

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trinordiol (0,03 mg + 0,05 mg) + (0,04 mg + 0,075 mg) + (0,03 mg + 0,125 mg)
comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada blister contém 6 comprimidos revestidos castanho claro, 5 comprimidos revestidos brancos e 10 comprimidos revestidos ocre.

Cada comprimido revestido castanho claro contém 0,03 mg de etinilestradiol e 0,05 mg de levonorgestrel. Cada comprimido revestido branco contém 0,04 mg de etinilestradiol e 0,075 mg de levonorgestrel.

Cada comprimido revestido ocre contém 0,03 mg de etinilestradiol e 0,125 mg de levonorgestrel.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido castanho claro contém:

-19,297 mg de sacarose e

-33,07 mg lactose mono-hidratada.

Cada comprimido branco contém:

-19,66 mg de sacarose e

-33,035 mg lactose mono-hidratada.

Cada comprimido ocre contém:

-19,223 mg de sacarose e

-32,995 mg lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção da gravidez.

4.2 Posologia e modo de administração

Como tomar Trinordiol

Tomar um comprimido por dia, por via oral, sempre à mesma hora, seguindo a ordem indicada no blister, durante 21 dias consecutivos, se necessário com um pouco de líquido. 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 Trinordiol

- Ausência de contraceção hormonal no mês anterior

Trinordiol deve ser iniciado no primeiro dia do ciclo menstrual (isto é, no primeiro dia da hemorragia menstrual). Trinordiol 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 contraceativo hormonal combinado (oral, anel vaginal ou sistema transdérmico para Trinordiol

- Contraceativo oral combinado (COC) - a mulher deve iniciar o Trinordiol no dia seguinte à toma do último comprimido ativo do contraceativo oral anterior, podendo iniciar-se no máximo no dia seguinte ao intervalo livre da toma habitual do contraceativo oral anterior ou à toma do último comprimido inativo do contraceativo oral anterior.

- Contraceativo não oral combinado (anel vaginal ou sistema transdérmico) - a mulher deve iniciar o Trinordiol no dia da retirada do sistema anterior, mas no máximo no dia seguinte ao intervalo livre de utilização do contraceativo não oral anterior.

- Mudança de um método de contraceção contendo apenas um progestagénio (mini-pílula, implante, sistema intrauterino (SIU), injeção)

A mulher pode descontinuar a utilização da mini-pílula em qualquer dia, iniciando o Trinordiol no dia seguinte. No caso da remoção de um implante ou SIU, o Trinordiol 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 Trinordiol.

- Após um aborto ocorrido no primeiro trimestre

A toma de Trinordiol pode ser iniciada imediatamente. Não são necessárias medidas contraceativas 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 Trinordiol 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 os primeiros 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 Trinordiol 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 contraceativa 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. É pouco provável que ocorra hemorragia de privação antes que sejam tomados todos os comprimidos do segundo blister de Trinordiol. 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 perturbações gastrointestinais

No caso de perturbações gastrointestinais intensas, a absorção das substâncias ativas pode não ser completa, pelo que devem ser utilizadas medidas contraceptivas adicionais.

Se ocorrerem vômitos ou diarreia intensa nas 3 a 4 horas seguintes à toma do comprimido, a absorção dos comprimidos pode ser incompleta. Neste caso, a mulher deve tomar um comprimido adicional de cor igual 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, após terminar um blister a mulher deve continuar a toma do contraceptivo com os comprimidos revestidos ocre de outro blister de Trinordiol, sem efetuar qualquer intervalo entre os dois blisters. Este atraso pode ser prolongado enquanto se desejar até terminar a toma dos comprimidos revestidos ocre do segundo blister. Durante o prolongamento poderá ocorrer uma hemorragia de disrupção ou spotting. A toma regular de Trinordiol 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 Trinordiol não está indicada antes da menarca.

População idosa

Os COC não estão indicados em mulheres na pós-menopausa

4.3 Contraindicações

Os contraceptivos orais combinados não devem ser utilizados na presença de qualquer das situações abaixo indicadas. Se alguma destas situações surgir pela primeira vez durante a toma de contraceptivos orais combinados, esta deve ser imediatamente interrompida.

- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- presença ou antecedentes de trombose venosa (trombose venosa profunda embolia pulmonar);

- presença ou antecedentes de trombose arterial (por exemplo enfarte do miocárdio);
- presença ou antecedentes de sinais prodrômicos de trombose (por exemplo angina de peito e acidente isquémico transitório);
- presença ou antecedentes de tromboembolismo;
- presença ou antecedentes de acidente vascular cerebral;
- presença de fatores de risco graves ou múltiplos de trombose arterial ou venosa pode também constituir uma contraindicação (ver secção 4.4);
- doença arterial coronária ou vascular cerebral;
- valvulopatias trombogénicas;
- alterações rítmicas trombogénicas;
- trombofilias adquiridas ou hereditárias;
- dislipoproteinemia grave;
- antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais, tais como aura;
- diabetes mellitus com envolvimento vascular;
- hipertensão arterial não controlada;
- neoplasias conhecidas ou suspeitas, dependentes de hormonas sexuais (por exemplo dos órgãos genitais ou da mama);
- presença ou antecedentes de doença hepática grave, enquanto os valores das provas de função hepática não tenham retomado os valores normais;
- presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- hemorragia vaginal não diagnosticada;
- pancreatite ou antecedentes de pancreatite, se associados a hipertrigliceridemia grave;
- gravidez conhecida ou suspeita.

Trinordiol está contraindicado na utilização concomitante com medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, medicamentos contendo glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Se se verificar alguma das condições/fatores de risco abaixo mencionados, os benefícios da utilização de COC deverão ser ponderados em relação a possíveis riscos a nível individual e discutidos com a mulher antes desta decidir iniciar a toma do contraceptivo. No caso de agravamento, exacerbação ou aparecimento pela primeira vez de alguma destas condições ou fatores de risco, a mulher deverá contactar o seu médico. Este decidirá se a utilização de COC deverá ser descontinuada.

• Tabagismo

O tabagismo aumenta o risco de reacções adversas cardiovasculares graves em mulheres utilizadoras de COC. 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 COC devem ser fortemente aconselhadas a deixarem de fumar.

• Perturbações circulatórias

Estudos epidemiológicos demonstraram que a incidência de tromboembolismo venoso (TEV), em utilizadoras de contraceptivos orais com baixo teor em estrogénio (<0,050 mg de etinilestradiol), varia entre 20 a 40 casos por 100.000 mulheres-anos; este risco estimado varia

de acordo com o progestagénio. Tal é comparável com 5 a 10 casos por 100.000 mulheres-anos em não utilizadoras. A utilização de qualquer COC está associada a um aumento do risco de tromboembolismo venoso comparativamente à não utilização.

O acréscimo no risco de TEV é maior durante o primeiro ano de utilização numa mulher que nunca utilizou COC. Este risco aumentado é menor que o risco de TEV associado à gravidez, o qual se estima ser de 60 casos por 100.000 gravidezes. O TEV é fatal em 1-2 % dos casos.

O risco absoluto global (incidência) de TEV para contraceptivos orais combinados, contendo levonorgestrel e 0,030 mg de etinilestradiol, é de, aproximadamente, 20 casos por 100.000 mulheres-anos de utilização. Estudos epidemiológicos também associaram a utilização de COC a um risco aumentado de enfarte do miocárdio, de acidente isquémico transitório e de acidente vascular cerebral.

Muito raramente, foi notificada trombose noutros vasos sanguíneos, por exemplo, veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais e da retina, em utilizadoras de contraceptivos orais. A trombose vascular da retina poderá originar perda parcial ou total da visão. Se surgirem sinais ou sintomas, tais como alterações visuais, início de exoftalmia ou diplopia, papiledema ou lesões vasculares da retina, o Trinordiol deve ser descontinuado e a causa imediatamente avaliada. Não existe consenso acerca da associação entre estes acontecimentos e a utilização de contraceptivos hormonais.

A utilização de COC está associada a um risco acrescido de acontecimentos trombóticos e tromboembólicos venosos, nomeadamente trombose venosa profunda e embolismo pulmonar.

A utilização de COC está igualmente associada a um risco acontecimentos de acidentes trombóticos e tromboembólicos arteriais, tendo sido referidos acidentes como enfarte do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (isquémia e hemorragia cerebral, acidente isquémico transitório).

Sempre que se opte por um regime de tratamento com uma associação de estrogénios e progestagénios, recomenda-se a prescrição da dose mínima compatível com uma boa eficácia contraceptiva e que satisfaça as necessidades de cada mulher.

Uma mulher que inicie a toma de contraceptivos orais pela primeira vez, deve utilizar uma formulação com uma quantidade inferior a 0,05 mg de estrogénios.

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

- dor e/ou inchaço unilateral não habitual numa das pernas
- dor súbita e intensa no peito, com ou sem irradiação para o braço esquerdo
- falta de ar súbita
- tosse súbita
- vertigens
- colapso, com ou sem convulsão focal
- fraqueza ou dormência muito marcada que afeta subitamente um lado, ou uma parte do corpo
- perturbações motoras
- abdómen agudo.

O risco de acontecimentos trombóticos e tromboembólicos venosos está mais aumentado nas mulheres com situações clínicas predisponentes a trombose venosa e tromboembolismo, pelo que deverá existir algum cuidado na prescrição de contraceptivos orais nestas mulheres.

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

- idade.
- antecedentes familiares positivos (ocorrência de tromboembolismo venoso num irmão/irmã ou progenitor numa idade relativamente jovem). Se se suspeitar de uma predisposição hereditária, a mulher deve ser encaminhada para um especialista para aconselhamento, antes da decisão sobre a utilização de COC.
- imobilização prolongada, grande cirurgia, qualquer cirurgia às pernas, ou traumatismo importante ou com risco acrescido de trombose. Nestas situações é aconselhável interromper a utilização do contraceptivo (no caso de cirurgia eletiva pelo menos 4 semanas antes) e não retomar a utilização antes de 2 semanas de completa remobilização.
- parto recente ou aborto ao 2º trimestre.
- obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m²).
- não existe consenso acerca do possível papel das veias varicosas e tromboflebite superficial no despoletar ou na progressão de tromboembolismo venoso.

O risco relativo de complicações tromboembólicas no pós-operatório pode aumentar 2 a 4 vezes após a utilização de COC e o risco relativo de trombose venosa é duas vezes superior em mulheres com situações que predisõem para este tipo de acidentes.

O risco de acidentes trombóticos e tromboembólicos arteriais está aumentado nas mulheres com fatores de risco subjacentes, pelo que a prescrição de COC nestas mulheres deverá ser feita cuidadosamente.

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

- idade
- tabagismo (mulheres com idade acima dos 35 anos devem ser fortemente aconselhadas a não fumar, se desejarem utilizar contraceptivos orais combinados)
- dislipoproteinemia
- hiperlipidémia
- hipertensão
- obesidade
- enxaquecas
- doença valvular cardíaca
- fibrilhação auricular

Deve ter-se em consideração o aumento do risco de tromboembolismo durante o puerpério (ver secção 4.6 Gravidez e aleitamento). A toma de COC não deve ser iniciada antes do 28º dia do puerpério nas mulheres que não estão a amamentar, ou após aborto ao segundo trimestre.

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

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

O aparecimento ou aumento da frequência ou da gravidade das enxaquecas, durante a utilização de COC (que pode ser pródromo de um acontecimento vascular cerebral), pode ser uma razão para descontinuação imediata dos contraceptivos orais e avaliação da causa.

Os factores bioquímicos que podem indicar uma predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial incluem resistência à Proteína C Ativada (PCA), hiperhomocisteinemia, défice de antitrombina III, défice de proteína C, défice de proteína S, anticorpos antifosfolipídicos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

- Tumores

Alguns estudos epidemiológicos referem um aumento do risco de neoplasia cervical, em utilizadoras de contraceptivos orais a longo prazo; contudo permanece controverso até que ponto estes resultados podem ser atribuídos a factores de confundimento relacionados com o comportamento sexual ou outros factores tais como o vírus do papiloma humano (VPH). O factor de risco mais importante para o cancro cervical é a infeção persistente por papilomavírus humano.

Em caso de hemorragia genital anormal não diagnosticada, recomenda-se a realização de exames complementares para esclarecimento da mesma.

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos evidenciou que as mulheres utilizadoras de COC 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 da utilização de COC. Dado o cancro da mama ser raro em mulheres com menos de 40 anos, o número em excesso de diagnósticos de cancro da mama em mulheres utilizadoras, atuais ou recentes de contraceptivos orais é pequeno em comparação com o risco global de cancro da mama. Estes estudos não fornecem evidência que permita estabelecer uma relação de causalidade.

O padrão observado para o risco aumentado pode ser devido a um diagnóstico precoce de cancro da mama em utilizadoras de COC (devido a uma monitorização clínica mais regular), aos efeitos biológicos dos COC ou a uma combinação de ambos. Os cancros da mama diagnosticados em mulheres que alguma vez utilizaram contraceptivos orais tendem a ser de estadió menos avançado que os diagnosticados nas mulheres que nunca utilizaram COC. Os factores de risco associados ao desenvolvimento do cancro da mama incluem: idade, história familiar, obesidade, nuliparidade e uma primeira gravidez de termo em idade mais avançada.

Em casos raros, foram notificados tumores hepáticos benignos (adenomas hepáticos), e ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos (carcinoma hepatocelular), em utilizadoras de COC. O risco parece aumentar com a duração do tratamento. Em casos isolados, e devido à sua rutura, estes tumores levaram à ocorrência de hemorragias intra-abdominais com risco de vida.

Deve ser considerada a hipótese de tumor hepático no diagnóstico diferencial quando ocorrer dor abdominal superior intensa, dilatação do fígado, ou sinais de hemorragia intra-abdominal, em mulheres a tomar COC.

- Outras condições

Uma pequena percentagem de mulheres terá alterações lipídicas adversas enquanto estiverem a tomar COC. Em mulheres com dislipidemias não controladas, deve ser considerado um

método de contraceção não hormonal. Uma pequena percentagem de mulheres pode apresentar hipertrigliceridemia persistente enquanto toma contraceptivos orais. Mulheres com hipertrigliceridemia, ou antecedentes familiares, podem ter um risco aumentado de pancreatite e outras complicações quando utilizam COC. As mulheres que tomam COC e que estão a ser tratadas por hiperlipidemia devem ser cuidadosamente vigiadas.

Apesar de terem sido notificados ligeiros aumentos na pressão arterial, em muitas mulheres a tomar COC, os aumentos clinicamente relevantes são raros. Apenas nestes casos raros se justifica a descontinuação imediata da toma do COC. Mulheres com hipertensão, mulheres com antecedentes de hipertensão, ou doenças relacionadas com a hipertensão (incluindo algumas doenças renais), deverão ser aconselhadas a usar outro método contraceptivo. Caso optem pela utilização de COC devem ser cuidadosamente vigiadas. Se durante a utilização de COC numa hipertensão preexistente, os valores da pressão sanguínea se mantiverem constantemente elevados ou um aumento significativo da pressão arterial não responderem adequadamente a tratamento anti-hipertensivo, o COC deve ser retirado. 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. Quando considerado apropriado, a utilização de COC pode ser retomada, desde que se atinjam valores normais de pressão arterial com terapêutica anti-hipertensiva.

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

Foi notificado o aparecimento ou agravamento das seguintes condições, quer durante a gravidez quer durante a utilização de COC, mas a evidência de uma associação com a utilização de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados com colestase, cálculos biliares, porfíria, lúpus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, coreia de Sydenham, herpes *gestationis*, perda de audição relacionada com otosclerose.

Angioedema

A utilização de estrogénios exógenos pode induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido.

Em mulheres com anemia falciforme, um estudo associou a utilização de contraceptivos orais a um risco acrescido de tromboembolismos venoso; no entanto, este risco não foi estatisticamente significativo.

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

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 mulheres com história de colestase relacionada com a utilização de COC e as mulheres que tenham desenvolvido colestase durante a gravidez têm maior probabilidade de desenvolverem colestase com a utilização de COC. Estas mulheres devem ser cuidadosamente vigiadas e caso a situação recorra, a toma de COC deve ser suspensa.

A recorrência de icterícia colestática e/ou prurido relacionado com colestase, que ocorreu durante a gravidez, ou durante a utilização prévia de esteroides sexuais, obriga a uma descontinuação do COC.

Embora os COC possam ter um efeito na resistência periférica à insulina e tolerância à glucose, tendo sido notificados casos de intolerância à glucose em utilizadoras de COC, não existe evidência para a necessidade de alterar o regime terapêutico em mulheres diabéticas que utilizem COC de baixa dosagem. No entanto, as mulheres com alteração da tolerância à glucose ou diabetes *mellitus*, devem ser cuidadosamente monitorizadas, particularmente na fase inicial de utilização de COC.

Este medicamento contém lactose e sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, intolerância à fructose, deficiência total de lactase, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Foi notificado, durante a utilização de COC, agravamento da doença de Crohn e da colite ulcerosa.

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.

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 Trinordiol 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 Trinordiol.

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

Exame/consulta médica

Antes de iniciar ou reinstaurar a utilização de Trinordiol, deve obter-se uma história clínica detalhada (incluindo história familiar) e excluir a hipótese de gravidez. Deve igualmente medir-se a pressão arterial e fazer um exame físico, com base nas contraindicações (ver secção 4.3 Contraindicações) e advertências (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). 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).

A mulher deve também ser aconselhada a ler cuidadosamente o folheto informativo e seguir as instruções descritas.

A frequência e a natureza destes exames devem ter por base as orientações clínicas estabelecidas e adaptadas individualmente para cada mulher, mas recomenda-se uma

repetição da avaliação médica no mínimo anualmente durante a utilização de COC. A primeira consulta de seguimento deve ocorrer 3 meses após a prescrição de Trinordiol. Em cada consulta anual devem ser incluídos os procedimentos realizados na consulta inicial, como descrito anteriormente.

As mulheres devem ser informadas de que os contraceptivos orais não conferem proteção contra a infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) ou outras doenças sexualmente transmissíveis.

Eficácia reduzida

A eficácia dos COC pode estar reduzida, no caso de esquecimento da toma dos comprimidos, vômitos, diarreia, ou medicação concomitante.

Redução do controlo do ciclo

Com todos os COC podem ocorrer hemorragias irregulares (*spotting* ou hemorragia de disrupção), especialmente durante os primeiros meses de utilização. Portanto, a avaliação de qualquer hemorragia irregular só terá significado após um período de adaptação de cerca de três ciclos. O tipo e a dose de progestagénio podem ser importantes.

Se as irregularidades menstruais persistirem ou ocorrerem após ciclos regulares, devem ser consideradas causas não hormonais e adotadas medidas de diagnóstico adequadas para excluir neoplasia, gravidez ou outra situação. Estas podem incluir curetagem. Se for excluída a possibilidade de uma patologia, a continuação da utilização de Trinordiol ou a alteração para outra formulação pode resolver o problema.

Em algumas mulheres, poderá não ocorrer hemorragia de privação durante o intervalo livre de toma. Se o COC tiver sido tomado de acordo com as orientações descritas na secção 4.2 Posologia e modo de administração, é pouco provável que a mulher esteja grávida. Contudo, se o COC não tiver sido tomado de acordo com estas orientações, antes da primeira falta de hemorragia de privação ou se ocorrerem duas faltas de hemorragia de privação, deve excluir-se uma gravidez, antes de continuar com a toma de COC.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações entre os COC e outros medicamentos podem comprometer a eficácia contraceptiva e/ou originar hemorragia de disrupção e/ou falha contraceptiva.

As mulheres em tratamento com qualquer uma destas substâncias devem utilizar, temporariamente, um método barreira ou outro método de contraceção (por exemplo, preservativo e espermicida) em adição ao contraceptivo oral combinado. Com substâncias indutoras das enzimas hepáticas, o método barreira deve ser utilizado durante todo o tempo da terapêutica medicamentosa concomitante e nos 28 dias seguintes à sua descontinuação.

As mulheres em tratamento com antibióticos (exceto rifampicina e griseofulvina) devem utilizar um método barreira durante a utilização dos antibióticos e nos 7 dias seguintes à sua descontinuação. Se a terapêutica medicamentosa ultrapassar o fim dos comprimidos no blister do contraceptivo oral combinado, deve ser iniciado outro blister, sem o habitual intervalo sem comprimidos.

Metabolismo hepático: Podem ocorrer interações com substâncias que induzem as enzimas microsossomais hepáticas, resultando numa depuração aumentada de hormonas sexuais (por exemplo fenitoína, fenilbutazona, dexametasona, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, rifabutina e, possivelmente, também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João/*Hypericum perforatum*). Alguns inibidores da protease e modafinil. Qualquer substância que reduza o trânsito gastrointestinal.

Também a protease VIH (por exemplo ritonavir) e inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (por exemplo nevirapina), e combinações dos dois, foram notificados como aumentando potencialmente o metabolismo hepático.

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

Os contraceptivos orais podem interferir com o metabolismo de outros medicamentos por inibição das enzimas microsossomais hepáticas, ou por indução da conjugação hepática dos fármacos, particularmente a glucuronoc conjugação. Foram notificadas concentrações plasmáticas e tecidulares aumentadas de ciclosporina, teofilina e corticosteróides com a administração simultânea de contraceptivos orais. Foi demonstrado que os COC induzem o metabolismo da lamotrigina, resultando em concentrações plasmáticas e tecidulares sub-terapêuticas de lamotrigina.

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

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.

Análises laboratoriais

A utilização de contraceptivos esteroides pode influenciar os resultados de determinadas análises laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos do fígado (incluindo diminuição da bilirrubina e da fosfatase alcalina), tiróide (elevação das T3 e T4 totais devido à elevação da proteína de ligação à tiroxina e diminuição da T3 livre pelo método da resina), função renal (aumento da creatininemia e da depuração da creatinina) e função suprarrenal (aumento do cortisol plasmático, aumento da globulina de ligação ao cortisol, diminuição do sulfato de desidroepiandrosterona), níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo globulinas de ligação aos corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteínas, parâmetros do metabolismo dos hidratos de carbono, parâmetros da coagulação sanguínea e fibrinólise. As alterações geralmente mantêm-se dentro dos valores laboratoriais normais. Ocorre também diminuição dos níveis séricos de folatos.

Interações farmacodinâmicas

Durante ensaios clínicos com doentes tratadas para infeções do vírus da hepatite C (VHC) com medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, ocorreram elevações das transaminases (ALT) superiores a 5 vezes o limite superior do normal (LSN) significativamente mais frequentemente em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, tais como contraceptivos hormonais combinados (CHCs). Adicionalmente, também em doentes tratados com glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, foram observadas ALT elevadas em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, tais como os CHCs (ver secção 4.3).

Como tal, as utilizadoras de Trinordiol devem mudar para um método de contraceção alternativo (por ex, contraceção apenas com prostagénio ou métodos não hormonais) antes do início da terapêutica com estes regimes farmacológicos de associação. Trinordiol pode ser reiniciado 2 semanas após a conclusão do tratamento com estes regimes farmacológicos de associação.

Nota: A informação acerca da prescrição de medicação concomitante deve ser consultada, para identificar possíveis interações.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Este medicamento não está indicado durante a gravidez.

Se ocorrer uma gravidez durante a utilização de Trinordiol, a toma deve ser interrompida de imediato. No entanto, estudos epidemiológicos alargados não revelaram um risco aumentado de dano em crianças cujas mães tomaram COC antes da gravidez, nem efeitos teratogénicos quando os COC foram tomados inadvertidamente durante o início da gravidez.

Aleitamento

O aleitamento pode ser influenciado por contraceptivos orais dado que estes podem reduzir a quantidade de leite materno e alterar a sua composição. Deste modo, a utilização de contraceptivos orais não deve, em geral, ser recomendada durante a amamentação. Pequenas quantidades de esteroides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos podem ser eliminados no leite materno. Estas quantidades podem afetar a criança, incluindo icterícia e aumento do volume mamário.

Durante a lactação, deve ser proposto outro método contraceptivo.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar de máquinas

Os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos secundários graves seguintes foram notificados em mulheres utilizadoras de COC, os quais são descritos na secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização:

- Perturbações trombóticas e tromboembólicas venosas;
- Perturbações trombóticas e tromboembólicas arteriais;
- Hipertensão;
- Tumores hepáticos benignos (por exemplo, hiperplasia nodular focal, adenomas hepáticos);

- Neoplasia intraepitelial do colo do útero e de cancro do colo do útero;
- Doença de Crohn, colite ulcerosa, porfíria, lúpus eritematoso sistémico, herpes gestacionais, coreia de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, icterícia colestática.

A frequência de diagnóstico de cancro da mama está ligeiramente aumentada nas utilizadoras de contraceptivos orais. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres de idade inferior a 40 anos, o valor adicional é baixo em relação ao risco total de cancro da mama. A relação causal com a utilização de COC é desconhecida. Para mais informação, ver secção 4.3 e 4.4.

Os efeitos indesejáveis são classificados de acordo com a sua frequência em:

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: $< 1/10.000$

Desconhecidos: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis.

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: Hipersensibilidade, reacções anafilácticas/anafilactóides, incluindo casos muito raros de urticária, angioedema, e reacções intensas a nível respiratório ou circulatório

Muito raros: Exacerbação do lúpus eritematoso sistémico

Desconhecido: Exacerbação dos sintomas de angioedema hereditário e adquirido.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: Alterações do apetite (aumento ou diminuição), retenção de líquidos

Raros: Intolerância à glucose

Muito raros: Exacerbação da porfíria

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Alterações do humor, incluindo depressão, humor depressivo

Pouco frequentes: Libido diminuída

Raros: Libido aumentada

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Cefaleias, nervosismo, tonturas

Pouco frequentes: Enxaquecas

Muito raros: Exacerbação da coreia

Afecções oculares

Raros: Intolerância às lentes de contacto

Muito raros: Nevrite óptica*, trombose vascular da retina

Vasculopatias

Muito raros: Agravamento das veias varicosas

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Náuseas, dor abdominal

Pouco frequentes: Vômitos, diarreia, cólicas abdominais, distensão abdominal

Muito raros: Pancreatite, colite isquémica

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

Afecções hepatobiliares

Raros: Icterícia colestática

Muito raros: Colecistopatia, incluindo cálculos biliares**

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

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Acne

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

Raros: Eritema nodoso, eritema multiforme

Doenças renais e urinárias

Muito raros: Síndrome hemolítico urémico

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: Hemorragias de ruptura/spotting

Frequentes: Mastalgias, sensibilidade mamária, dismenorrea, alterações do fluxo menstrual, alterações da secreção e ectrópio cervical, amenorrea

Pouco frequentes: Aumento do volume mamário

Raros: Corrimento mamário, corrimento vaginal

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Aumento do peso

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

Raros: Diminuição do peso, diminuição dos níveis séricos de folatos*

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

** Os COC podem agravar a colecistopatia 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/submissaoram> (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

Não foram notificados efeitos graves de sobredosagem. Os sintomas causados por uma sobredosagem em adultos e crianças são: náuseas, vômitos, sensibilidade mamária, tonturas, dor abdominal, sonolência/fadiga e, em mulheres jovens, ligeiras hemorragias 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. Anticoncecionais, código ATC: G03AB03 (Levonorgestrel e estrogénio).

Os COC atuam por um mecanismo de inibição das gonadotrofinas. Embora o mecanismo principal desta ação seja a inibição da ovulação, também originam alterações no muco cervical (o que aumenta a dificuldade do esperma atravessar o muco cervical e assim penetrar na cavidade uterina) e no endométrio (reduzindo a probabilidade de implantação).

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).

Metabolismo

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 semi-vida terminal do etinilestradiol é de aproximadamente 16-18 horas. Os metabolitos são excretados em maior percentagem nas fezes do que na urina.

Levonorgestrel:

Absorção

O levonorgestrel é rápida e completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal. A biodisponibilidade absoluta é de cerca de 100%. A concentração sérica máxima é atingida após 1-2 horas.

Distribuição

O levonorgestrel liga-se principalmente à globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG) 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.

Metabolismo

A via metabólica mais importante é a redução do grupo Δ^4 -3-oxo e hidroxilação nas posições 2α , 1β e 16β , seguidas de conjugação.

A maioria dos metabolitos em circulação são sulfatos do $3\alpha,5\beta$ -tetra-hidrolevonorgestrel.

Eliminação

A semi-vida terminal do levonorgestrel é de aproximadamente 21-26 horas após administração repetida. O levonorgestrel e os seus metabolitos, predominantemente na forma de glucuronidos, são excretados em maior percentagem na urina do que nas fezes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram efectuados estudos toxicológicos em animais com cada um dos componentes individualmente e com a associação.

Os estudos de toxicidade aguda não revelaram risco de efeitos adversos agudos em caso de ingestão inadvertida de doses superiores às de uma dose contraceptiva diária.

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.

Os estudos de embriotoxicidade e teratogenicidade do etinilestradiol e a avaliação dos efeitos da associação sobre a fertilidade dos animais parentais, do desenvolvimento fetal, da lactação e da capacidade reprodutiva da ninhada, não forneceram indícios de qualquer risco de efeitos adversos para o ser humano quando utilizada de acordo com as recomendações.

Os estudos in vivo e in vitro realizados com o etinilestradiol e o levonorgestrel não forneceram qualquer indício de potencial mutagénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimidos revestidos castanho claro:

Comprimidos revestidos castanho claro:

Lactose mono-hidratada

Amido de milho

Povidona K 25

Estearato de magnésio

Talco

Sacarose,

Polietilenoglicol 6000

Carbonato de cálcio

Povidona K 90,

Glicerol 85%

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho-acastanhado (E172)

Cera E

Comprimidos revestidos brancos:

Lactose mono-hidratada

Amido de milho

Povidona K 25

Estearato de magnésio

Talco

Sacarose

Polietilenoglicol 6000

Carbonato de cálcio

Povidona K 90

Cera E

Comprimidos revestidos ocre:

Lactose mono-hidratada

Amido de milho

Povidona K 25

Estearato de magnésio

Talco

Sacarose

Polietilenoglicol 6000

Carbonato de cálcio

Povidona K 90

Glicerol 85%

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Cera E

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de cloreto de polivinilo (PVC) / folha de alumínio. 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).

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: 8525501 - Embalagem de 21 comprimidos revestidos, associação, blister PVC/Alu

Nº de registo: 8525519 - Embalagem de 3 x 21 comprimidos revestidos, associação, blister PVC/Alu

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

Data da primeira Autorização de Introdução no Mercado: 08 de julho de 1981

Data da Renovação da Autorização de Introdução no Mercado: 05 de maio de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2024