um comprimido por dia sempre à mesma hora, durante 28 dias consecutivos (um comprimido ativo amarelo pálido durante os primeiros 24 dias e um comprimido inativo branco durante os 4 dias seguintes) sem intervalo entre cada blister. A hemorragia de privação surge normalmente 2-3 dias após a toma do último comprimido ativo e pode não ter terminado quando se iniciar o blister seguinte.

Como iniciar o Minesse

- Ausência de contraceção hormonal no mês anterior:

Tomar o primeiro comprimido no primeiro dia da hemorragia menstrual.

- Mudança de outro contraceativo oral combinado (COC):

A mulher deve iniciar o Minesse no dia seguinte à toma do último comprimido ativo do seu COC anterior.

- Mudança de um método hormonal baseado em progestagénio isolado (minipílula, injetável ou implante):

A mulher pode mudar da minipílula em qualquer dia, iniciando o Minesse no dia seguinte. No caso da remoção de um implante, o Minesse deve ser iniciado no dia da sua remoção ou, no caso de um injetável, no dia programado para a próxima injeção. Em todas estas situações, a mulher deve ser aconselhada a utilizar um método contraceativo não hormonal adicional durante os primeiros 7 dias de toma dos comprimidos.

- Após um aborto ocorrido no primeiro trimestre:

A mulher pode iniciar de imediato a toma de Minesse, não sendo necessárias quaisquer medidas contraceativas adicionais nestes casos.

- Após o parto ou aborto ao segundo trimestre:

Dado que o período de pós-parto imediato está associado a um risco aumentado de tromboembolismo, a toma de COC não deve ser iniciada antes do 21º a 28º dia após o parto ou aborto ao segundo trimestre. A mulher deve ser aconselhada a utilizar um método contraceativo não hormonal nos primeiros 7 dias de toma dos comprimidos. No entanto, se a mulher já teve relações sexuais, deve excluir-se a existência de gravidez antes de iniciar Minesse ou aguardar o reinício do ciclo menstrual.

- Relativamente ao aleitamento materno, ver a secção 4.6.

Esquecimento de um ou mais comprimidos

A eficácia contraceativa pode estar diminuída em caso de esquecimento da toma dos comprimidos amarelos pálidos, principalmente se ocorrer com os primeiros comprimidos do blister.

- Se a mulher verificou que não tomou um comprimido amarelo pálido decorridas até 12 horas após a hora de toma habitual, deve tomar imediatamente o comprimido esquecido e prosseguir a toma normalmente, ingerindo o comprimido seguinte à hora habitual.
- Se a mulher verificou que não tomou um comprimido amarelo pálido por um período superior a 12 horas após o horário habitual, a proteção contraceativa deixa de estar assegurada. O último comprimido esquecido deverá ser tomado imediatamente, mesmo que tal implique a toma de dois comprimidos no mesmo dia, e a terapêutica contraceativa oral deverá ser continuada até ao final do blister, usando em simultâneo um método contraceativo não hormonal (preservativo, espermicida, etc.) nos 7 dias seguintes. Se os 7 dias durante os quais é necessário utilizar um método contraceativo adicional ultrapassarem o dia da toma do último comprimido ativo do blister que está a ser utilizado, o próximo blister deve ser iniciado no dia seguinte à toma do último comprimido ativo do blister que está a ser utilizado e todos os comprimidos inativos devem ser eliminados. É pouco provável que a mulher tenha uma hemorragia de privação até ao intervalo de comprimidos inativos do segundo blister. Podem, no entanto, surgir episódios

de microrragia ou hemorragia de disrupção. Se após a toma do segundo blister não ocorrer a hemorragia de privação, deve ser excluída a possibilidade de gravidez antes de ser iniciado o blister seguinte.

Enganos na toma de um ou mais comprimidos brancos não têm consequência, desde que o intervalo entre o último comprimido amarelo pálido do blister que está a ser utilizado e o primeiro comprimido amarelo pálido do blister seguinte não exceda quatro dias.

No caso de ocorrerem perturbações gastrointestinais:

O início de perturbações gastrointestinais nas primeiras 4 horas após a toma do comprimido, tais como vômitos ou diarreia intensa, pode causar uma ineficácia transitória do método por redução da absorção hormonal do COC e, perante tais situações, devem adotar-se as medidas referidas em caso de esquecimento da toma de um comprimido num período inferior a 12 horas. O comprimido adicional deve ser tomado de um outro blister. Se tais situações persistirem por vários dias, recomenda-se a utilização de um método contraceptivo não-hormonal adicional (preservativo, espermicida, etc.) até ao início do blister seguinte.

População pediátrica

A segurança e a eficácia foram avaliadas em indivíduos com idade igual e superior a 18 anos.

Os dados disponíveis sobre a utilização em adolescentes com idade inferior a 18 anos são limitados.

Doentes idosos

Minesse não está indicado após a menopausa.

Doentes com compromisso hepático

Minesse está contraindicado em mulheres com doenças hepáticas graves. Consulte também a secção "Contraindicações".

Doentes com compromisso renal

Minesse não foi especificamente estudado em doentes com compromisso renal.

Modo de administração

Via oral.

4.3 Contraindicações

Os contraceptivos hormonais combinados (CHCs) não deverão ser utilizados nas seguintes situações. Se durante a utilização de MINESSE ocorrer alguma destas perturbações, MINESSE deve ser descontinuada de imediato.

- Hipersensibilidade às substâncias ativas 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 (por exemplo, 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 (por exemplo, enfarte do miocárdio) ou situação prodromal (por exemplo, angina de peito)
 - Doença cerebrovascular - acidente vascular cerebral atual, antecedentes de acidente vascular cerebral ou situação prodromal (por exemplo, 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 vascular
 - hipertensão grave
 - dislipoproteinemia grave
- Diagnóstico ou suspeita de carcinoma da mama
- Carcinoma do endométrio ou diagnóstico ou suspeita de outra neoplasia estrogénio-dependente
- Adenomas ou carcinoma hepáticos ou doença hepática ativa, cujas provas de função hepática não tenham retomado os valores normais
- Hemorragia genital não diagnosticada.

Mínesse está contraindicado para uso concomitante com determinados medicamentos antivíricos para a Hepatite C (VHC), tais como, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir e glecaprevir/pibrentasvir (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Se alguma das patologias ou fatores de risco abaixo mencionados estiver presente, a adequabilidade de Mínesse 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 Mínesse 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. Outros medicamentos, tais como Mínesse, 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 Mínesse, 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.**

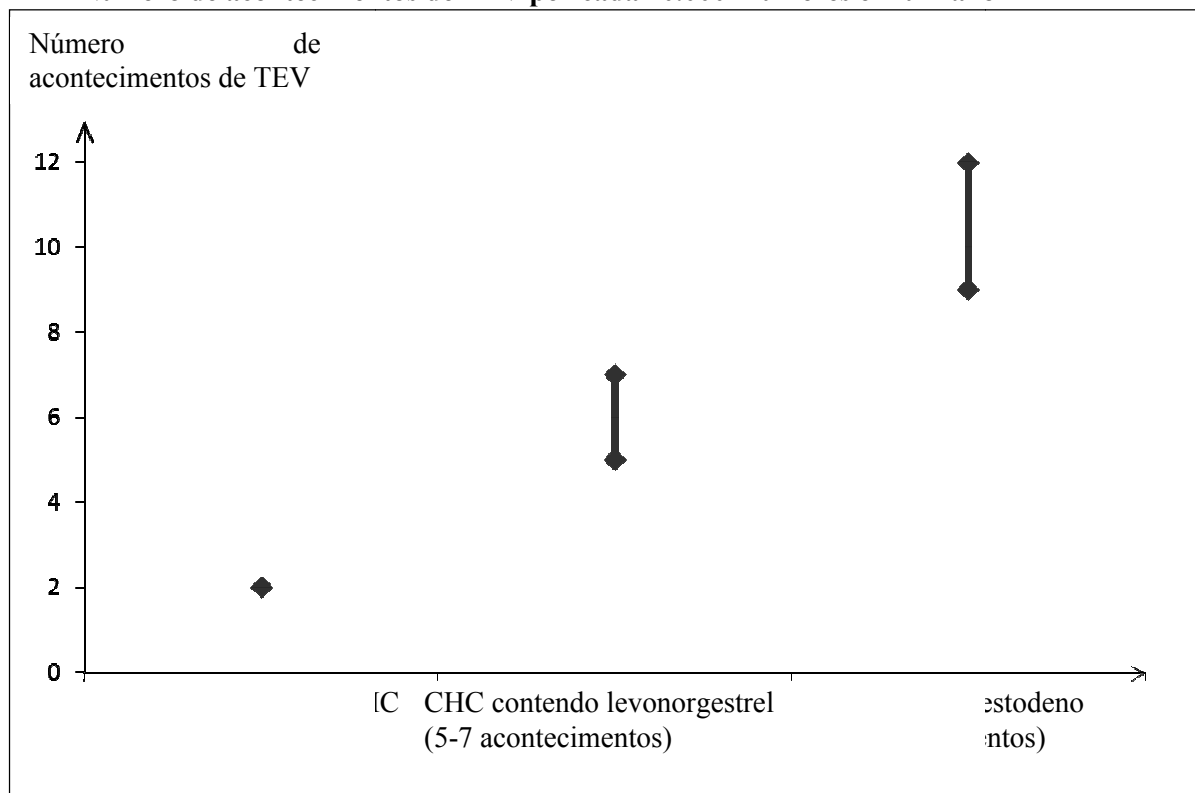
Em mulheres que não utilizam um CHC e que não estão grávidas, cerca de 2 em cada 10.000 desenvolverão um TEV ao longo do período de um ano. No entanto, em cada mulher, o risco poderá ser bastante mais elevado, dependendo dos seus fatores de risco subjacentes (ver abaixo).

Estima-se (ref.1) 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 (ref.2) 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.

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 n outros vasos sanguíneos, por exemplo, 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).

Ref.1 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.

Ref.2 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

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

Tabela: Fatores de risco para TEV

Fatores de risco	Comentário
Obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m ²)	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante considerar se outros fatores de risco também presentes.
Imobilização prolongada, grande cirurgia, qualquer cirurgia às pernas ou à pélvis, neurocirurgia ou traumatismo importante Nota: a imobilização temporária, incluindo viagens aéreas >4 horas, também pode ser um fator de risco de TEV, particularmente em mulheres com outros fatores de risco	Nestas situações, é aconselhável descontinuar a utilização de pílula (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos, quatro semanas antes) e não retomar até duas semanas após completa remobilização. Deverá ser utilizado outro método de contraceção para evitar uma gravidez não intencional. O tratamento antitrombótico deverá ser considerado se Minesse não tiver sido descontinuado antecipadamente.
Antecedentes familiares positivos (tromboembolismo venoso num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, por exemplo, 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 (por exemplo, "falta de ar", "tosse") são não-específicos e poderão ser mal interpretados como acontecimentos mais frequentes ou menos graves (por exemplo, infeções do trato respiratório).

Outros sinais de oclusão vascular podem incluir: dor súbita, tumefação e ligeira descoloração azul de uma extremidade.

Se a oclusão ocorrer no olho, os sintomas podem ir desde visão desfocada sem dor, que pode progredir até à perda da visão. Por vezes, a perda de visão pode ocorrer quase imediatamente.

Risco de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudos epidemiológicos associaram a utilização de CHCs com um risco aumentado para tromboembolismo arterial (enfarte do miocárdio) ou para acidente cerebrovascular (por exemplo, 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). Minesse 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, por exemplo, antes dos 50).	Caso se suspeite de predisposição congénita, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir acerca da utilização de qualquer CHC
Enxaqueca	Um aumento na frequência ou gravidade da enxaqueca durante a utilização de CHC (que poderá ser prodromico de um acontecimento cerebrovascular) poderá ser uma razão para descontinuação imediata
Outras situações clínicas associadas a acontecimentos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiper-homocisteinemia, doença valvular cardíaca e fibrilhação auricular, dislipoproteinemia e lúpus eritematoso sistémico.

Sintomas de TEA

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

Os sintomas de um acidente cerebrovascular podem incluir:

- entorpecimento ou fraqueza súbita da face, braço ou perna, especialmente de um lado do corpo;
- problemas súbitos ao andar, tonturas, perda de equilíbrio ou de coordenação;
- confusão súbita, problemas ao falar ou entender;
- problemas súbitos de visão em um ou ambos os olhos;
- cefaleia súbita, grave ou prolongada sem causa conhecida;
- perda de consciência ou desmaio com ou sem convulsão.

Os sintomas temporários sugerem que o acontecimento é um acidente isquémico transitório (AIT).

Os sintomas de enfarte do miocárdio (EM) podem incluir:

- dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou de repleção no peito, braço ou abaixo do esterno;
- desconforto que irradia para as costas, maxilar, garganta, braço, estômago;
- sensação de estar cheio, ter indigestão ou sufoco;
- sudação, náuseas, vômitos ou tonturas;
- fraqueza extrema, ansiedade ou falta de ar;
- batimentos cardíacos rápidos ou irregulares.

Cancros ginecológicos

Uma meta-análise de resultados de 54 estudos internacionais demonstraram um aumento ligeiro do risco de diagnóstico de cancro da mama nas utilizadoras de contraceptivos orais. Este aumento não parece depender da duração da utilização. A influência de fatores de risco tais como nuliparidade ou antecedentes familiares de cancro da mama não está estabelecida.

Este risco aumentado é transitório e desaparece 10 anos após a descontinuação do contraceptivo oral. A monitorização clínica mais regular das mulheres que tomam contraceptivos orais, ao aumentar a probabilidade de diagnóstico precoce, pode desempenhar um papel importante no maior número de câncros da mama diagnosticados.

Dado que o cancro da mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número de diagnósticos de cancro da mama em utilizadoras atuais ou recentes de COC é pequeno em relação ao risco de cancro da mama durante a sua vida. Os câncros da mama diagnosticados em utilizadoras de contraceptivos orais tendem a ser menos avançados clinicamente do que os câncros diagnosticados nas não utilizadoras.

Em alguns estudos epidemiológicos, foi notificado um risco aumentado de cancro cervical nas utilizadoras a longo termo de COC. No entanto, continua a existir controvérsia sobre até que ponto estes resultados podem ser atribuídos a fatores relacionados com o comportamento sexual ou outros fatores como o vírus papiloma humano (VPH).

Os resultados publicados não comprometem o uso de contraceptivos orais, já que os benefícios parecem superar os potenciais riscos.

Por outro lado, a contraceção oral diminui o risco de cancro do ovário e do endométrio.

Neoplasia hepática/doença hepática

Foram notificados casos raros de tumores hepáticos benignos (por exemplo hiperplasia nodular focal, adenomas hepáticos) e casos muito raros de tumores hepáticos malignos em utilizadoras de COC. Em casos isolados, estes tumores constituíram risco de vida para os doentes por hemorragia intra-abdominal.

Foi notificada a ocorrência ou a deterioração de colestase com a gravidez e com a utilização de COC, mas não é conclusiva a evidência de uma associação com a utilização do COC.

Foram notificadas doenças hepáticas e hepatobiliares com a utilização de COC. Em caso de alterações agudas ou crónicas da função hepática, pode ser necessária a descontinuação do COC até que os marcadores da função hepática retomem os valores normais.

Cefaleia

O início ou exacerbação de enxaquecas ou o surgimento de cefaleias com um novo padrão que é recorrente, persistente ou intenso obriga a descontinuação do COC e avaliação da causa.

Hipertensão

Foram notificados aumentos na pressão arterial em utilizadoras de COC, embora com pouca frequência. Em mulheres com hipertensão arterial, história de hipertensão ou hipertensão relacionada com doenças (incluindo certas doenças renais), é preferível a utilização de outro método de contraceção. Se os COC forem utilizados nestas situações, recomenda-se uma cuidadosa vigilância. Se ocorrer um aumento significativo da pressão arterial, o COC deverá ser descontinuado.

Outros

Exame/consulta médica

Antes da iniciação ou reinstituição de Minesse, 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 contraindicações (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 Minesse 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.

Deve-se ter precaução nas mulheres com:

- Doenças metabólicas tais como diabetes não complicada;
- Hiperlipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia). Mulheres em tratamento para as hiperlipidémias deverão ser seguidas cuidadosamente se escolherem utilizar COC. Pode ocorrer hipertrigliceridémia persistente numa pequena proporção de utilizadoras de COC.
- Em doentes com triglicéridos elevados, a utilização de preparações contendo estrogénios pode estar associada a aumentos significativos mas raros de triglicéridos plasmáticos que podem originar pancreatite.
- Obesidade (índice de massa corporal = $\text{Peso/Altura}^2 > 30$);
- Tumores benignos da mama e distrofia uterina (hiperplasia e fibroma);
- Hiperprolactinemia com ou sem galactorreia.

Deve ser assegurada uma vigilância cuidadosa em presença de situações clínicas que tenham ocorrido ou se tenham agravado durante a gravidez ou utilização de COC, respetivamente em doentes com história atual ou antecedentes de: epilepsia, enxaqueca, otosclerose, asma, antecedentes familiares de doença vascular, varizes, herpes gestacional, litíase biliar, lúpus eritematoso sistémico, disfunção cardíaca, renal ou hepática, depressão, hipertensão arterial, coreia e síndrome hemolítico urémico.

A utilização de estrogénios exógenos pode induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema, particularmente em mulheres com angioedema hereditário.

Nos ensaios clínicos foi observada amenorreia não associada a gravidez em 7% dos ciclos (tendo ocorrido em 24% das mulheres na totalidade de duração dos ensaios clínicos) e 3,6% das mulheres tiveram ciclos consecutivos de amenorreia. Nos ensaios clínicos, apenas 1% das mulheres descontinuaram o tratamento devido à amenorreia.

Quando o Minesse é tomado de acordo com as recomendações, a ocorrência de um ciclo com amenorreia não é motivo para descontinuar a toma e fazer um teste de gravidez. Se o Minesse não for tomado de acordo com as recomendações ou se a amenorreia ocorre após um período de hemorragias menstruais regulares, deve excluir-se uma gravidez.

Algumas mulheres podem apresentar amenorreia pós-contracetivo oral (com possível anovulação) ou oligomenorreia, especialmente se forem situações pré-existentes. Geralmente

resolvem-se de modo espontâneo. Se se prolongarem, devem ser feitas investigações para averiguar a possibilidade de alterações na hipófise antes de ser feita prescrição adicional.

Tal como com todos os COC, pode ocorrer hemorragia irregular (microrragia ou hemorragias de disrupção), especialmente durante os primeiros meses de utilização. Assim, a avaliação de qualquer hemorragia irregular apenas tem significado após um período de adaptação de cerca de três ciclos.

Caso as hemorragias irregulares persistam ou ocorram após ciclos previamente regulares, é necessário considerar causas não hormonais, sendo indicada a utilização de medidas de diagnóstico adequadas para excluir uma neoplasia ou gravidez. Estas medidas de diagnóstico adicionais poderão incluir a realização de uma curetagem.

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

Se surgir melasma/cloasma durante a gravidez ou com a utilização prévia de COC, deve ser evitada a exposição à luz solar para minimizar a exacerbação desta situação clínica.

A diarreia e/ou vômitos podem reduzir a absorção hormonal do COC (ver secção 4.2).

As mulheres devem ser informadas que os contraceptivos hormonais não protegem contra a infeção pelo VIH (SIDA) ou outras doenças sexualmente transmissíveis.

Devido à presença de lactose, a utilização deste medicamento não é recomendada em mulheres com intolerância à lactose.

Elevações da ALT

Durante os ensaios clínicos com doentes tratados por infeções pelo vírus da Hepatite C (VHC), com medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, as elevações na transaminase (ALT) superiores a 5 vezes o limite superior normal (LSN), foram significativamente mais frequentes em mulheres que utilizavam medicamentos contendo etinilestradiol, tais como, contraceptivos hormonais combinados (CHCs). Existe também um risco de elevações substanciais na ALT com o uso concomitante com glecaprevir/pibrentasvir (ver secções 4.3 e 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As interações entre o etinilestradiol ou gestodeno e outras substâncias podem levar à diminuição ou aumento das concentrações do etinilestradiol ou gestodeno no plasma ou nos tecidos.

A diminuição das concentrações séricas do etinilestradiol pode originar uma maior incidência de hemorragia de disrupção e irregularidades menstruais e pode possivelmente reduzir a eficácia do COC.

Utilização concomitante não recomendada:

Agentes indutores de enzimas, tais como: anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamazepina, topiramato); rifabutina; rifampicina; griseofulvina e possivelmente chá de hipericão. Estas substâncias reduzem a eficácia da contraceção por aumento do metabolismo hepático durante o tratamento e durante um ciclo após a descontinuação do tratamento, pelo que deve ser dada preferência a um método contraceptivo não hormonal.

Quando coadministrados com COCs, muitos inibidores da protease e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa do VIH/VHC podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas do estrogénio ou progestina. Estas alterações podem ser clinicamente relevantes nalguns casos. Consulte as recomendações específicas no RCM correspondente de cada inibidor da protease e inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa do VIH ou VHC.

Inibidores fortes e moderados do CYP3A4, como os antifúngicos azólicos (por exemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), macrólidos (por exemplo, claritromicina, eritromicina), verapamilo, diltiazem e sumo de toranja podem aumentar as concentrações plasmáticas do estrogénio ou da progestina ou de ambos.

Doses de etoricoxib de 60 a 120 mg/dia têm demonstrado aumentar as concentrações plasmáticas do etinilestradiol 1,4 a 1,6 vezes, respetivamente, quando tomadas concomitantemente com um contraceptivo hormonal combinado contendo 0,035 mg de etinilestradiol. A relevância clínica de potenciais interações com inibidores de enzimas permanece desconhecida.

Modafinil: risco de uma eficácia contraceptiva diminuída durante o tratamento e durante um ciclo após a descontinuação do tratamento.

Flunarizina: risco de galactorreia devido a sensibilidade aumentada do tecido mamário à prolactina por ação da flunarizina.

Troleandomicina: pode aumentar o risco de colestase intra-hepática durante a coadministração de COCs.

Efeitos dos COCs noutros medicamentos:

Os contraceptivos orais podem afetar o metabolismo de determinados fármacos. Do mesmo modo, as concentrações no plasma e tecidos podem aumentar (por exemplo, ciclosporina) ou diminuir (por exemplo, lamotrigina).

Dados clínicos sugerem que o etinilestradiol inibe a depuração de substratos do CYP1A2 levando a um aumento ligeiro (por exemplo, teofilina) ou moderado (por exemplo, tizanidina) das suas concentrações no plasma.

De modo a identificar potenciais interações, deve consultar-se toda a informação relativa aos medicamentos administrados concomitantemente.

Interações farmacodinâmicas

O uso concomitante com medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina ou glecaprevir/pibrentasvir, poderá aumentar o risco de elevações na ALT (ver secções 4.3 e 4.4).

Por conseguinte, as utilizadoras de Mínesse têm de mudar para um método contraceptivo alternativo (por exemplo, contraceptivos só com progestágeno ou métodos não hormonais) antes de iniciarem a terapêutica com medicamentos antivíricos para o VHC, tais como ombitasvir,

paritaprevir, ritonavir, dasabuvir, glecaprevir, pibrentasvir. A administração de Minesse pode ser reiniciada 2 semanas após finalização do tratamento com determinados medicamentos antivíricos para o VHC e as suas combinações.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Minesse é indicado para a prevenção da gravidez.

As mulheres podem ter amenorreia pós-tratamento, após a descontinuação do tratamento (ver Secção 4.4).

Gravidez

Este medicamento não está indicado durante a gravidez.

Na prática clínica até à data, os resultados de numerosos estudos epidemiológicos demonstraram não haver risco de malformações com a administração de estrogénios isoladamente ou em associação durante o início da gravidez, contrariamente ao dietilestilbestrol.

Adicionalmente, os riscos relativos à diferenciação sexual no feto (particularmente no sexo feminino) que foram descritos com progestagénios antigos altamente androgénicos não podem ser extrapolados aos progestagénios mais recentes (tal como o utilizado neste medicamento), os quais são marcadamente menos ou nada androgenomiméticos.

Por consequência, o diagnóstico de gravidez numa mulher a tomar uma associação estrogénio-progestagénio não justifica um aborto.

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

Amamentação

Não se recomenda a utilização deste medicamento em mulheres a amamentar, uma vez que os estrogénios-progestagénios passam para o leite materno.

Durante o aleitamento, deve ser proposto outro método contraceptivo.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O impacto de Minesse sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas não foi avaliado sistematicamente. Não é de esperar que Minesse influencie a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas. Foram notificados casos de tonturas. As utilizadoras devem proceder com precaução até saberem que Minesse não influencia estas capacidades.

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.

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis em utilizadoras de COC:

Relativamente aos efeitos adversos graves em utilizadoras de COC, ver secção 4.4.

Foi notificada a ocorrência de amenorreia em 15% das mulheres durante o ensaio clínico, ver secção 4.4.

Alguns dos acontecimentos adversos notificados com maior frequência (superior a 10%) durante os estudos de fase III e de vigilância pós-comercialização em mulheres a utilizar Minesse foram cefaleias, incluindo enxaquecas, dor abdominal, dor mamária, sensibilidade mamária.

Os outros acontecimentos adversos notificados em mulheres a tomar COC foram:

Classes de Sistemas de órgãos	Frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações	Vaginite, incluindo candidíase			
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)				Carcinoma hepatocelular e tumores hepáticos benignos (por exemplo, hiperplasia nodular focal, adenoma hepático)
Doenças do sistema imunitário				Reações anafiláticas/anafilactoides, incluindo casos muito raros de angioedema, reações graves com sintomas respiratórios e circulatórios e urticária.
Doenças do metabolismo e da nutrição		Aumento do apetite, diminuição do apetite		Compromisso da tolerância à glucose
Perturbações do foro psiquiátrico	Alteração do humor, incluindo depressão, nervosismo, alteração na libido			
Doenças do sistema nervoso	Tonturas			Neurite ótica, exacerbação da coreia
Afeções oculares				Intolerância às lentes de contacto
Vasculopatias		Agravamento das veias varicosas	Tromboembolismo venoso e tromboem-	

			bolismo arterial	
Doenças gastrointestinais	Vômitos, náuseas, enfartamento		Pancreatite	Colite isquémica, possível agravamento da doença intestinal inflamatória, câibras abdominais
Afeções hepatobiliares			Afeções hepáticas e hepatobiliares (por exemplo, hepatite, alterações na função hepática), litíase biliar ¹ , doença biliar ²	Icterícia colestática, colestase ¹
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Acne, erupção cutânea, alopecia	Cloasma a qual pode persistir, hirsutismo		Eritema multiforme, eritema nodoso
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico
Doenças renais e urinárias				Síndrome urêmica hemolítica
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Hemorragia de ruptura, microrragia, dismenorreia, alteração no fluxo menstrual, alteração no ectrópio cervical e secreção	Secreção mamária, Aumento de volume da mama		
Afeções congénitas, familiares e genéticas				Exacerbação da porfíria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Retenção de fluídos/edema			
Exames complementares de diagnóstico	Aumento do peso, diminuição do peso	Tensão arterial aumentada lípidos aumentados		

¹ Os COC podem agravar a litíase biliar e a colestase.

² Os COC podem agravar uma doença biliar existente e podem acelerar o desenvolvimento desta doença em mulheres anteriormente assintomáticas.

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 diretamente ao INFARMED I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem com contraceptivos orais em adultos e crianças podem incluir náuseas, vômitos, sensibilidade mamária, tonturas, dor abdominal, sonolência/fadiga; pode ocorrer hemorragia de privação em mulheres. Não existem antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.2 - Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas, Hormonas sexuais, Estrogénios e progestagénios, Anticoncepcionais
Código ATC: G03AA10 (sistema geniturinário e hormonas sexuais).

Associação estrogénio-progestagénio monofásica. Índice de Pearl não corrigido: 0,24 (21.521 ciclos).

A eficácia contraceptiva do Minesse deve-se a três mecanismos de ação complementares: a ovulação é inibida ao nível do eixo hipotálamo-hipofisário, as secreções cervicais tornam-se impermeáveis à migração dos espermatozoides, o endométrio torna-se impróprio para a nidadação.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Etinilestradiol:

Absorção

O etinilestradiol é rápido e completamente absorvido após administração oral. Após ingestão de 15 µg, atinge-se um pico de concentração plasmática de 30 pg/ml em 1-1,5 horas. O etinilestradiol sofre um extenso efeito de primeira passagem, que apresenta uma grande variabilidade interindividual. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 45%.

Distribuição

O etinilestradiol tem um volume de distribuição aparente de 15 l/kg e a sua ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 98%. O etinilestradiol induz a síntese hepática das proteínas transportadoras de hormonas sexuais (SHBG) e das proteínas transportadoras dos corticoides (CBG). Durante o tratamento com 15 µg de etinilestradiol, a concentração plasmática das SHBG aumenta de 86 para cerca de 200 nmol/l.

Biotransformação

O etinilestradiol é completamente metabolizado (depuração plasmática de aproximadamente 10 ml/min/kg). Os metabolitos formados são excretados na urina (40%) e fezes (60%). In vitro, o etinilestradiol é um inibidor reversível do CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2, bem como um inibidor baseado no mecanismo do CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2.

Eliminação

A semivida de eliminação do etinilestradiol é de aproximadamente 15 horas. O etinilestradiol não é eliminado na forma inalterada em extensão significativa. Os metabolitos do etinilestradiol são eliminados na urina e na bÍlis na proporção de 4:6.

Estado estacionário

O estado estacionário é atingido durante a segunda metade do ciclo de tratamento e os níveis séricos cumulativos de etinilestradiol têm um fator de cerca de 1,4 a 2,1.

Gestodeno:

Absorção

Após administração oral, o gestodeno é rápida e completamente absorvido. A biodisponibilidade absoluta é cerca de 100%. Após a toma oral de uma dose única de 60 µg de gestodeno, o pico de concentração plasmática de 2 ng/ml é atingido em cerca de 60 minutos. As concentrações plasmáticas estão essencialmente dependentes das concentrações das SHBG.

Distribuição

O gestodeno tem um volume de distribuição aparente de 1,4 l/kg após uma dose única de 60 µg. No plasma, 30% liga-se à albumina e 50-70% às SHBG.

Biotransformação

O gestodeno é extensamente metabolizado pela via dos esteroides. A depuração metabólica é de cerca de 0,8 ml/min/kg após uma toma única de 60 µg. Os metabolitos não ativos são excretados na urina (60%) e nas fezes (40%).

Eliminação

A semivida de eliminação aparente do gestodeno é cerca de 13 horas. A semivida é prolongada para 20 horas depois da administração simultânea com etinilestradiol.

Estado estacionário

Após doses múltiplas simultâneas com o etinilestradiol, a concentração plasmática aumenta aproximadamente num fator de 2-4.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram efetuados estudos toxicológicos com cada um dos componentes individualmente e com a associação. Os estudos de toxicidade aguda em animais não revelaram risco de sintomas agudos provocados por sobredosagem acidental.

Estudos de segurança com administração repetida não revelaram quaisquer efeitos sugestivos de riscos inesperados no ser humano.

Estudos de carcinogenicidade de dose repetida e a longo prazo não demonstraram qualquer potencial carcinogênico; no entanto, é importante ter em consideração que os esteroides sexuais podem promover o desenvolvimento de certos tecidos em tumores hormonodependentes.

Estudos de teratogenicidade não apontaram qualquer risco particular quando as associações estrogênio-progestagênio são usadas corretamente; contudo é essencial suspender imediatamente o Minesse se for tomado por engano no início da gravidez.

Os estudos de mutagenicidade não revelaram qualquer potencial mutagênico para o etinilestradiol ou para o gestodeno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimido amarelo pálido (ativo):

lactose mono-hidratada,
celulose microcristalina,
estearato de magnésio,
polacrilina potássica,
polietilenoglicol 1450,
água purificada,
cera de montana glicol,

Opadry Amarelo [hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172)].

Comprimido branco (placebo):

lactose mono-hidratada,
celulose microcristalina,
estearato de magnésio,
polacrilina potássica,
polietilenoglicol 1500,
água purificada,
cera de montana glicol,

Opadry Branco [hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, dióxido de titânio (E 171), polietilenoglicol].

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

34 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister (PVC/Alumínio) com 24 comprimidos amarelos pálidos e 4 comprimidos brancos. Cada blister está acondicionado numa bolsa de alumínio juntamente com uma saqueta de exsicante de sílica gel.

Os tamanhos de embalagem são de 1 x 28, 3 x 28 e 6 x 28. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo n.º 3191087 – 1 x 28 comprimidos revestidos por película, 0,600 mg/0,150 mg, blister de PVC/alumínio

Registo n.º 3191186 – 3 x 28 comprimidos revestidos por película, 0,600 mg/0,150 mg, blister de PVC/alumínio

Registo n.º 3750080 – 6 x 28 comprimidos revestidos por película, 0,600mg/0,150mg, blister de PVC/alumínio

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

Data da primeira autorização: 18 de maio de 2000

Data da última renovação: 14 de julho de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2019