

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Libeli 2 mg + 0,03 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 0,03 mg de etinilestradiol e 2 mg de acetato de cloromadinona.

Excipiente com efeito conhecido: lactose mono-hidratada 69,5 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, redondo e rosa-pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção hormonal.

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Deve tomar-se um comprimido sempre à mesma hora todos os dias (de preferência à noite) durante 21 dias consecutivos, seguindo-se um período de 7 dias sem tomar comprimidos; deve ocorrer uma perda de sangue semelhante à menstruação dois a quatro dias depois da administração do último comprimido. A toma dos comprimidos deve ser reiniciada após um intervalo de sete dias, utilizando uma nova embalagem de Libeli, quer a hemorragia tenha terminado ou não.

Modo de administração

Os comprimidos revestidos por película devem ser retirados do blister na posição assinalada com o correspondente dia da semana, devendo ser engolidos inteiros com um pouco de líquido. Os comprimidos devem ser tomados diariamente seguindo o sentido indicado pela seta do blister.

Início da utilização dos comprimidos revestidos por película

Sem uso prévio de um contraceptivo hormonal (durante o último ciclo menstrual)

O primeiro comprimido revestido por película deve ser tomado no primeiro dia do ciclo natural da mulher, ou seja, no primeiro dia de hemorragia correspondente à menstruação seguinte. Se o primeiro comprimido revestido por película for tomado no primeiro dia da menstruação, a contraceção começa logo nesse dia e mantém-se durante todo o ciclo, inclusivamente ao longo do intervalo de sete dias sem medicação.

O primeiro comprimido revestido por película também pode ser tomado entre o 2.º e o 5.º dia de menstruação, independentemente de a hemorragia ter terminado ou não. Nestas circunstâncias, devem ser tomadas outras medidas contraceptivas durante os primeiros sete dias de administração.

Após o 5.º dia de menstruação (5.º dia do ciclo), já não haverá possibilidade de tomar Libeli, devendo a mulher ser aconselhada a aguardar a próxima menstruação para começar a tomar Libeli.

Substituição de outro contraceptivo hormonal por Libeli

Substituição de um outro contraceptivo hormonal combinado

O primeiro comprimido de Libeli deve ser tomado no primeiro dia após o intervalo de sete dias sem toma de comprimidos ou após a toma dos comprimidos placebo, do seu contraceptivo hormonal combinado anterior.

Substituição de um contraceptivo só com progesterona (“minipílula”)

O primeiro comprimido revestido por película de Libeli deve ser tomado no dia seguinte à interrupção do contraceptivo só com progesterona. Devem ser tomadas medidas contraceptivas adicionais durante os primeiros sete dias.

Substituição de um contraceptivo hormonal injetável ou de implante

A toma de Libeli pode ser iniciada no dia da retirada do implante ou no dia marcado para a administração da injeção seguinte. Devem ser tomadas medidas contraceptivas adicionais durante os primeiros sete dias.

Utilização após aborto espontâneo ou interrupção da gravidez no primeiro trimestre

Após aborto espontâneo ou interrupção da gravidez no primeiro trimestre, a administração de Libeli pode ser iniciada imediatamente. Nestas circunstâncias não há necessidade de métodos contraceptivos adicionais.

Utilização pós-parto ou após aborto espontâneo ou interrupção da gravidez no segundo trimestre

Na sequência do parto, a administração a mães que não amamentam pode ser iniciada 21-28 dias pós-parto e, nestas circunstâncias, não há necessidade de outros métodos contraceptivos mecânicos.

Quando se inicia a administração passados mais de 28 dias após o parto, são necessários métodos contraceptivos mecânicos adicionais durante os primeiros 7 dias.

Se já tiver ocorrido uma relação sexual deverá excluir-se primeiro a possibilidade de uma gravidez antes de iniciar o tratamento ou então a mulher terá de aguardar o próximo período menstrual.

Aleitamento (ver secção 4.6)

Não se aconselha a utilização de Libeli durante o aleitamento.

Após a interrupção de Libeli

De uma maneira geral, após a interrupção do tratamento com Libeli, o ciclo corrente pode prolongar-se por aproximadamente 1 semana.

Administração irregular dos comprimidos

No caso de a utilizadora ter esquecido a toma de um comprimido revestido por película, mas se o tomou tendo passado menos de 12 horas, não há necessidade de outros métodos contraceptivos. A utilizadora deve continuar a tomar os comprimidos à hora habitual.

No caso de terem passado mais de 12 horas, o efeito contraceptivo do medicamento pode estar diminuído. O princípio aplicado à administração irregular de comprimidos baseia-se em duas regras básicas:

a toma dos comprimidos nunca deve ser descontinuada por mais de 7 dias

são necessários 7 dias de toma ininterrupta de comprimidos para permitir a supressão eficaz do eixo hipotálamo-hipófise-ovários.

O comprimido revestido por película esquecido deve ser tomado imediatamente, mesmo que seja necessário tomar 2 comprimidos de uma vez. Os comprimidos revestidos por película seguintes devem ser tomados à hora habitual. Adicionalmente deve ser utilizado outro método contraceptivo mecânico, por exemplo o preservativo, durante os sete dias seguintes. Se existiu um esquecimento durante a primeira semana do ciclo e se existiram relações sexuais nos sete dias anteriores ao esquecimento (incluindo o intervalo de sete dias) existe a possibilidade de gravidez. Quanto maior o número de comprimidos não tomados e mais próximos estes se situarem do intervalo de sete dias, maior o risco de engravidar.

Se o blister atual contém menos que sete comprimidos, deve iniciar um novo blister de Libeli logo após ter acabado o anterior, isto é, não deve existir o habitual intervalo de tempo entre os blisters. É provável que a hemorragia de privação habitual não ocorra até ter sido utilizado o segundo blister. Contudo, é frequente a ocorrência de hemorragias

intracíclicas ou spotting durante a toma dos comprimidos. Se a hemorragia de privação não ocorrer após a toma do segundo blister deve efetuar-se um teste de gravidez.

Instruções em caso de vômitos ou diarreia

Caso ocorram vômitos até 4 horas depois da toma dos comprimidos ou aparecer diarreia grave, a absorção pode ser incompleta e pode já não existir uma contraceção fiável. Nestas circunstâncias, devem ser seguidas as instruções dadas na secção “Administração irregular dos comprimidos” (ver acima). A administração de Libeli deve prosseguir.

Como adiar a hemorragia de privação

Por forma a adiar a hemorragia de privação deve ser iniciado outro blister de Libeli sem o habitual intervalo de sete dias. O adiamento da hemorragia de privação pode estender-se, caso se deseje, até ao final do segundo blister. Durante este período podem ocorrer hemorragias intracíclicas ou spotting. A toma regular de Libeli pode ser retomada após o intervalo de sete dias.

Para alterar a hemorragia de privação para outro dia da semana a utilizadora pode ser aconselhada a diminuir o próximo intervalo de sete dias até ao dia da semana desejado. Quanto mais reduzido for o intervalo, maior a probabilidade de não ocorrer hemorragia de privação e maior a probabilidade de ocorrência de hemorragias intracíclicas e spotting durante a toma do segundo blister (semelhante ao verificado aquando do adiamento da hemorragia de privação).

População pediátrica

Libeli é apenas indicado após a menarca. A segurança e eficácia de acetato de cloromadrona e etinilestradiol em adolescentes com menos de 16 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Doentes idosas

Libeli não é indicado após a menopausa.

4.3 Contraindicações

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

Libeli deve ser interrompido imediatamente, caso ocorra alguma dessas situações durante a sua utilização.

Diabetes mellitus não controlada.

Hipertensão não controlada ou subida significativa da pressão arterial (valores constantemente acima de 140/90 mmHg).

Presença ou risco de tromboembolismo venoso (TEV)

Tromboembolismo venoso - TEV atual (com anticoagulantes) ou antecedentes do mesmo (p. ex., trombose venosa profunda [TVP] ou embolia pulmonar [EP]).

Predisposição hereditária ou adquirida conhecida para tromboembolismo venoso, tal como resistência à APC (incluindo Fator V de Leiden), deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S.

Grande cirurgia com imobilização prolongada (ver secção 4.4).

Um risco elevado de tromboembolismo venoso devido à presença de múltiplos fatores de risco (ver secção 4.4).

Presença ou risco de tromboembolismo arterial (TEA)

Tromboembolismo arterial - tromboembolismo arterial atual, antecedentes de tromboembolismo arterial (p. ex., enfarte do miocárdio) ou situação prodromal (p. ex., angina de peito).

Doença cerebrovascular - acidente vascular cerebral atual, antecedentes de acidente vascular cerebral ou situação prodromal (p. ex., acidente isquémico transitório, AIT). Predisposição hereditária ou adquirida conhecida para tromboembolismo arterial, tal como hiper-homocisteinemia e anticorpos antifosfolipídicos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais.

Um risco elevado de tromboembolismo arterial devido a múltiplos fatores de risco (ver secção 4.4) ou à presença de um fator de risco grave, tal como:

diabetes mellitus com sintomas vasculares

hipertensão grave

dislipoproteinemia grave.

Hepatite, icterícia, distúrbios da função hepática até que os valores da função hepática regressem à normalidade.

Prurido generalizado, colestase, em especial durante uma anterior gravidez ou terapêutica com estrogénios.

Síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, distúrbios do fluxo biliar.

Antecedentes ou presença de tumores hepáticos.

Dor epigástrica grave, aumento do volume do fígado ou sintomas de hemorragia intra-abdominal (ver secção 4.8).

Primeira ocorrência ou recorrência de porfíria (todas as três formas, em particular a porfíria adquirida).

Presença ou antecedentes de tumores malignos sensíveis a hormonas, por exemplo, da mama ou do útero.

Distúrbios graves do metabolismo dos lípidos.

Pancreatite ou antecedentes de pancreatite, se associada a hipertrigliceridemia grave.

Sintomas primários de cefaleia de tipo enxaqueca ou ocorrência mais frequente de cefaleias invulgarmente graves.

Distúrbios sensoriais agudos, por exemplo, perturbações visuais ou auditivas.

Distúrbios motores (em particular paresia).

Aumento de crises epiléticas.

Depressão grave.

Otosclerose com deterioração durante as gravidezes anteriores.

Amenorreia não diagnosticada.

Hiperplasia do endométrio.

Hemorragia genital não diagnosticada.

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Um ou vários fatores de risco grave de trombose venosa ou arterial podem configurar uma contra-indicação (ver secção 4.4).

Libeli está contra-indicado na utilização concomitante com medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir ou medicamentos contendo glecaprevir/pibrentasvir (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Fumar aumenta o risco de efeitos indesejáveis cardiovasculares graves inerentes aos contraceptivos hormonais combinados (CHC). O risco aumenta com a idade e com o consumo de tabaco, e é muito pronunciado nas mulheres com mais de 35 anos. As mulheres fumadoras com mais de 35 anos de idade devem utilizar outros métodos contraceptivos.

A administração de contraceptivos hormonais combinados (CHC) está associada a um aumento do risco de várias patologias graves, tais como enfarte do miocárdio, complicações tromboembólicas, acidente vascular cerebral ou neoplasias hepáticas. Outros fatores de risco tais como hipertensão, hiperlipidemia, obesidade e diabetes, aumentam nitidamente os riscos de morbidade e mortalidade.

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

Tromboembolismo e Outras Doenças Vasculares

Os resultados dos estudos epidemiológicos apontam para uma associação entre a utilização de contraceptivos hormonais e um risco acrescido de doenças venosas e arteriais tromboembólicas, tais como enfarte do miocárdio, trombose cerebral, trombose das veias profundas e embolia pulmonar. Estes acontecimentos são raros. Em casos extremamente raros, foi notificada trombose ocorrida em utilizadoras de CHC noutros vasos sanguíneos, p. ex., veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais ou da retina.

Risco de tromboembolismo venoso (TEV)

A utilização de qualquer contraceptivo hormonal combinado (CHC) aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TEV) comparativamente com a não-utilização. Os medicamentos que contêm levonorgestrel, norgestimato ou noretisterona estão associados ao menor risco de TEV. Desconhece-se atualmente como o risco com Libeli se compara com estes medicamentos de risco inferior. A decisão de utilizar qualquer medicamento que não um com o risco menor de TEV deverá ser tomada apenas depois de discutida com a mulher para assegurar que esta compreende o risco de TEV com os CHCs, como os seus fatores de risco atuais influenciam este risco e que o risco de TEV é mais elevado no primeiro ano de sempre de utilização. Também existe alguma evidência de que o risco é aumentado quando um CHC é reiniciado após uma interrupção da utilização de 4 semanas ou mais.

Em mulheres que não utilizam um CHC e que não estão grávidas, cerca de 2 em cada 10.000 desenvolverão um TEV ao longo do período de um ano. No entanto, em cada

mulher, o risco poderá ser bastante mais elevado, dependendo dos seus fatores de risco subjacentes (ver abaixo).

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

Em cada 10.000 mulheres que utilizam um CHC contendo levonorgestrel, cerca de 61 desenvolverão um TEV em um ano.

Desconhece-se atualmente como o risco com CHCs contendo cloromadinona se compara com o risco com CHCs contendo levonorgestrel.

O número de TEVs por ano com CHCs de baixa dosagem é inferior ao número esperado em mulheres durante a gravidez ou no período pós-parto.

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

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).

Libeli 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 intencional. O tratamento antitrombótico deverá ser considerado se Libeli não tiver sido descontinuado antecipadamente.
Nota: a imobilização temporária, incluindo viagens aéreas >4 horas,	

¹ Ponto médio do intervalo de 5-7 por 10.000 Mulheres-Ano, baseado num risco relativo para CHCs contendo levonorgestrel *versus* não-utilização de cerca de 2,3 a 3,6

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

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

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

Sintomas de TEV (trombose venosa profunda e embolia pulmonar)

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

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

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

Os sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir:

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

Alguns destes sintomas (p. ex., "falta de ar", "tosse") são não-específicos e poderão ser mal interpretados como acontecimentos mais frequentes ou menos graves (p. ex., 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 (p. ex., acidente isquémico transitório, acidente vascular cerebral). Os acontecimentos tromboembólicos arteriais poderão ser fatais.

Fatores de risco para TEA

O risco de complicações tromboembólicas arteriais ou de um acidente cerebrovascular em utilizadoras de CHC aumenta em mulheres com fatores de risco (ver tabela). Libeli é contraindicado se uma mulher tiver um fator de risco grave ou múltiplos fatores de risco para TEA que a colocam num risco elevado de trombose arterial (ver secção 4.3). Se uma mulher tiver mais do que um fator de risco, é possível que o aumento do risco seja maior do que a soma dos fatores individuais – neste caso, o seu risco total deverá ser considerado. Se o balanço de benefícios e riscos for considerado negativo, um CHC não deverá ser prescrito (ver secção 4.3).

Tabela: Fatores de risco para TEA

Fator de risco	Comentário
Aumento da idade.	Particularmente acima dos 35 anos
Tabagismo.	As mulheres deverão ser aconselhadas a não fumarem se desejarem utilizar um CHC. Mulheres com mais de 35 anos que continuam a fumar, deverão ser vivamente aconselhadas a utilizarem um método diferente de contraceção.
Hipertensão.	
Obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m ²).	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante em mulheres com fatores de risco adicionais.
Antecedentes familiares positivos (tromboembolismo arterial num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, p. ex., antes dos 50).	Caso se suspeite de predisposição congénita, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir acerca da utilização de qualquer CHC.
Enxaqueca.	Um aumento na frequência ou gravidade da enxaqueca durante a utilização de CHC (que poderá ser prodrómico de um acontecimento cerebrovascular) poderá ser uma razão para descontinuação imediata.
Outras situações clínicas associadas a acontecimentos adversos vasculares.	Diabetes mellitus, hiper-homocisteinemia, doença valvular cardíaca e fibrilhação auricular, dislipoproteinemia e lúpus eritematoso sistémico.

Sintomas de TEA

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

Os sintomas de um acidente cerebrovascular podem incluir:
entorpecimento ou fraqueza súbita da face, braço ou perna, especialmente de um lado do corpo;
problemas súbitos ao andar, tonturas, perda de equilíbrio ou de coordenação;
confusão súbita, problemas ao falar ou entender;
problemas súbitos de visão em um ou ambos os olhos;
cefaleia súbita, grave ou prolongada sem causa conhecida;
perda de consciência ou desmaio com ou sem convulsão.
Os sintomas temporários sugerem que o acontecimento é um acidente isquémico transitório (AIT).

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

As utilizadoras de CHC devem ser aconselhadas a consultar o seu médico caso tenham sintomas de trombose. Libeli deve ser interrompido em caso de trombose suspeita ou confirmada.

Tumores

Alguns estudos epidemiológicos sugeriram que a utilização prolongada de contraceptivos hormonais em mulheres infetadas com o vírus do papiloma humano (HPV) é um fator de risco para o desenvolvimento de cancro do colo do útero. Contudo, não é consensual o modo como outros fatores contributivos (por exemplo, as diferenças no número de parceiros sexuais ou a utilização de outros contraceptivos) afetam esta observação (ver também a secção “Exame médico”).

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos mostrou que existe um ligeiro aumento do risco relativo (RR = 1,24) de cancro da mama, em mulheres utilizadoras de CHCs. Durante os 10 anos após ter terminado a administração de CHCs este aumento de risco diminui gradualmente até ao risco considerado normal para a idade. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o maior número de cancros da mama diagnosticados em utilizadoras correntes ou recentes de CHCs é pequeno quando comparado com o risco global de cancro de mama.

Em casos raros, foram referidos tumores hepáticos benignos e ainda mais raramente tumores hepáticos malignos durante a administração de contraceptivos hormonais combinados. Em casos isolados estes têm ocasionado hemorragias intra-abdominais que podem ser fatais. Na eventualidade de dor abdominal aguda que não desaparece espontaneamente, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal, deve ser considerada a possibilidade de tumor hepático e Libeli deve ser retirado.

Outras Doenças

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.

Registaram-se ligeiras subidas da pressão arterial em muitas mulheres utilizadoras de contraceptivos hormonais, embora seja raro um aumento clinicamente significativo. Não está estabelecida a relação entre o uso de contraceptivos hormonais e a hipertensão. Contudo, se a subida da pressão arterial for clinicamente significativa durante a administração de Libeli, o médico deve suspender o uso do medicamento e tratar a hipertensão. A utilização de Libeli pode recomeçar assim que os valores da pressão arterial regressem à normalidade com o tratamento anti-hipertensor.

Estrógenos exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido.

Em mulheres com antecedentes de herpes gestacional, é possível a sua recorrência durante a administração de CHCs.

Em mulheres com antecedentes ou uma história familiar de hipertrigliceridemia, o risco de pancreatite aumenta durante a administração de CHCs. Perturbações agudas ou crónicas da função hepática podem levar à interrupção da administração do CHC até que os valores da função hepática voltem ao normal. O reaparecimento de icterícia colestática após primeiro episódio durante a gravidez ou durante a utilização prévia de hormonas sexuais deverá levar à interrupção da administração de CHCs.

Os CHCs podem afetar a resistência periférica à insulina ou a tolerância à glucose. Por isso, as mulheres diabéticas devem ser vigiadas cuidadosamente enquanto tomam contraceptivos hormonais.

Em casos raros, pode aparecer cloasma, em particular nas mulheres com história de cloasma gestacional. As mulheres com tendência para o desenvolvimento de cloasma devem evitar a exposição ao sol e à radiação ultravioleta durante a utilização de contraceptivos hormonais.

Precauções

Algumas patologias e/ou situações podem ser negativamente afetadas pela administração de combinações de estrogénio-progestagénio. É necessária uma vigilância médica especial em caso de:

epilepsia

esclerose múltipla

tétano

enxaqueca (ver também secção 4.3)

asma

insuficiência cardíaca ou renal

coreia menor

diabetes mellitus (ver também secção 4.3)

doenças hepáticas (ver também secção 4.3)

dislipoproteinemia (ver também secção 4.3)
doenças autoimunes (incluindo lúpus eritematoso sistémico)
obesidade
hipertensão (ver também secção 4.3)
endometriose
veias varicosas
flebite (ver também secção 4.3)
alterações da coagulação sanguínea (ver também secção 4.3)
mastopatia
mioma uterino
herpes gestacional
depressão
doença entérica inflamatória crónica (doença de Crohn, colite ulcerosa; ver também secção 4.8).

Exame/consulta médica

Antes da iniciação ou reinstituição de Libeli, deverão ser considerados os antecedentes médicos completos (incluindo antecedentes familiares) e deve excluir-se uma gravidez. A tensão arterial deverá ser medida e realizado um exame físico, orientado pelas contraindicações (ver secção 4.3) e advertências (ver secção 4.4).

É importante chamar a atenção da mulher para a informação sobre trombose venosa e arterial, incluindo o risco de Libeli comparativamente a outros CHCs, os sintomas de TEV e TEA, os fatores de risco conhecidos e o que fazer no caso de uma trombose suspeita.

A mulher deverá também ser instruída a ler cuidadosamente o folheto informativo e a seguir os conselhos apresentados. A frequência e a natureza dos exames deverão ser baseados em orientações de práticas estabelecidas e serem adaptados a cada mulher.

As mulheres deverão ser aconselhadas que os contraceptivos hormonais não protegem contra infeções pelo VIH (SIDA) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Diminuição da eficácia

A omissão da toma de um comprimido revestido por película (ver “Administração irregular dos comprimidos”), os vómitos ou os distúrbios intestinais incluindo diarreia, a administração prolongada em simultâneo de alguns medicamentos (ver secção 4.5) ou, muito raramente, os distúrbios metabólicos, podem ter influência na eficácia contraceptiva.

Impacto no controlo do ciclo

Hemorragias intracíclicas e spotting

Todos os contraceptivos hormonais podem causar hemorragias vaginais irregulares (hemorragia intracíclica/spotting), em particular durante os primeiros meses de administração. Por isso, a avaliação médica desta situação só deve ser realizada depois

de um período de adaptação de cerca de três ciclos. Se, durante o tratamento com Libeli, as hemorragias intracíclicas persistirem ou ocorrerem depois de ciclos anteriormente regulares, deve realizar-se um exame para exclusão da gravidez ou de um distúrbio orgânico. Uma vez excluídas essas hipóteses, Libeli pode continuar a ser tomado ou ser substituído por outro medicamento.

A hemorragia intracíclica pode ser um indicador da redução da eficácia contraceptiva (ver “Administração irregular dos comprimidos”, “Instruções em caso de vômitos e diarreia” e secção 4.5).

Ausência de hemorragia menstrual

Depois de 21 dias de administração, ocorre habitualmente a hemorragia de privação. Ocasionalmente, em particular nos primeiros meses de utilização, a menstruação pode não aparecer, mas este facto não é necessariamente indicativo de redução da eficácia contraceptiva. No caso de não ocorrer hemorragia após um ciclo durante o qual nenhum comprimido foi esquecido, não foi excedido o intervalo de 7 dias sem a administração dos comprimidos, não foram tomados em simultâneo outros medicamentos e não ocorreram vômitos ou diarreia, a concepção é improvável e a administração de Libeli pode continuar. Se Libeli não tiver sido tomado de acordo com as instruções no período anterior à primeira ausência de hemorragia menstrual ou a hemorragia menstrual não surgir em dois ciclos consecutivos, a possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de continuar a administração de Libeli.

Os produtos à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) não devem ser tomados em simultâneo com Libeli (ver secção 4.5).

Elevações da ALT

Durante ensaios clínicos com doentes tratadas para as 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, foram observadas ALT elevadas em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, tais como os CHCs (ver secções 4.3 e 4.5).

Excipiente

Este medicamento contém lactose (sob a forma de lactose mono-hidratada).

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nota: A informação relativa à prescrição de medicação concomitante deverá ser consultada para identificar potenciais interações.

Interações farmacodinâmicas

A utilização concomitante de medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, com ou sem ribavirina, ou glecaprevir/pibrentasvir pode aumentar o risco de elevações da ALT (ver secções 4.3 e 4.5). Como tal, as utilizadoras de Libeli devem mudar para um método de contraceção alternativo (por ex., contração apenas com progestagénio ou métodos não hormonais) antes do início da terapêutica com este regime farmacológico de associação. Libeli pode ser reiniciado duas semanas após a conclusão do tratamento com este regime farmacológico de associação.

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos sobre Libeli

Podem ocorrer interações com medicamentos que induzam as enzimas microssomais, o que pode resultar num aumento da depuração das hormonas sexuais, podendo conduzir a hemorragia intercorrente e/ou falha contracetiva.

O que fazer

Podem ser observada indução enzimática logo após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada dentro de algumas semanas. Após a interrupção da terapêutica com o medicamento, a indução enzimática pode manter-se durante cerca de 4 semanas.

Tratamento de curta duração

As mulheres sob tratamento com medicamentos indutores enzimáticos devem, temporariamente, utilizar um método de barreira ou outro método contracetivo adicionalmente ao COC. O método de barreira deve ser utilizado durante todo o período de terapêutica concomitante e durante 28 dias após a sua cessação.

Se a administração concomitante de outro medicamento ultrapassar os últimos comprimidos do blister do COC, o blister seguinte de COC deverá ser iniciado imediatamente após o anterior, sem o intervalo habitual sem comprimidos.

Tratamento de longa duração

Em mulheres sob tratamento de longa duração com substâncias ativas indutoras de enzimas hepáticas, recomenda-se a utilização de outro método contracetivo de confiança, não-hormonal.

Foram relatadas as seguintes interações na literatura.

Substâncias que aumentam a depuração dos COCs (eficácia reduzida de COCs por indução enzimática), p. ex.:

Barbitúricos, bosentano, carbamazepina, barbexaclona, fenitoína, primidona, modafinil, rifampicina, rifabutina e os medicamentos para o VIH ritonavir, nevirapina e efavirez, e possivelmente também felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topimarato e produtos contendo Hiperício (*Hypericum perforatum*).

Os seguintes medicamentos/substâncias ativas podem reduzir as concentrações séricas de etinilestradiol, aumentando a motilidade gastrointestinal ou afetando a absorção: Metoclopramida, carvão ativado.

Substâncias com efeitos variáveis sobre a depuração de COCs

Quando administrados concomitantemente com COCs, muitas associações de inibidores da protease do VIH e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, incluindo associações com inibidores do VHC, podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénios e progesteronas. O efeito final destas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos.

Assim, deve ser consultada a informação de prescrição referente de medicamentos para o VIH/VHC administrados concomitantemente para identificar potenciais interações e recomendações relacionadas. No caso de dúvida, deve ser utilizado um método de barreira adicional pela mulher que esteja sob terapêutica com inibidores da protease ou com inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos., ser clinicamente relevante em alguns casos.

Os seguintes medicamentos/substâncias ativas podem aumentar as concentrações séricas de etinilestradiol:

substâncias ativas que inibem a sulfatação de etinilestradiol na parede intestinal, por exemplo, ácido ascórbico ou paracetamol

atorvastatina (aumenta a AUC de etinilestradiol em 20%)

substâncias ativas que inibem as enzimas microssomais hepáticas, tais como, antimicóticos imidazólicos (por exemplo, fluconazol), indinavir ou troleandomicina.

Efeitos de Libeli noutros medicamentos

Os contraceptivos orais poderão afetar o metabolismo de certas substâncias ativas.

Consequentemente, as concentrações plasmáticas e nos tecidos podem tanto poderão aumentar como diminuir.

Por inibir as enzimas microssomais hepáticas e, por esse motivo, aumentar as concentrações séricas de substâncias ativas, tais como diazepam (e outras benzodiazepinas metabolizadas por hidroxilação), ciclosporina, teofilina e prednisolona

Por induzir a glucuronidação hepática e, por esse motivo, reduzir as concentrações séricas de lamotrigina, clofibrato, paracetamol, morfina e lorazepam, p. ex.

As necessidades de insulina ou de antidiabéticos orais podem alterar-se em consequência dos efeitos sobre os níveis de tolerância à glucose (ver secção 4.4).

O mesmo pode ser válido para os medicamentos tomados pouco tempo antes.

O resumo das características do medicamento prescrito deve ser consultado tendo em atenção as possíveis interações com Libeli.

Análises laboratoriais

A utilização de esteroides contraceptivos poderá influenciar os resultados de certos testes laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoideia, suprarrenal e renal, níveis plasmáticos de proteínas (de transporte), por ex., globulinas de ligação aos corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros do metabolismo dos hidratos de carbono e parâmetros de coagulação e fibrinólise. Geralmente, as alterações verificadas mantêm-se dentro dos valores laboratoriais normais.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Libeli não está indicado durante a gravidez. Antes de se iniciar a administração do medicamento, é necessário excluir uma gravidez. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com Libeli, o medicamento deve ser interrompido imediatamente. Os vastos estudos epidemiológicos não mostraram qualquer evidência clínica de efeitos teratogênicos ou fetotóxicos quando, acidentalmente, foram tomados estrogénios em combinação com outros progestagénios, durante a gravidez, em doses semelhantes às de Libeli. Apesar das experiências em animais terem mostrado evidência de toxicidade sobre a reprodução (ver secção 5.3), os dados clínicos de exposição ao acetato de cloromadinona de mais de 330 gravidezes humanas não revelaram quaisquer efeitos embriotóxicos.

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

Amamentação

O aleitamento pode ser influenciado pelos estrogénios, já que estes podem afetar a quantidade e a composição do leite materno. Pequenas quantidades de esteroides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos podem ser excretadas no leite materno e afetar o lactente. Por isso, Libeli não deve ser utilizado durante o aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os contraceptivos hormonais combinados não demonstraram afetar negativamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Efeitos indesejáveis

a) Os estudos clínicos realizados com Libeli demonstraram que os efeitos indesejáveis mais frequentes (>20%) consistiam em hemorragias intracíclicas, spotting, cefaleias e desconforto nos seios. As perdas irregulares de sangue usualmente diminuem com a continuação da administração de Libeli.

b) Foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis após a administração de Libeli num estudo clínico envolvendo 1629 mulheres.

Frequência das RAMs / Classes de Sistemas de Órgãos (MedDRA 17.1)	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Muito raros (< 1/10.000)	Desconforto (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações			Candidíase vaginal	Vulvovaginite		
Neoplasias			Fibroadenoma da			

benignas, malignas e não-especificadas (incl. quistos e polipos)			mama			
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade e ao fármaco (incluindo reações alérgicas na pele)			Exacerbação dos sintomas angioedema hereditário e adquirido
Doenças do metabolismo e da nutrição			Alterações dos lípidos do sangue incluindo hipertrigliceridemia	Aumento do apetite		
Perturbações do foro psiquiátrico		Humor depressivo, nervosismo, irritabilidade	Líbido diminuída			
Doenças do sistema nervoso		Tonturas, enxaqueca (e/ou agravamento)				
Afeções oculares		Perturbações visuais		Conjuntivite, intolerância a lentes de contacto		
Afeções do ouvido e do labirinto				Perda de audição súbita, zumbidos		
Vasculopatias				Hipertensão, hipotensão, colapso cardiovascular, veias varicosas, tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterial (TEA)*		
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos	Dor abdominal, distensão abdominal, diarreia			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Acne	Perturbações da pigmentação, cloasma,	Urticária, eczema, eritema,	Eritema nodoso	

			alopecia, pele seca, hiperidrose	prurido, agravamento da psoríase, hipertricose		
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Sensação de peso	Dor lombar, perturbações musculares			
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Corrimento vaginal, dismenorreia , amenorreia	Dor nos quadrantes inferiores do abdómen	Galactorreia	Hipertrofia mamária, menorragia, síndrome pré- menstrual		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga, edema, peso aumentado				
Exames complementares de diagnóstico		Pressão arterial aumentada				

* ver secção Descrição de reações adversas seleccionadas

Durante a experiência pós-comercialização foram também relatadas as seguintes reações adversas associadas às substâncias ativas etinilestradiol e acetato de cloromadinona: astenia e reações alérgicas incluindo angioedema.

Descrição de reações adversas seleccionadas

Também foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis com a administração de contraceptivos hormonais combinados, incluindo 0,03 mg de etinilestradiol e 2 mg de acetato de cloromadinona:

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.

Foi descrito um risco aumentado de problemas do canal biliar durante a administração prolongada de CHCs.

Após a utilização de contraceptivos hormonais, observaram-se raramente tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos. Em casos isolados, estes tumores conduziram a hemorragias intra-abdominais com perigo de vida (ver secção 4.4).

Agravamento de doença entérica inflamatória crónica (doença de Crohn, colite ulcerosa; ver também secção 4.4).

Relativamente a outros efeitos indesejáveis graves, tais como cancro do colo do útero ou da mama, ver secção 4.4.

Interações

Pode ocorrer hemorragia intercorrente e/ou falha contraceptiva resultante das interações de outros medicamentos (indutores enzimáticos) com contraceptivos orais (ver secção 4.5).

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 existe informação sobre os efeitos tóxicos graves da sobredosagem. Podem ocorrer os seguintes sintomas: náuseas, vômitos e, em particular em raparigas mais jovens, uma hemorragia vaginal ligeira. Não há antídoto; o tratamento deve ser sintomático. Em casos raros, pode ser necessário controlar o equilíbrio eletrolítico, a volémia e a função hepática.

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: G03AA15

Mecanismo de ação

Com a administração continuada de Libeli durante 21 dias, verifica-se a inibição da secreção hipofisária de FSH e LH e, conseqüentemente, a inibição da ovulação. O endométrio prolifera e sofre uma transformação secretória. A consistência do muco cervical também se altera, o que reduz a migração do esperma no colo do útero e altera a mobilidade dos espermatozoides.

A dose diária mais baixa de acetato de cloromadinona para completa inibição da ovulação é de 1,7 mg. A dose para completa transformação do endométrio é de 25 mg por ciclo.

O acetato de cloromadinona é um progestagénio antiandrogénico. O seu efeito baseia-se na capacidade para deslocar os androgénios dos respetivos recetores.

Eficácia clínica

Nos ensaios clínicos em que foi testada a administração de Libeli durante períodos de tempo até 2 anos em 1.655 mulheres, abrangendo mais de 22.000 ciclos menstruais, ocorreram 12 gravidezes. Em 7 dessas mulheres, ocorreram erros na administração ou doenças concomitantes causadoras de náuseas ou vómitos, ou a administração concomitante de medicamentos que reconhecidamente reduzem a eficácia contraceptiva dos contraceptivos hormonais, durante o período fértil.

Tipo de utilização	Número de gravidezes	Índice de Pearl	Intervalo de confiança a 95%
Utilização corrente	12	0,698	[0,389; 1,183]
Utilização perfeita	5	0,291	[0,115; 0,650]

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Acetato de cloromadinona (ACM)

Absorção

Após administração oral, o ACM é absorvido rápida e quase completamente. A biodisponibilidade sistémica do ACM é elevada, já que não sofre metabolismo de primeira passagem. Os picos de concentrações plasmáticas são atingidos após 1-2 horas.

Distribuição

A fração do ACM ligada às proteínas plasmáticas humanas, principalmente à albumina, excede os 95%. Todavia, o ACM não possui afinidade de ligação às SHBG ou CBG. No organismo, o acetato de cloromadinona acumula-se principalmente no tecido adiposo.

Biotransformação

Diversos processos de redução e oxidação e a conjugação com glucurónidos e sulfatos resultam numa variedade de metabolitos. Os principais metabolitos presentes no plasma humano são 3 α - e 3 β -hidroxi-acetato de cloromadinona, cujas semividas não diferem essencialmente da do ACM não metabolizado. Os metabolitos 3-hidroxi exibem atividade antiandrogénica semelhante à do ACM. Na urina, os metabolitos do acetato de cloromadinona aparecem sob a forma predominante de conjugados. Após clivagem enzimática, o principal metabolito é o 2 α -hidroxi ACM, além dos metabolitos 3-hidroxi e di-hidroxi.

Eliminação

O acetato de cloromadinona é eliminado do plasma com uma semivida média de cerca de 34 horas (após uma dose única) e 36-39 horas (após doses repetidas). Após administração oral, o ACM e os seus metabolitos são excretados por via renal e pelas fezes em quantidades iguais.

Etinilestradiol (EE)

Absorção

O EE é absorvido rápida e quase completamente após administração oral; os picos médios das concentrações plasmáticas são atingidos após 1,5 horas. Devido à conjugação pré-sistémica e ao metabolismo hepático de primeira passagem, a biodisponibilidade absoluta é apenas de cerca de 40%, com consideráveis variações inter individuais (20-65%).

Distribuição

As concentrações plasmáticas de EE referenciadas na literatura caracterizam-se por uma acentuada variabilidade. Cerca de 98% do EE encontra-se ligado às proteínas plasmáticas, quase exclusivamente à albumina.

Biotransformação

Tal como os estrogénios naturais, o EE é biotransformado por hidroxilação no anel aromático (mediada pelo citocromo P-450). O principal metabolito é o 2-hidroxi-EE, posteriormente metabolizado em metabolitos e conjugados. O EE sofre conjugação pré-sistémica na mucosa do intestino delgado e no fígado. Os glucurónidos encontram-se principalmente na urina, e os sulfatos principalmente na bÍlis e no plasma.

Eliminação

A semivida média de EE é de cerca de 12-14 horas. O EE é excretado por via renal e nas fezes, com uma razão de excreção de 2:3. O sulfato de EE excretado na bÍlis após hidrólise pelas bactÉrias intestinais sofre circulação entero-hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade aguda dos estrogénios é baixa. Atendendo às consideráveis diferenças entre as espécies animais e em relação aos seres humanos, os resultados das experiências em animais com estrogénios só possuem um limitado valor preditivo para a utilização humana. Em animais de laboratório, doses relativamente baixas de etinilestradiol, um estradiol sintético utilizado frequentemente em contraceptivos hormonais, tiveram efeitos embrioletais; observaram-se anomalias do trato urogenital e feminilização de fetos machos. Estes efeitos são específicos das espécies.

O acetato de cloromadinona exibiu efeitos embrioletais em coelhos, ratos e ratinhos. Adicionalmente, foi observada teratogenicidade em doses embriotóxicas em coelhos e nas doses mais baixas testadas em ratinhos (1mg/kg/dia). A relevância destes dados para a administração humana não é clara.

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade crónica, genotoxicidade e potencial carcinogénico, além dos descritos nas restantes secções do RCM.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

lactose mono-hidratada,
amido de milho,
povidona K 30,
estearato de magnésio,

Revestimento do comprimido
hipromelose 6 mPa s,
lactose mono-hidratada,
macrogol 6000,
propilenoglicol,
talco,
dióxido de titânio (E171),
óxido de ferro vermelho (E172).

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

Embalagem com blister de PVC/PVDC/Alumínio com 1x21 comprimidos.
Embalagem com blister de PVC/PVDC/Alumínio com 3x21 comprimidos.
Embalagem com blister de PVC/PVDC/Alumínio com 6x21 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest, Hungria

NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM 16-03-2022 INFARMED

N.º de registo: 5503685 - Embalagem com 1x 21 comprimidos, 2 mg + 0,03 mg, blister de PVC/PVDC/Alu

N.º de registo: 5503784 - Embalagem com 3x 21 comprimidos, 2 mg + 0,03 mg, blister de PVC/PVDC/Alu

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

Data da primeira autorização: 12 de julho de 2005

Data da última renovação: 14 de julho de 2009

DATA DA REVISÃO DO TEXTO

16/03/2022