

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

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

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película ativo contém 74,47 mg de lactose.

Cada comprimido placebo contém 76,50 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película ativo:

Branco, cilíndrico, comprimido revestido por película biconvexo com um diâmetro de aproximadamente 6 mm.

Comprimido revestido por película placebo:

Rosa, cilíndrico, comprimido revestido por película biconvexo com um diâmetro de aproximadamente 6 mm.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

- Contraceção oral.
- Tratamento do acne moderado após o insucesso de terapêuticas tópicas adequadas ou do tratamento com um antibiótico oral em mulheres que optam por utilizar um contraceptivo oral.

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

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

#### **Como tomar Amelye**

Embalagem blister de 28 comprimidos

- Os comprimidos têm de ser tomados todos os dias por volta da mesma hora, com a ajuda de um pouco de líquido, se necessário, pela ordem indicada no blister. Os

comprimidos devem ser tomados de forma contínua. Tem de ser tomado um comprimido por dia, durante 28 dias consecutivos. Cada embalagem subsequente deve ser iniciada no dia a seguir a ter tomado o último comprimido da embalagem anterior. A hemorragia de privação geralmente começa no 2.º ou no 3.º dia depois de se começar a tomar os comprimidos placebo (última linha do blister) e é possível que não tenha terminado antes de começar a tomar a embalagem seguinte.

A melhoria aparente do acne geralmente demora, pelo menos, três meses e foram notificadas melhorias adicionais após seis meses de tratamento. As mulheres devem ser avaliadas 3-6 meses após o início do tratamento e periodicamente daí em diante, para rever a necessidade de se continuar com o tratamento.

### *Como iniciar Amelye*

#### *- Sem utilização prévia de um contraceptivo hormonal (no mês anterior)*

A toma dos comprimidos deverá ser iniciada no 1º dia do ciclo menstrual normal da mulher (isto é, no primeiro dia da hemorragia menstrual). Se for tomado corretamente, a proteção contraceptiva é obtida a partir do primeiro dia de toma de comprimidos.

Se a toma do comprimido for iniciada entre o dia 2º e 5º dia do ciclo menstrual, um método contraceptivo não-hormonal adicional (método de barreira) deverá ser utilizado durante os primeiros 7 dias de toma de comprimidos.

#### *- Mudança de um contraceptivo hormonal combinado (contracetivo oral combinado (COC), anel vaginal ou sistema transdérmico)*

A mulher deve começar a tomar Amelye de preferência no dia após o último comprimido ativo (o último comprimido que contém as substâncias ativas) do seu COC anterior, mas no máximo no dia após o intervalo habitual sem comprimidos ou após o intervalo com comprimidos placebo do seu COC anterior.

No caso de ter sido utilizado um anel vaginal ou sistema transdérmico, a mulher deverá começar a utilizar Amelye preferencialmente no dia da remoção, mas no máximo quando a aplicação seguinte deveria ter sido aplicada.

#### *- Mudança de um contraceptivo só com progestagénio (mini-pílula, injeção, implante) ou de um dispositivo intrauterino (DIU) de libertação de progestagénio*

A mulher pode mudar de uma pílula apenas de progestagénio em qualquer dia (ao mudar de um implante ou DIU, no dia em que é removido, de um injetável na data em que deveria ser administrada a injeção seguinte), mas recomenda-se que em qualquer um destes casos sejam tomadas precauções contraceptivas adicionais nos primeiros 7 dias da toma do comprimido.

#### *- Após aborto no primeiro trimestre*

A mulher poderá começar imediatamente a toma de Amelye. Neste caso, não há necessidade de medidas contraceptivas adicionais.

#### *- Após o parto ou aborto no segundo trimestre*

Recomenda-se a toma de Amelye entre o 21º e o 28º dia após o parto ou aborto ocorrido no segundo trimestre de gravidez. Se iniciar a pílula mais tarde, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar um método adicional de barreira durante os primeiros 7 dias em que toma os comprimidos. No entanto, se já tiver ocorrido uma relação sexual, deverá excluir-se a hipótese de gravidez antes de iniciar a toma de COC ou então aguardar a sua primeira hemorragia menstrual.

Para mulheres a amamentar, ver secção 4.6.

### *O que fazer quando houver esquecimento de comprimidos*

Os comprimidos esquecidos a partir da última linha do blister são comprimidos placebo e, portanto, podem não ser considerados. No entanto, estes devem ser eliminados para evitar o prolongamento não intencional da fase de comprimidos placebo. O aconselhamento seguinte refere-se apenas ao esquecimento de comprimidos ativos (linhas 1-3 do blister).

Se o atraso for inferior a 12 horas não há redução de eficácia contraceptiva. A mulher deverá tomar o comprimido esquecido logo que se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos à mesma hora, e os restantes deverão ser tomados à hora habitual.

Se o atraso for superior a 12 horas poderá haver redução na eficácia contraceptiva. Neste caso devem considerar-se as duas regras básicas seguintes:

- 1 - A toma dos comprimidos não deve ser interrompida por um período superior a 7 dias.
- 2 - Para que haja um adequado bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-ovário é necessário que a toma dos comprimidos seja contínua durante pelo menos 7 dias.

Assim, deve ser dado o seguinte aconselhamento de prática diária:

#### - Esquecimento na 1.<sup>a</sup> semana

A mulher deve tomar o último comprimido que não foi tomado assim que se lembrar, mesmo que isto signifique ter de tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os comprimidos seguintes devem ser tomados à hora habitual. Além disso, devem ser tomadas precauções contraceptivas adicionais, como por exemplo, um preservativo, durante os 7 dias seguintes. Se tiver tido relações sexuais nos últimos 7 dias, a possibilidade de gravidez não pode ser excluída. Quanto maior for o número de comprimidos que não foram tomados e quanto mais próximos estiverem da fase dos comprimidos de placebo em relação à embalagem do blister anterior, maior é o risco de gravidez.

#### - Esquecimento na 2.<sup>a</sup> semana

O último comprimido esquecido deve ser tomado logo que a mulher se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os restantes comprimidos serão tomados à hora habitual. Se a toma dos comprimidos foi correta nos 7 dias anteriores ao esquecimento, não é necessário tomar outras medidas contraceptivas. No entanto, se foi esquecido mais do que 1 comprimido, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar precauções adicionais durante 7 dias.

#### - Esquecimento na 3.<sup>a</sup> semana

O risco de redução de eficácia contraceptiva é iminente devido à proximidade com o intervalo dos 7 dias em que não há toma de comprimidos. No entanto, este risco pode ainda ser prevenido, ajustando o esquema posológico. Assim não há necessidade de utilizar qualquer outro método contraceptivo se for seguida uma das duas alternativas abaixo indicadas, desde que todos os comprimidos tenham sido tomados corretamente durante os 7 dias que precederam o comprimido esquecido. Se não for este o caso, a mulher deverá seguir a primeira das duas alternativas e utilizar concomitantemente um outro método contraceptivo durante os 7 dias seguintes.

1. A mulher deve tomar o último comprimido esquecido assim que se lembrar, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os outros comprimidos serão tomados à hora habitual até que os comprimidos ativos terminem. Os 7 comprimidos da última linha devem ser eliminados (comprimidos placebo). O próximo blister deve ser iniciado de imediato. É pouco provável a ocorrência de uma hemorragia de privação até ao final da segunda embalagem, mas pode surgir microrragia ou hemorragia de disrupção nos dias de toma de comprimidos.
2. A mulher também poderá ser aconselhada a suspender a toma dos comprimidos ativos da embalagem atual. Neste caso, a mulher deve tomar os comprimidos da última linha (comprimidos placebo) durante até 7 dias, incluindo os dias em que se esqueceu de tomar os comprimidos, e posteriormente continuar com o próximo blister.

Se a mulher tiver esquecido comprimidos e posteriormente não ocorrer hemorragia de privação no primeiro intervalo de comprimidos placebo, deverá ser considerada a possibilidade de gravidez.

#### *Aconselhamento em caso de perturbações gastrointestinais*

No caso de perturbações gastrointestinais graves, a absorção poderá não ser completa, devendo-se tomar medidas contraceptivas adicionais. Se ocorrerem vômitos dentro de 3-4 horas após a toma do comprimido, deverá ser tomado um novo comprimido ativo (substituição) assim que possível. Se tiverem decorrido mais de 12 horas, é aplicável o aconselhamento relativo ao esquecimento de comprimidos descrito nesta secção. Se a mulher não quiser alterar o seu esquema posológico habitual, terá que tomar o(s) comprimido(s) adicional(ais) de outro blister.

#### *Como adiar uma hemorragia de privação*

Para atrasar a hemorragia menstrual, a mulher deve iniciar a toma de uma nova embalagem de Amelye sem tomar os comprimidos placebo da embalagem atual. O atraso pode ser prolongado por quanto tempo for desejado, até acabar os comprimidos ativos da segunda embalagem. Durante o período de toma da segunda embalagem, a mulher pode ter hemorragias de disrupção ou microrragia. A toma regular de Amelye é então retomada após o habitual intervalo de 7 dias de comprimidos placebo.

Para alterar o período menstrual para um dia da semana diferente do habitual com o esquema atual, a mulher pode ser aconselhada a diminuir o intervalo com comprimidos placebo quantos dias desejar. Quanto mais curto for o intervalo, maior é o risco de não ter uma hemorragia de privação, e irá apresentar hemorragia de disrupção e microrragia durante a embalagem subsequente (tal como quando se atrasa o período menstrual).

#### Modo de administração

Via oral

### **4.3 Contraindicações**

Os contraceptivos hormonais combinados (CHC) não deverão ser utilizados nas seguintes situações. Se algumas destas situações surgir pela primeira vez durante a toma de um CHC, este deverá ser imediatamente interrompido.

- 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
- Pancreatite ou antecedentes se associados a hipertrigliceridemia grave.
- Presença ou história de doença hepática grave se os valores da função hepática não tiverem normalizado.
- Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos).
- Conhecimento ou suspeita de malignidades influenciadas por esteroides sexuais (por ex. de órgãos genitais ou da mama).
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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

##### Patologias circulatórias

## Risco de tromboembolismo venoso (TEV)

A utilização de qualquer contraceptivo hormonal combinado aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TEV) comparativamente com a não-utilização. Os medicamentos que contêm levonorgestrel, norgestimato ou noretisterona estão associados ao menor risco de TEV. Outros medicamentos tais como Amelye podem ter até 1,6 vezes este nível de risco. 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 Amelye, 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 num ano.

Estima-se que em cada 10.000 mulheres que utilizam um CHC de baixa dosagem que contenha levonorgestrel, cerca de 6 desenvolverão um TEV num ano<sup>1</sup>.

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

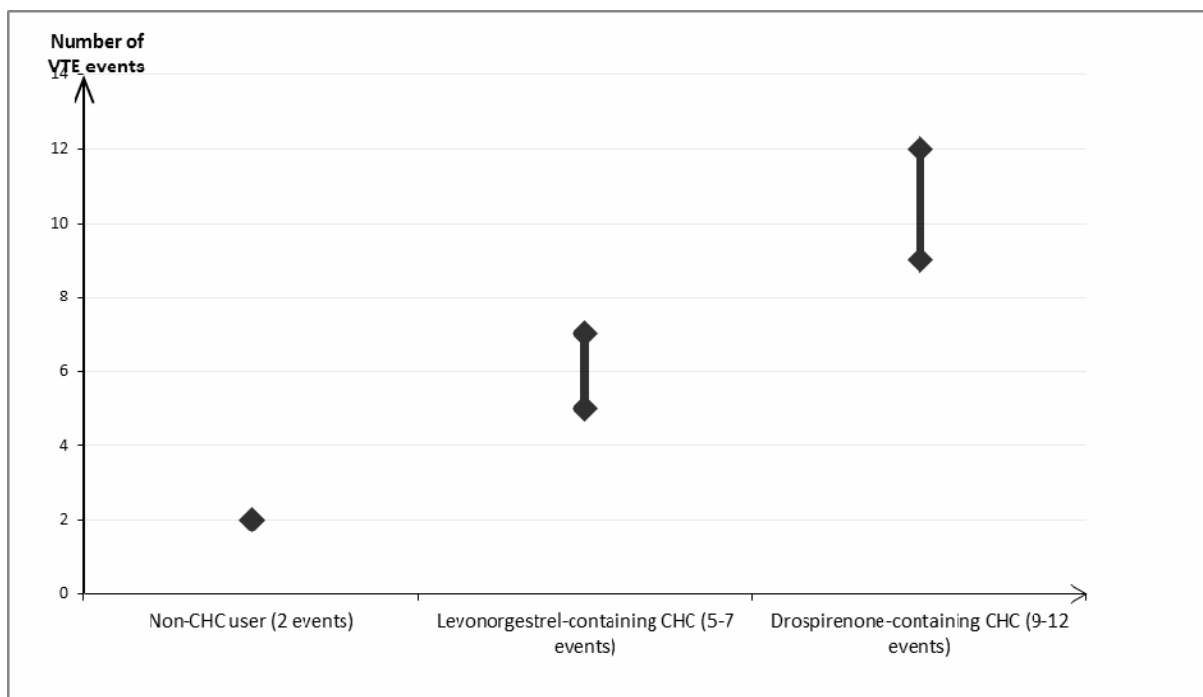
Estima-se que<sup>2</sup> em cada 10.000 mulheres que utilizam um CHC que contenha dienogest e etinilestradiol, entre 8 a 11 mulheres desenvolverão um coágulo sanguíneo em um ano.

<sup>2</sup> Dados de uma meta-análise estimam que o risco de TEV em utilizadoras de Amelye é ligeiramente maior em comparação com utilizadoras de COCs contendo levonorgestrel (Razão de Risco de 1,57 com o risco variando de 1,07 a 2,30)

O número de TEVs por ano 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.

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



Em casos extremamente raros, foi notificada trombose ocorrida em utilizadoras de CHC noutros vasos sanguíneos, p. ex., veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais ou da retina.

### Fatores de risco para TEV

O risco de complicações tromboembólicas venosas em utilizadoras de CHC poderá aumentar substancialmente numa mulher com fatores de risco adicionais, particularmente se existirem múltiplos fatores de risco (ver tabela).

Amelye 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**

Fator de risco	Comentário
Obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m <sup>2</sup> )	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante considerar se outros fatores de risco também presentes.
Imobilização prolongada, grande cirurgia, qualquer cirurgia às pernas ou à pélvis, neurocirurgia ou 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 Amelye não tiver sido descontinuado antecipadamente.
Nota: a imobilização temporária, incluindo viagens aéreas > 4 horas, também pode ser um fator de risco de TEV,	



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

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

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

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

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

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

- inchaço 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, inchaço 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). Amelye 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 <sup>2</sup> )	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante em mulheres com fatores de risco adicionais
Antecedentes familiares positivos (tromboembolismo arterial num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, p. ex., antes dos 50).	Caso se suspeite de predisposição hereditária, 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	<i>Diabetes mellitus</i> , 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 isquêmico transitório (AIT).

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

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

### Tumores

Alguns estudos epidemiológicos sugeriram que o uso a longo prazo de contraceptivos hormonais em mulheres infetadas pelo vírus do papiloma humano (HPV) é um factor de risco para o desenvolvimento de cancro do colo do útero. No entanto, ainda não é claro até que ponto este resultado é influenciado por outros factores (por exemplo, diferenças no número de parceiros sexuais ou na utilização de métodos mecânicos de contraceção).

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos mostrou que existe um ligeiro risco relativo aumentado (RR = 1,24) de ter cancro da mama diagnosticado em mulheres que estejam atualmente a utilizar contraceptivos orais combinados (COCs). O risco adicional desaparece gradualmente 10 anos após a suspensão da utilização de COC. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o número de diagnósticos adicionais de cancro da mama nas utilizadoras atuais e recentes de COC é pequeno comparativamente ao risco global de cancro da mama. Estes estudos não mostram uma relação causal. O padrão de risco aumentado observado pode ser devido a um diagnóstico mais precoce de cancro da mama em utilizadoras de COC, aos efeitos biológicos dos COCs ou a uma combinação de ambos. Os cancros da mama diagnosticados em utilizadoras de COCs tendem a ser menos avançados clinicamente do que os cancros diagnosticados nas não utilizadoras.

Em casos raros, foram relatados tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos em utilizadoras de COCs. Em casos isolados, estes tumores têm ocasionado hemorragias intra-abdominais que podem ser fatais. Deverá ser considerada a hipótese de um tumor no fígado no diagnóstico diferencial quando ocorre dor abdominal superior intensa, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres que tomem COCs.

### Outras situações

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar, poderão apresentar um risco aumentado de pancreatite quando utilizam COCs.

Embora tenham sido relatados ligeiros aumentos na tensão arterial em muitas mulheres que tomam COCs, os aumentos clinicamente relevantes são raros. No entanto, se uma hipertensão clinicamente significativa sustentada se desenvolver durante a utilização de um COC, então é prudente que o médico suspenda o COC e trate a hipertensão. Quando considerado apropriado, a utilização de COC poderá ser retomada se valores normais de tensão puderem

ser alcançados com terapêutica anti-hipertensora. Se, durante a utilização de um COC em hipertensão pré-existente, valores de tensão arterial constantemente elevados ou um aumento significativo na tensão arterial não responderem adequadamente a tratamento anti-hipertensor, o COC deve ser suspenso.

Foi observada a ocorrência ou agravamento das seguintes situações durante a utilização de COC ou durante a gravidez, mas a evidência de uma associação com a utilização de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados com colestase; litíase biliar; porfíria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítica urêmica; coreia de Sydenham, herpes gestacional; otosclerose com perda de audição.

Os estrogénios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário ou adquirido.

As perturbações agudas ou crónicas da função hepática poderão requerer a descontinuação da utilização de COC até que os marcadores da função hepática voltem ao normal. A recorrência de icterícia colestática e/ou prurido relacionado com colestase que ocorreram previamente durante uma gravidez ou durante a utilização prévia de esteroides sexuais requer a descontinuação de COCs.

Embora os COCs possam ter algum efeito sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glucose, não existe evidência para a necessidade de alterar o regime terapêutico em diabéticas que utilizem COCs de baixa dosagem (contendo <0,05 mg de etinilestradiol). No entanto, as mulheres diabéticas deverão ser cuidadosamente observadas, particularmente na fase inicial da utilização de COC.

O agravamento de depressão endógena, de epilepsia, de doença de Crohn e de colite ulcerosa tem sido relatado durante a utilização de 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.

Raramente poderá ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com antecedentes de cloasma gravídico. Mulheres com tendência para cloasma deverão evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta durante a utilização de COCs.

### Exame/consulta médica

Antes da iniciação ou reinstituição de Amelye, 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 Amelye 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 também deverá ser aconselhada a ler cuidadosamente o folheto informativo e a seguir os conselhos apresentados. A frequência e a natureza dos exames deverão ser baseadas em orientações de práticas estabelecidas e adaptadas a cada mulher.

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

#### *Eficácia reduzida*

A eficácia dos COCs poderá ser reduzida no caso, por ex., de comprimidos esquecidos (secção 4.2), perturbações gastrointestinais (ver secção 4.2) ou medicação concomitante (ver secção 4.5).

#### *Redução do controlo do ciclo*

Com todos os COCs, poderá ocorrer hemorragia irregular (microrragia ou hemorragia de disrupção), especialmente durante os primeiros meses de utilização. Portanto, a avaliação de qualquer hemorragia irregular só é significativa após um período de adaptação de cerca de três ciclos.

Se as irregularidades menstruais persistirem ou ocorrerem após ciclos anteriores regulares, então deverão ser consideradas causas não hormonais e são indicadas medidas de diagnóstico adequadas de forma a excluir neoplasia maligna ou gravidez. Estas poderão incluir curetagem.

Em algumas mulheres, a hemorragia de privação pode não ocorrer durante o intervalo dos comprimidos placebo. Se o contraceptivo oral combinado (COC) tiver sido tomado de acordo com as instruções descritas no ponto 4.2, a probabilidade de gravidez é muito reduzida. Se, contudo, o COC não tiver sido tomado de acordo com as referidas instruções antes da primeira hemorragia de privação omissa ou no caso de não aparecerem duas hemorragias de privação, deve excluir-se a possibilidade de gravidez antes de se continuar a tomar o COC.

Amelye contém lactose. 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.*

#### - Influência de outros medicamentos sobre Amelye

Podem ocorrer interações com fármacos que induzem as enzimas microsossomais, o que pode resultar num aumento da depuração das hormonas sexuais e que pode conduzir a hemorragias de disrupção e/ ou falha contraceptiva.

#### *Gestão*

A indução enzimática pode ser observada após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente obtida após algumas semanas. Após cessação da terapêutica farmacológica, a indução enzimática pode ser mantida durante cerca de 4 semanas.

#### *Tratamento a curto prazo*

As mulheres que estão sob tratamento com fármacos indutores enzimáticos devem utilizar temporariamente um método de barreira ou outro método de contraceção adicional ao COC. O método de barreira deve ser usado durante o tempo em que ocorre administração

concomitante e até 28 dias após a sua descontinuação. Se a toma concomitante de outro medicamento se prolongar para além do número de comprimidos ativos na embalagem do COC, a toma dos comprimidos placebo deve ser eliminada, iniciando imediatamente a toma da embalagem do COC seguinte.

#### *Tratamento a longo prazo*

Nas mulheres sob tratamento crónico com substâncias ativas indutoras de enzimas hepáticas é recomendado outro método de contraceção efetivo não hormonal.

*Substâncias que aumentam a depuração dos COCs (eficácia diminuída dos COCs pela indução enzimática), por exemplo:*

Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina e possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo a erva de São João (*Hypericum perforatum*).

*Substâncias com efeitos variáveis na depuração dos COCs, por exemplo:*

Quando coadministrada com COCs, muitas combinações de inibidores da protease VIH/ VHC e inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogénio ou progesterona. O efeito destas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos.

Portanto, a informação de prescrição de medicação VIH/VHC concomitante deve ser consultada para identificar potenciais interações e recomendações relacionadas. Em caso de qualquer dúvida, deve ser usado um método de contraceção de barreira adicional por mulheres que estejam sob terapêutica com inibidores da protease ou inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa.

*Substâncias que diminuem a depuração dos COCs (inibidores enzimáticos)*

A relevância clínica de potenciais interações com inibidores enzimáticos permanece desconhecida.

A administração concomitante de fortes inibidores do CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de estrogénio, progesterona ou de ambos.

Doses de 60 a 120 mg/dia de etoricoxib mostraram aumentar as concentrações plasmáticas de etinilestradiol 1,4 a 1,6 vezes, respetivamente, quando administrado concomitantemente com um contracetivo hormonal combinado que contém 0,035 mg de etinilestradiol.

#### Efeitos de Amelye sobre outros medicamentos

Os COCs podem afetar o metabolismo de certas substâncias ativas. Consequentemente, as concentrações plasmáticas e nos tecidos tanto poderão aumentar (por ex., ciclosporina) como diminuir (por ex., lamotrigina).

No entanto, com base nos dados *in vitro*, é improvável a inibição de enzimas CYP por dienogest na dose terapêutica.

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

### 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 Amelye devem mudar para um método de contraceção alternativo (por exemplo, contraceção apenas com progestagénio ou métodos não hormonais) antes do início da terapêutica com estes regimes farmacológicos de associação. Amelye pode ser reiniciado 2 semanas após a conclusão do tratamento com estes regimes farmacológicos de associação.

### Outras formas de interação

#### *Análises laboratoriais*

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

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Amelye não está indicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Se ocorrer uma gravidez durante a utilização de Amelye, o medicamento deverá ser imediatamente suspenso. Estudos epidemiológicos extensos não revelaram nem um risco aumentado de defeitos em recém-nascidos, cujas mães utilizaram COCs antes da gravidez, nem um efeito teratogénico quando os COCs foram tomados inadvertidamente durante a gravidez.

Estudos em animais evidenciaram efeitos adversos durante a gravidez e amamentação (ver secção 5.3). Com base nestes dados em animais, não pode ser excluído um efeito adverso devido à atividade hormonal das substâncias ativas. Porém, a experiência geral com COCs durante a gravidez não estabeleceu evidência para um efeito adverso real em humanos.

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

### Amamentação

A amamentação poderá ser influenciada pelos COCs, uma vez que estes poderão reduzir a quantidade de leite produzido e alterar a sua composição. Quantidades reduzidas dos esteroides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos poderão ser eliminados no leite durante a utilização de COC. Estas quantidades poderão afetar a criança. Como tal, Amelye não deverá ser utilizado até ao desmame completo da criança.

### Fertilidade

É esperado que a fertilidade volte ao normal imediatamente após o tratamento ser interrompido.

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

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

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Para advertências especiais relacionadas com efeitos adversos graves em utilizadoras de COC, ver secção 4.4.

As frequências de eventos adversos com dienogest + etinilestradiol em ensaios clínicos (n = 4.942) estão agrupadas na tabela seguinte.

A frequência dos possíveis efeitos adversos é baseada nas seguintes categorias:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

Frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

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

Raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Muito raros ( $< 1/10.000$ )

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

Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

É listado o termo MedDRA (versão 12.0) mais apropriado para descrever um certo efeito adverso. Sinónimos ou situações relacionadas não são listadas, mas deverão ser igualmente consideradas.

<i>Classes de sistemas de órgãos</i>	<i>de de</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Pouco frequentes</i>	<i>Raros</i>	<i>Desconhecido</i>
<i>Infeções e infestações</i>	<i>e</i>		Vaginite/vulvovaginite, candidíase vaginal ou outras infeções vulvovaginais fúngicas	Salpingo-ooforite, infeção do trato urinário, cistite, mastite, cervicite, infeção fúngica, candidíase, herpes oral, gripe, bronquite, sinusite, infeções das vias respiratórias superiores, infeção viral	
<i>Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e</i>	<i>e</i>			Leiomioma uterino, Lipoma de mama	



<i>polipos)</i>				
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>			Anemia	
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			Hipersensibilidade	Exacerbação dos sintomas de angioedema hereditário e adquirido
<i>Doenças endócrinas</i>			Virilismo	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>		Apetite aumentado	Anorexia	
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>		Humor deprimido	Depressão, perturbação mental, insónia, perturbação do sono, agressão	Humor alterado, libido diminuída, libido aumentada
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Dor de cabeça	Enxaqueca, tonturas	Acidente vascular cerebral isquémico, perturbação vascular cerebral, distonia	
<i>Afeções oculares</i>			Olho seco, irritação ocular, oscilopsia, disfunção visual	Intolerância às lentes de contacto
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>			Perda súbita de audição, zumbido, vertigem, audição debilitada	
<i>Cardiopatias</i>			Perturbação cardiovascular, taquicardia <sup>1</sup>	
<i>Vasculopatias</i>		Hipertensão, hipotensão	Tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterial (TEA), embolia pulmonar, tromboflebite, hipertensão diastólica, desregulação circulatória ortostática, afrontamento, veias varicosas, perturbação venosa, dor na veia	
<i>Doenças respiratórias,</i>			Asma, hiperventilação	

<i>torácicas e do mediastino</i>				
<i>Doenças gastrointestinais</i>		Dor abdominal <sup>2</sup> , náuseas, vômitos, diarreia	Gastrite, enterite, dispepsia	
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Acne, alopecia, erupção cutânea <sup>3</sup> , prurido <sup>4</sup>	Dermatite alérgica, dermatite atópica/neurodermatite, eczema, psoríase, hiperidrose, cloasma, afeção na pigmentação/hiperpigmentação, seborreia, caspa, hirsutismo, afeção cutânea, reação cutânea, pele casca de laranja, nevos aranha	Urticária, eritema nodoso, eritema multiforme
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>			Dor de costas, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor nas extremidades	
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	Dor mamária <sup>5</sup>	Hemorragia de privação anormal <sup>6</sup> , hemorragia intermenstrual <sup>7</sup> , aumento mamário <sup>8</sup> , edema mamário, dismenorreia, corrimento genital/vaginal, quisto ovárico, dor pélvica	Displasia cervical, quisto em anexos uterinos, dor em anexos uterinos, quisto mamário, doença fibrocística da mama, dispareunia, galactorreia, perturbação menstrual	Corrimento mamário
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>		Fadiga <sup>9</sup>	Dor de peito, edema periférico, enfermidade semelhante a gripe, inflamação, pirexia, irritabilidade	Retenção de fluidos
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Alterações de peso <sup>10</sup>	Triglicéridos sanguíneos aumentados, hipercolesterolemia	
<i>Afeções congênitas, familiares e genéticas</i>			Manifestação de mama acessória assintomática	

<sup>1</sup> incluindo frequência cardíaca aumentada

<sup>2</sup> incluindo dor abdominal superior e inferior, desconforto abdominal, flatulência

<sup>3</sup> incluindo erupção cutânea macular

<sup>4</sup> incluindo prurido generalizado

<sup>5</sup> incluindo desconforto mamário e tensão mamária

<sup>6</sup> incluindo menorragia, hipomenorreia, oligomenorreia e amenorreia

<sup>7</sup> consistindo em hemorragia vaginal e metrorragia

<sup>8</sup> incluindo inchaço/inchaço mamário

<sup>9</sup> incluindo astenia e mal-estar

<sup>10</sup> incluindo peso aumentado, peso diminuído e flutuações de peso

Foram notificados os seguintes acontecimentos adversos graves em mulheres utilizadoras de COCs, os quais são discutidos na secção 4.4:

- Perturbações tromboembólicas venosas;
- Perturbações tromboembólicas arteriais;
- Acidentes vasculares cerebrais;
- Hipertensão;
- Hipertrigliceridemia;
- Alterações na tolerância à glucose ou efeito sobre a resistência periférica à insulina;
- Tumores hepáticos (benignos e malignos);
- Disfunção hepática;
- Cloasma;
- Os estrogénios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário ou adquirido;
- Ocorrência ou agravamento de situações para as quais uma associação com a utilização de COC não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado com colestase; formação de cálculos biliares; porfíria; lúpus eritematoso sistémico; síndrome hemolítica urémica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; otosclerose com perda de audição, doença de Crohn, colite ulcerosa, cancro do colo do útero.

A frequência de diagnóstico de cancro da mama está ligeiramente aumentada entre as utilizadoras de COC. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o número em excesso é baixo em relação ao risco total de cancro da mama. A relação causal com a utilização de COC é desconhecida. Para mais informação, ver secções 4.3 e 4.4.

#### Descrição de reações adversas seleccionadas

Em mulheres a utilizar CHCs foi observado um risco aumentado de acontecimentos trombóticos e tromboembólicos arteriais e venosos, incluindo enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, acidentes isquémicos transitórios, trombose venosa e embolia pulmonar, os quais são discutidos mais detalhadamente na secção 4.4.

#### 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 ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo:

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**

A toxicidade oral aguda do etinilestradiol e do dienogest é muito baixa. Os sintomas que poderão ocorrer neste tipo de caso são náuseas e vômitos e, em raparigas jovens, uma ligeira hemorragia vaginal. Normalmente, não é necessário um tratamento específico. Deverá ser administrada uma terapêutica de suporte, se necessário.

### **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: G03FA15 e G03AA16

Em ensaios clínicos realizados com dienogest + etinilestradiol, o seguinte índice de Pearl foi calculado:

Índice de Pearl desajustado: 0,454 (limite de confiança 95% superior: 0,701)

Índice de Pearl ajustado: 0,182 (limite de confiança 95% superior: 0,358).

Amelye é um contraceptivo oral combinado com etinilestradiol e com o progestagénio dienogest.

O efeito contraceptivo de Amelye é baseado na interação de vários fatores, dos quais os mais importantes são a inibição da ovulação e alterações no muco cervical.

Dienogest é um derivado da nortestosterona, com uma afinidade *in vitro* para o recetor de progesterona 10-30 vezes menor, comparativamente a outros progestagénios sintéticos. Dados *in vivo* em animais demonstraram uma forte atividade progestagénica e antiandrogénica. Dienogest não apresenta atividade androgénica, mineralocorticoide ou glucocorticoide significativa *in vivo*.

Determinou-se que a dose de dienogest isolado para inibir a ovulação é de 1 mg/dia.

Com a utilização de COCs de elevada dosagem (0,05 mg de etinilestradiol), o risco de cancro do endométrio e do ovário é reduzido. Permanece por confirmar se esta situação também se aplica a COCs de baixa dosagem.

#### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

*Etinilestradiol*

Absorção

O etinilestradiol administrado por via oral é rapidamente e completamente absorvido. As concentrações séricas máximas de cerca de 67 pg/ml são atingidas dentro de 1,5 a 4 horas. Durante a absorção e a primeira passagem pelo fígado, o etinilestradiol é metabolizado extensivamente resultando numa biodisponibilidade média oral de cerca de 44%. A ingestão concomitante de alimentos não tem efeito clinicamente relevante sobre a taxa e extensão da absorção do etinilestradiol.

#### Distribuição

O etinilestradiol está ligado extensivamente, mas não especificamente, à albumina sérica (aproximadamente 98%), e induz um aumento nas concentrações séricas de GLHS. Foi determinado um volume aparente de distribuição de cerca de 2,8-8,6 l/kg. O etinilestradiol passa em pequenas quantidades para o leite materno.

#### Biotransformação

O etinilestradiol é sujeito a conjugação pré-sistêmica tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado. O etinilestradiol é metabolizado primariamente por hidroxilação aromática, mas é formada uma extensa variedade de metabolitos metilados e hidroxilados, estando estes presentes como metabolitos livres e como conjugados com glucoronidos e sulfato. A taxa de depuração foi determinada em cerca de 2,3-7 ml/min/kg.

#### Eliminação

Os níveis séricos de etinilestradiol diminuem em duas fases caracterizadas por semividas de cerca de 1 hora e de 10-20 horas, respetivamente. A substância não alterada não é eliminada, os metabolitos de etinilestradiol são eliminados numa razão urinária para biliar de 4:6. A semivida de eliminação de metabolito é de cerca de 1 dia.

#### Situações de Estado Estacionário

Situações de estado estacionário são atingidas durante a segunda metade de um ciclo de tratamento quando os níveis séricos de substância são cerca de duas vezes mais elevados quando comparados com dose única.

#### *Dienogest*

#### Absorção

O dienogest quando administrado oralmente é rápida e quase completamente absorvido. As concentrações máximas de 51 ng/ml são atingidas cerca das 2,5 horas após administração única de Amelye. Foi demonstrada uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 96%, quando associado ao etinilestradiol.

A ingestão concomitante de alimentos não tem efeito clinicamente relevante sobre a taxa e extensão da absorção do dienogest.

#### Distribuição

O dienogest está ligado à albumina sérica e não se liga à globulina de ligação à hormona sexual (GLHS) ou à globulina de ligação a corticoide (GLC). Cerca de 10% do total das concentrações séricas de substância ativa estão presentes como esteroide livre, e 90% não estão especificamente ligadas à albumina. O volume aparente de distribuição de dienogest está compreendido entre 37 e 45 l.

#### Biotransformação

O dienogest é metabolizado principalmente pelo CYP3A4, por hidroxilação e conjugação, com ampla formação de metabolitos inativos endocrinologicamente. Estes metabolitos são

rapidamente depurados do plasma, e dienogest não alterado continua a ser a fracção dominante no plasma humano. A depuração total (Cl/F) é de 3,6 l/h após dose única.

### Eliminação

Os níveis séricos de dienogest diminuem com uma semivida de cerca de 9 horas. Apenas quantidades insignificantes de dienogest são eliminadas por via renal sob a forma não alterada. Após uma dose oral de 0,1 mg/kg de peso corporal, a razão da eliminação por via urinária e pelas fezes é de 3:2. Cerca de 86% da dose administrada é eliminada em 6 dias, sendo a maior parte, 42%, eliminada principalmente com a urina nas primeiras 24 horas.

### Situações de Estado Estacionário

A farmacocinética de dienogest não é influenciada pelos níveis de GLHS. Após ingestão diária, os níveis séricos de fármaco aumentam cerca de 1,5 vezes, atingindo situações de estado estacionário após cerca de 4 administrações diárias.

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

Os estudos pré-clínicos com etinilestradiol e dienogest revelaram os efeitos estrogénicos e progestagénicos esperados.

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva. Porém, há que ter em conta que os esteroides sexuais podem promover o crescimento de certos tumores e tecidos hormonodependentes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

*Núcleo do comprimido (comprimido ativo e placebo):*

Povidona K30  
Amido de milho pré-gelificado  
Lactose mono-hidratada  
Estearato de magnésio

*Revestimento (comprimido ativo):*

Polietilenoglicol/ macrogol 3350  
Dióxido de titânio (E 171)  
Álcool polivinílico  
Talco

*Revestimento (comprimido placebo):*

Polietilenoglicol/ macrogol 3350  
Dióxido de titânio (E 171)  
Álcool polivinílico  
Talco  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (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.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

Amelye está acondicionado em blisters de PVC/alumínio e está disponível em embalagem-calendário.

Apresentações de:

28 comprimidos revestidos por película (blister de 28 comprimidos)

84 comprimidos revestidos por película (3 blisters de 28 comprimidos)

168 comprimidos revestidos por película (6 blisters de 28 comprimidos)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratoires Bailleul S.A.

14-16, Avenue Pasteur,

L-2310 Luxemburgo

Luxemburgo

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

Registo n.º 5719638 no INFARMED, I.P. – 28 comprimidos, 2 mg + 0,03 mg

Registo n.º 5719646 no INFARMED, I.P. – 84 comprimidos, 2 mg + 0,03 mg

Registo n.º 5719653 no INFARMED, I.P. – 168 comprimidos, 2 mg + 0,03 mg

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

16 de Janeiro de 2018

4 de Março de 2022

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

17 Junho 2024