

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Harmonet 0,02 mg + 0,075 mg comprimido revestido

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 0,02 mg de etinilestradiol e 0,075 mg de gestodeno.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém:

- sacarose - 19,661 mg;
- lactose mono-hidratada - 37,505 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção da gravidez.

A decisão de prescrever Harmonet 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 Harmonet se compara a outros contraceptivos hormonais combinados (CHCs) (ver secções 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Como tomar Harmonet

Tomar um comprimido por dia, sempre à mesma hora, seguindo a ordem indicada no blister, durante 21 dias consecutivos. O blister seguinte deverá ser iniciado após um intervalo livre de 7 dias, durante o qual ocorrerá a hemorragia de privação que surge, normalmente, decorridos 2-3 dias após a toma do último comprimido e pode não ter terminado quando se iniciar um novo blister.

Como iniciar a toma de Harmonet

- Ausência de contraceção hormonal no mês anterior

Harmonet deve ser iniciado no primeiro dia do ciclo menstrual (isto é, no primeiro dia da hemorragia menstrual). Harmonet pode também ser iniciado entre o 2º e o 7º dia do ciclo menstrual; no entanto, recomenda-se a utilização de um método de contraceção não hormonal adicional (por exemplo, preservativo, espermicida) durante os primeiros 7 dias de toma dos comprimidos.

- Mudança de outro contraceptivo oral combinado (COC) para Harmonet

Preferencialmente, a mulher deve iniciar o Harmonet no dia seguinte à toma do último comprimido ativo do contraceptivo oral anterior, mas no máximo no dia seguinte ao intervalo livre da toma habitual do contraceptivo oral anterior ou à toma do último comprimido inativo do contraceptivo oral anterior.

- Mudança de um método contraceptivo contendo apenas um progestagénio (mini-pílula, implante, dispositivo intra-uterino (DIU), injeção)

A mulher pode descontinuar a utilização da minipílula em qualquer dia, iniciando o Harmonet no dia seguinte. No caso da remoção de um implante ou DIU, o Harmonet deve ser iniciado no dia da sua remoção ou, no caso de uma injeção, no dia programado para a próxima injeção. Em cada uma destas situações, a mulher deve ser instruída no sentido de utilizar um método de contraceção não hormonal adicional durante os primeiros 7 dias de toma de Harmonet.

- Após um aborto ocorrido no primeiro trimestre

A toma de Harmonet pode ser iniciada imediatamente. Não são necessárias medidas contraceptivas adicionais.

- Após o parto ou após aborto ao segundo trimestre

Dado que o período pós-parto imediato está associado a um risco acrescido de tromboembolismo, a toma de Harmonet não deve ser iniciada antes do 28º dia após o parto nas mulheres que não estão a amamentar, ou após aborto ao segundo trimestre. A mulher deve ser aconselhada a utilizar um método de contraceção não hormonal adicional durante 7 dias de toma dos comprimidos. No entanto, se a mulher já teve relações sexuais, deverá excluir-se a hipótese de gravidez antes de iniciar Harmonet ou então a mulher deverá aguardar pelo próximo período menstrual. (ver secção 4.4 e 4.6).

Como proceder em caso de esquecimento de um ou mais comprimidos

A proteção contraceptiva pode diminuir em caso de esquecimento, particularmente quando o esquecimento se prolonga para além dos dias de intervalo livre de toma.

- Se se verificar o esquecimento de um comprimido no horário habitual, a sua toma deverá ser feita, logo que possível, durante as 12 horas seguintes. Os restantes comprimidos deverão ser tomados como habitualmente.
- Se se verificar o esquecimento de um comprimido por um período superior a 12 horas após o horário habitual ou se for esquecido mais do que um comprimido, a proteção contraceptiva poderá estar reduzida. O último comprimido esquecido deverá ser tomado o mais rapidamente possível, mesmo que tal implique a toma de dois comprimidos no mesmo dia. Os restantes comprimidos devem ser tomados como habitualmente. Recomenda-se a utilização adicional de um método de contraceção não hormonal nos 7 dias seguintes.

Se os 7 dias durante os quais é necessário utilizar um método contraceptivo adicional ultrapassarem o dia da toma do último comprimido do blister que está a ser utilizado, o próximo blister deve ser iniciado assim que o atual termine, não devendo ser feito qualquer intervalo entre os dois blisters. Deste modo, previne-se um intervalo prolongado na toma dos comprimidos, reduzindo assim o risco de ocorrer uma ovulação de escape. A mulher só deverá ter hemorragia de privação depois de concluir o segundo blister de Harmonet. Podem, no entanto, surgir episódios de spotting ou de hemorragia de disrupção durante a toma dos comprimidos. 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.

Advertência em caso de vómitos e/ou diarreia

Se ocorrerem vômitos ou diarreia nas 4 horas seguintes à toma do comprimido, a absorção dos comprimidos pode ser incompleta. A mulher deve tomar um comprimido adicional de um outro blister. Deverão ser seguidas as recomendações de "Como proceder em caso de esquecimento de um ou mais comprimidos".

Como atrasar a menstruação

Para atrasar a menstruação, a mulher deve iniciar outro blister de Harmonet, sem efetuar qualquer intervalo entre os dois blisters. Este atraso pode ser prolongado até terminar o segundo blister. Durante o prolongamento poderá ocorrer uma hemorragia de disrupção ou spotting. A toma regular de Harmonet deve ser retomada após o intervalo habitual de 7 dias sem toma dos comprimidos.

População pediátrica

A segurança e a eficácia foram estabelecidas em mulheres em idade fértil. A toma de Harmonet não está indicada antes da menarca.

População idosa

Os COC não estão indicados em mulheres na pós-menopausa.

4.3 Contraindicações

Os CHCs não deverão ser utilizados nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Presença ou risco de 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 ex., enfarte do miocárdio) ou situação prodromal (por ex., 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 vasculares
 - hipertensão grave
 - dislipoproteinemia grave
- doença arterial coronária;
- valvulopatias trombogénicas;
- alterações rítmicas trombogénicas;
- hipertensão arterial não controlada;

- carcinoma da mama conhecido ou suspeito ou outras neoplasias dependentes dos estrogénios conhecidas ou suspeitas;
- carcinomas ou adenomas hepáticos ou doença hepática ativa, cujas provas de função hepática não tenham retomado os valores normais;
- hemorragia vaginal não diagnosticada;
pancreatite ou antecedentes de pancreatite, se associados a hipertrigliceridemia grave;
- gravidez conhecida ou suspeita.

Harmonet está contraindicado para uso concomitante com medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

O tabagismo aumenta o risco de reações adversas cardiovasculares graves em mulheres utilizadoras de contraceptivos orais. Este risco aumenta com a idade e com os hábitos tabágicos (em estudos epidemiológicos realizados, o consumo de 15 ou mais cigarros por dia foi associado a um risco significativamente acrescido de doença cardiovascular). Este risco é consideravelmente mais pronunciado em mulheres com mais de 35 anos. Por essa razão, as mulheres utilizadoras de contraceptivos orais devem deixar de fumar.

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

Risco de tromboembolismo venoso (TEV)

A utilização de qualquer CHC aumenta o risco de 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 Harmonet, 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 Harmonet, 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.

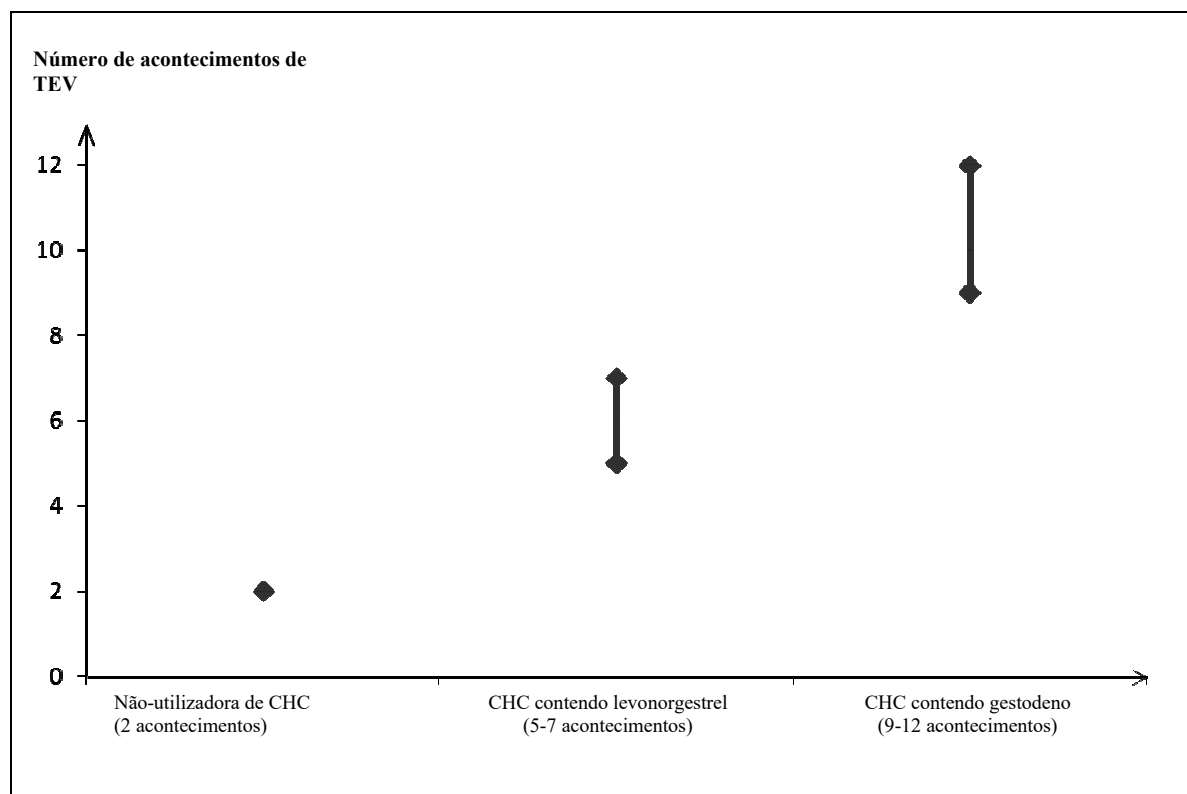
Em ambos os casos, o número de TEVs por ano é menor do que o número esperado durante a gravidez ou no período pós-parto.

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

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 noutros 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).

Harmonet 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	Nestas situações, é aconselhável descontinuar a 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

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	intencional. O tratamento antitrombótico deverá ser considerado se Harmonet 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 ex., "falta de ar", "tosse") são não-específicos e poderão ser mal interpretados como acontecimentos mais frequentes ou menos graves (por ex., infeções do trato respiratório).

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

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

Risco de tromboembolismo arterial (TEA)

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

Sintomas de TEA

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

Os sintomas de um acidente cerebrovascular podem incluir:

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

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

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

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

Carcinoma dos órgãos reprodutores

Cancro Cervical

O fator de risco mais importante para o cancro cervical é a infecção persistente por papilomavírus humano.

Alguns estudos sugerem que, em algumas populações de mulheres, a utilização de COC pode estar associada a um aumento do risco de neoplasia intra-epitelial cervical ou de cancro cervical invasivo. No entanto, permanece controverso o facto destes resultados poderem ser atribuídos a fatores relacionados com o comportamento sexual ou a outros fatores. Em caso de hemorragia genital anormal não diagnosticada, recomenda-se a realização de exames complementares para esclarecimento da mesma.

Cancro da mama

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento do cancro da mama incluem: progressão da idade, história familiar, obesidade, nuliparidade e uma primeira gravidez de termo em idade mais avançada.

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos evidenciou que as mulheres utilizadoras de contraceptivos orais têm um aumento muito ligeiro do risco relativo (RR=1,24) de diagnóstico de cancro da mama, quando comparado com as não utilizadoras. Este aumento do risco desaparece gradualmente durante os 10 anos seguintes à interrupção do tratamento com COC. Estes estudos não fornecem evidência que permita estabelecer uma relação de causalidade. O aumento do risco de cancro da mama diagnosticado pode ser devido à deteção precoce de cancro da mama em utilizadoras de COC (devido a uma monitorização clínica mais regular) e/ou ao efeito biológico dos COC. Dado o cancro da mama ser raro na mulher com menos de 40 anos, o número excessivo diagnosticado em mulheres utilizadoras, atuais ou recentes, de contraceptivos orais foi inferior ao risco cumulativo de cancro da mama durante a sua vida. Os cancros da mama diagnosticados em utilizadoras de contraceptivos orais tendem a ser de estadios menos avançados que os diagnosticados nas não utilizadoras.

Neoplasia hepática/Doença hepática

A utilização de COC pode estar associada, em casos muito raros, a adenomas hepáticos, e em casos extremamente raros, a carcinoma hepatocelular. O risco parece estar associado à duração do tratamento. A rutura destes adenomas hepáticos pode ser fatal por provocar hemorragias intra-abdominais. A ocorrência de lesões hepáticas é mais provável nas mulheres com história de colestase associada à toma de COC ou que desenvolvam colestase durante a gravidez. Estas mulheres devem ser cuidadosamente vigiadas e caso a situação ocorra novamente, a toma de COC deve ser suspensa.

Foram notificados casos de dano hepatocelular com a utilização de COC. A identificação precoce do dano hepatocelular relacionado com o medicamento, pode diminuir a gravidade da hepatotoxicidade quando este é suspenso.

Se for diagnosticado dano hepatocelular, a mulher deve interromper a toma de COC, utilizar uma forma não hormonal de contraceção e consultar o médico.

As alterações agudas ou crónicas da função hepática podem requerer a descontinuação da utilização de COC até que a função hepática volte ao normal.

Enxaquecas/Cefaleias

O aparecimento ou a exacerbação de enxaqueca ou o desenvolvimento de cefaleias com um padrão novo e recorrente, persistente ou intenso, obriga a uma interrupção de COA e a uma avaliação da causa.

Mulheres com enxaquecas, nomeadamente enxaquecas com aura, e que tomam contraceptivos orais, podem estar sujeitas a um risco acrescido de acidente vascular cerebral (ver secção 4.3).

Pressão arterial

Verificou-se um aumento da pressão arterial nas mulheres que tomam COC.

Mulheres com hipertensão, antecedentes de hipertensão, ou com doenças relacionadas com a hipertensão (incluindo algumas doenças renais), deverão ser aconselhadas a usar outro método contraceptivo. Se uma mulher, nestas condições, optar pelo COC, deve ser então cuidadosamente vigiada e se ocorrer uma elevação significativa da pressão arterial, o Harmonet deve ser suspenso.

O aumento da pressão arterial relacionado com a toma de COC desaparece geralmente após a sua descontinuação, parecendo não existir qualquer diferença entre a ocorrência de hipertensão arterial em mulheres utilizadoras ou não utilizadoras.

Os COC estão contraindicados em mulheres com hipertensão arterial não controlada (ver secção 4.3).

Outros

Produtos naturais ou extratos vegetais contendo *Hypericum perforatum* quando utilizados concomitantemente com Harmonet, podem diminuir as concentrações séricas de etinilestradiol, e conseqüentemente diminuir os seus efeitos terapêuticos (ver secção 4.5).

Angioedema

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

Cloasma

Ocasionalmente poderá surgir cloasma, especialmente em mulheres com antecedentes de cloasma gravídico. Mulheres com tendência para cloasma deverão evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto tomam COC.

Foi relatado durante a utilização de COC agravamento de doença de Crohn e de colite ulcerosa.

Precauções

Exame/consulta médica

Antes da iniciação ou reinstituição de Harmonet, 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). Deve igualmente ser realizado um exame à mama, fígado, extremidades e órgãos pélvicos. Se a mulher for sexualmente ativa, ou se indicado por outro motivo, deve ser solicitado um Teste Papanicolau (Pap). Esta avaliação médica deve ser repetida no mínimo, anualmente durante a utilização de COC. A primeira consulta de seguimento deve ocorrer 3 meses após a prescrição de

Harmonet. Em cada consulta anual devem ser incluídos os procedimentos realizados na consulta inicial, como descrito anteriormente.

É importante chamar a atenção da mulher para a informação sobre trombose venosa e arterial, incluindo o risco de Harmonet 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 baseadas em orientações de práticas estabelecidas e serem adaptados a cada mulher.

As mulheres deverão ser aconselhadas que os contraceptivos hormonais não protegem contra infecções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Efeitos nos hidratos de carbono e nos lípidos

Foi notificada intolerância à glucose em mulheres que tomam contraceptivos orais, pelo que as mulheres com alterações da tolerância à glucose ou diabetes mellitus devem ser cuidadosamente monitorizadas durante a utilização de Harmonet.

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

Este medicamento contém sacarose. Mulheres com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Uma pequena percentagem de mulheres terão alterações lipídicas adversas enquanto estiverem a tomar COC. Em mulheres com dislipidémias não controladas, deve ser considerado um método de contraceção não hormonal. Uma pequena percentagem de mulheres pode apresentar hipertrigliceridemia persistente enquanto toma contraceptivos orais. Aumentos dos triglicéridos plasmáticos podem originar pancreatite e outras complicações.

As mulheres que tomam COC e que estão a ser tratadas por hiperlipidemia devem ser cuidadosamente vigiadas.

Hemorragia genital

Em algumas mulheres, a hemorragia de privação poderá não ocorrer nos dias do intervalo da toma. Se os comprimidos não foram tomados corretamente antes da primeira falta de hemorragia de privação ou se ocorrem duas faltas da hemorragia de privação consecutivas, deve suspender-se a toma dos comprimidos e utilizar-se um método contraceptivo não hormonal alternativo, até se excluir a possibilidade de gravidez.

Verifica-se, por vezes, uma hemorragia intermenstrual ou *spotting*, especialmente durante os três primeiros meses de utilização. O tipo e a dose de progestagénio podem ser importantes. Se estas hemorragias persistirem ou recorrerem, devem ser consideradas causas não hormonais e deve proceder-se ao diagnóstico através dos exames complementares adequados. Se for excluída a possibilidade de uma patologia, a continuação da utilização de Harmonet ou a alteração para outra formulação pode resolver o problema.

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

Depressão

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.

Numa mulher com história de depressão, a utilização dos COC deve ser cuidadosa e o medicamento deve ser suspenso se se verificar uma recorrência grave da depressão. Se durante a toma de Harmonet a depressão aumentar de modo significativo, a toma do contraceptivo oral deve ser suspensa e deve ser utilizado um método de contraceção alternativo para verificar se os sintomas estão relacionados com o Harmonet.

Outros

A diarreia e os vómitos podem reduzir a absorção hormonal, com a conseqüente diminuição das concentrações séricas (ver *Advertência em caso de vómitos e/ou diarreia* na secção 4.2 e a secção 4.5).

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) (ver secções 4.3 e 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As interações entre o etinilestradiol e outras substâncias podem levar à diminuição ou aumento da concentração sérica do etinilestradiol, respetivamente.

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 de Harmonet.

Durante a utilização concomitante de Harmonet com substâncias que diminuem a concentração sérica do etinilestradiol, recomenda-se a utilização de um método contraceptivo não hormonal adicional (por exemplo, preservativo e espermicida). No caso de utilização prolongada desses medicamentos, os COC não devem ser considerados como um método de contraceção de primeira linha.

Depois da descontinuação das substâncias que podem diminuir a concentração sérica do etinilestradiol, recomenda-se a utilização de um método contraceptivo não hormonal adicional durante, pelo menos, 7 dias. Após a descontinuação das substâncias causadoras de indução das enzimas microsossomais hepáticas que provocaram diminuição das concentrações séricas de etinilestradiol recomenda-se uma utilização mais prolongada do método contraceptivo adicional. A indução enzimática pode demorar várias semanas para regredir completamente, dependendo da dose, duração da utilização e taxa de eliminação da substância indutora.

Exemplos de substâncias que podem diminuir a concentração sérica do etinilestradiol:

- qualquer substância que reduza o trânsito gastrointestinal e conseqüentemente a absorção do etinilestradiol;
- substâncias que induzem as enzimas microsossomais hepáticas tais como a rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, griseofulvina, topiramato, alguns inibidores da protease e modafinil;

- Hypericum perforatum, conhecido por chá de hipericão, e ritonavir (possivelmente por indução das enzimas microssomais hepáticas);

Exemplos de substâncias que podem aumentar a concentração sérica do etinilestradiol:

- atorvastatina;

- inibidores competitivos da sulfoconjugação na parede gastrointestinal tais como ácido ascórbico (vitamina C) e paracetamol (acetoaminofeno);

- substâncias que inibem as isoenzimas 3A4 do citocromo P450, tais como indinavir, fluconazole e troleandomicina.

A troleandomicina pode aumentar o risco de colestase intra-hepática durante a administração simultânea com COC.

O etinilestradiol pode interferir com o metabolismo de outros fármacos por inibição das enzimas microssomais hepáticas, ou por indução da conjugação hepática dos fármacos, particularmente a glucuronocombinação. Deste modo, as concentrações plasmáticas e tecidulares podem ser aumentadas (por exemplo, ciclosporina, teofilina, corticosteroides) ou diminuídas (por exemplo, lamotrigina).

Nos doentes tratados com flunarizina, a utilização de COC pode aumentar o risco de surgir galactorreia.

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

Interferências com Testes Laboratoriais

A utilização de COC pode provocar alterações fisiológicas que se podem refletir nos resultados de determinados testes laboratoriais, incluindo:

- parâmetros bioquímicos da função hepática (diminuição da bilirrubina e da fosfatase alcalina), da função tiroideia (elevação das T3 e T4 totais devido à elevação da proteína de ligação à tiroxina e diminuição da T3 livre pelo método da resina), da função suprarrenal (aumento do cortisol plasmático, aumento da globulina de ligação ao cortisol, diminuição do sulfato de desidroepiandrosterona) e da função renal (aumento da creatinemia e da depuração da creatinina);

- níveis plasmáticos de algumas proteínas transportadoras, tais como as globulinas de ligação aos corticosteroides e frações lipídicas e lipoproteínas;

- parâmetros do metabolismo dos hidratos de carbono;

- parâmetros da coagulação e da fibrinólise;

- diminuição dos níveis séricos de folatos.

Interações farmacodinâmicas

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

Por conseguinte, as utilizadoras de Harmonet têm de mudar para um método contraceutivo alternativo (por exemplo, contraceptivos só com prostagénio ou métodos não hormonais) antes de iniciarem a terapêutica com este regime combinado de medicamentos. A administração de Harmonet pode ser reiniciada 2 semanas após finalização do tratamento com este regime combinado de medicamentos

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Este medicamento não está indicado na gravidez (ver secção 4.3).

Se ocorrer uma gravidez durante a utilização de Harmonet, este deve ser interrompido de imediato.

Não existem evidências conclusivas de que o estrogénio e o progestagénio contidos no COC causem dano na criança em desenvolvimento, se ocorrer uma gravidez acidental durante a utilização de COC (ver secção 4.3).

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

Aleitamento

Em geral, não se recomenda a utilização de COC em mulheres a amamentar.

Foram identificadas pequenas quantidades de esteroides contraceptivos e/ou metabolitos no leite de mulheres em período de aleitamento, tendo sido referidos alguns efeitos adversos nas crianças, incluindo icterícia e aumento do volume mamário. A toma de Harmonet pode influenciar a lactação, podendo reduzir a quantidade de leite materno e alterar a sua composição.

Durante a lactação, deve ser proposto outro método contraceptivo.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

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.

A utilização de contraceptivos orais tem sido associada a um risco aumentado de:

- neoplasia intra-epitelial do colo do útero e de cancro do colo do útero;
- diagnóstico de cancro da mama.
- tumores hepáticos benignos (por ex., hiperplasia nodular focal, adenomas hepáticos).

Os efeitos indesejáveis são classificados de acordo com a convenção MedDRA sobre frequência:

Muito frequentes: ($\geq 1/10$)

Frequentes: ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

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

Raros: ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Muito raros: ($< 1/10.000$)

Desconhecido: (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Os efeitos indesejáveis mais graves verificados com a utilização de contraceptivos orais são referidos na secção 4.4. Outros efeitos indesejáveis que têm sido relatados com a utilização de contraceptivos orais são os seguintes:

Infeções e infestações

Frequentes: Vaginite, incluindo candidíase

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)

Muito raros: Carcinomas hepatocelulares

Doenças do sistema imunitário

Raros: Reações anafiláticas/anafilatóides, incluindo casos muito raros de urticária, angioedema, e reações intensas a nível respiratório ou circulatório

Muito raros: Exacerbação do lúpus eritematoso sistémico

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: Alterações do apetite (aumento ou diminuição)

Raros: Intolerância à glucose

Muito raros: Exacerbação da porfíria

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Alterações do humor, incluindo depressão; alterações da libido

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias, incluindo enxaqueca

Frequentes: Nervosismo, tonturas

Muito raros: Exacerbação da coreia

Afeções oculares

Raros: Intolerância às lentes de contacto

Muito raros: Nevrite ótica*, trombose vascular da retina

Vasculopatias

Raros: Tromboembolismo venoso e tromboembolismo arterial

Muito raros: Agravamento das veias varicosas

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Náuseas, vómitos, dor abdominal

Pouco frequentes: Cólicas abdominais, distensão abdominal

Muito raros: Pancreatite, colite isquémica

Desconhecido: Doença inflamatória crónica do intestino (doença de Crohn, colite ulcerosa)

Afeções hepatobiliares

Raros: Icterícia colestática

Muito raros: Doença da vesícula biliar, incluindo litíase**

Desconhecido: Dano hepatocelular (por ex., hepatite, função hepática anormal)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Acne

Pouco frequentes: Erupção cutânea, cloasma (melasma) que pode persistir, hirsutismo, alopecia

Raros: Eritema nodoso

Muito raros: Eritema multiforme

Doenças renais e urinárias

Muito raros: Síndrome hemolítico urémico

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: Hemorragias de disrupção/*spotting*

Frequentes: Mastalgias, sensibilidade mamária, aumento do volume mamário, secreção mamária, dismenorreia, alterações do fluxo menstrual, alterações da secreção e ectropion cervical, amenorreia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: Retenção de fluidos/edema

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Alterações do peso (aumento ou diminuição)

Pouco frequentes: Aumento da tensão arterial, alterações dos níveis lipídicos séricos, incluindo hipertrigliceridemia

Raros: Diminuição dos níveis séricos de folatos***

* A nevrite óptica pode originar perda parcial ou completa da visão.

** Os COC podem agravar a doença da vesícula biliar e acelerar o desenvolvimento de doença previamente assintomática.

*** Os níveis séricos de folatos podem ser diminuídos pela utilização de COC. Esta situação pode ter expressão clínica se a mulher engravidar imediatamente após a suspensão do contraceptivo oral.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os sintomas de uma sobredosagem com contraceptivos orais em adultos e crianças podem incluir náuseas, vómitos, sensibilidade mamária, tonturas, dor abdominal e sonolência/fadiga. Nos indivíduos do sexo feminino pode ocorrer hemorragia de privação. Não existe antídoto específico e o tratamento da sobredosagem, se necessário, é 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

Harmonet é um contraceptivo oral combinado (COC) que contém etinilestradiol (EE) e gestodeno. Foi demonstrado que os COCs exercem o seu efeito por diminuírem a secreção de gonadotropina para suprimir a atividade dos ovários. O efeito contraceptivo resultante é baseado em vários mecanismos, dos quais o mais importante é a inibição da ovulação.

A taxa de falhas dos COC é cerca de 0,1% ao ano, desde que administrados de forma correta e precisa; contudo, a taxa de falhas na utilização habitual em todos os contraceptivos orais é de 5% ao ano. A eficácia da maioria dos métodos contraceptivos depende da correção na sua utilização. Deste modo, a falha do método contraceptivo oral está mais relacionada com o esquecimento da toma dos comprimidos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Etinilestradiol:

Absorção

O etinilestradiol, é rápida e completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 40-60%. A concentração sérica máxima é atingida após 1-2 horas.

Distribuição

O etinilestradiol liga-se fortemente à albumina sérica (aproximadamente 98%). O etinilestradiol induz um aumento nas concentrações plasmáticas das proteínas transportadoras de hormonas sexuais (SHBG). O estado estacionário é atingido durante a segunda metade do ciclo de tratamento quando os níveis séricos são cerca de 30-50% superiores (comparativamente à toma única).

Biotransformação

O etinilestradiol sofre conjugação pré-sistémica a nível da mucosa do intestino delgado e do fígado, bem como circulação entero-hepática. A hidroxilação na posição 2 pelas enzimas do citocromo P450 é a principal reação oxidativa. Formam-se vários metabolitos hidroxilados e metilados que se apresentam na forma livre e na forma conjugada com glucuronidos e sulfatos.

Eliminação

A diminuição dos níveis séricos ocorre em duas fases. A semivida terminal do etinilestradiol é de aproximadamente 16-18 horas. Os metabolitos são excretados em maior percentagem nas fezes do que na urina.

Gestodeno:

Absorção

O gestodeno é rápido e completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal. A biodisponibilidade absoluta é de cerca de 99%. A concentração sérica máxima é atingida 1 hora após a ingestão.

Distribuição

O gestodeno liga-se principalmente à globulina de ligação às hormonas sexuais-SHBG (50-70%) e em menor percentagem à albumina sérica. Apenas 1-2% da concentração sérica total do fármaco se apresenta como esteroide livre. Após a administração repetida ocorre acumulação plasmática, atingindo-se o estado estacionário durante a segunda metade do ciclo de tratamento.

Biotransformação

O gestodeno é completamente metabolizado por redução do grupo 3-ceto e da dupla ligação Δ -4 e ainda por vários passos metabólicos oxidativos.

O gestodeno não altera significativamente a cinética do etinilestradiol.

Eliminação

A semivida terminal do gestodeno é de 16-18 horas após administração repetida. Os metabolitos são excretados em maior percentagem na urina do que nas fezes.

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, a longo prazo, não demonstraram qualquer potencial carcinogénico; no entanto, é importante ter em consideração que os esteroides sexuais podem promover o desenvolvimento de certos tecidos em tumores hormono-dependentes.

Estudos de teratogenicidade não apontam qualquer risco particular quando as associações estrogénio-progestagénio são usadas corretamente; contudo é essencial suspender imediatamente o Harmonet se for tomado por engano no início da gravidez.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada, amido de milho, povidona K-25, estearato de magnésio, sacarose, povidona K-90, macrogol 6000, carbonato de cálcio, talco e cera E.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Manter o blister dentro da embalagem exterior.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC-PVDC/alumínio ou blister de PVC/alumínio

Embalagens com 1 blister (21 comprimidos revestidos).

Embalagens com 3 blisters (3 x 21 comprimidos revestidos).

Embalagens com 6 blisters (6 x 21 comprimidos revestidos).

Cada blister de cloreto de polivinilo (PVC) / folha de alumínio está acondicionado numa bolsa de alumínio. Cada bolsa de alumínio contém ainda uma saqueta com sílica gel (exsicante).

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

Nº de registo: 2493682 - Embalagem de 21 comprimidos revestidos, 0,02 mg + 0,075 mg, blister de PVC/Alu ou blister PVC-PVDC/Alu

Nº de registo: 2493781 - Embalagem de 3 x 21 comprimidos revestidos, 0,02 mg + 0,075 mg, blister de PVC/Alu ou blister PVC-PVDC/Alu

Nº de registo: 5131909 - Embalagem de 6 x 21 comprimidos revestidos, 0,02 mg + 0,075 mg, blister de PVC/Alu

Nº de registo: 5131917 - Embalagem de 6 x 21 comprimidos revestidos, 0,02 mg + 0,075 mg, blister de PVC/PVDC/Alu

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

Data da primeira autorização: 07 de Fevereiro de 1997

Data da última renovação: 07 de Fevereiro de 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2019