

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Miranova 0,02 mg + 0,1 mg comprimidos revestidos

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

Cada comprimido revestido contém 0,02 mg de etinilestradiol e 0,1 mg de levonorgestrel.

Excipientes com efeito conhecido:

Lactose mono-hidratada - 35,19 mg

Sacarose - 19,374 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

Contraceção oral.

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

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

Modo de administração

Via oral

Posologia

Como tomar Miranova

Os contraceptivos orais combinados, quando tomados corretamente, apresentam uma razão de falência de aproximadamente 1% por ano. A razão de falência pode aumentar quando os comprimidos são esquecidos ou tomados incorretamente.

Os comprimidos devem ser tomados todos os dias à mesma hora, se necessário com um pouco de líquido, pela ordem indicada no blister. Diariamente deve tomar-se um comprimido durante 21 dias consecutivos. O blister seguinte deverá ser iniciado após um intervalo de 7 dias sem toma de comprimidos, durante o qual ocorre habitualmente uma hemorragia de privação normalmente 2 a 3 dias após o último comprimido e poderá não terminar antes do início do novo blister.

Como iniciar Miranova

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

A toma dos comprimidos deverá iniciar-se no 1º dia do ciclo menstrual da mulher (isto é, no primeiro dia da hemorragia menstrual). É possível iniciar nos dias 2-5, mas durante o primeiro ciclo recomenda-se a utilização de um método contraceptivo de barreira adicional para nos primeiros 7 dias de toma de comprimidos.

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

A mulher deverá começar a tomar Miranova preferencialmente no dia seguinte à toma do 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 Miranova preferencialmente no dia da remoção do último anel ou sistema transdérmico de uma embalagem de ciclo, 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 sistema intrauterino com progestagénio (SIU)

A mulher pode mudar em qualquer dia de uma mini-pílula (ou no dia da remoção de um implante ou SIU, ou, ainda, no caso dum injetável, quando deveria ser administrada a próxima injeção), mas recomenda-se em todos estes casos a utilização de um método contraceptivo de barreira adicional durante os primeiros 7 dias de toma de comprimidos.

- A seguir a um aborto ocorrido no primeiro trimestre

A mulher pode começar imediatamente a toma de Miranova. Se assim for, não necessita de medidas contraceptivas adicionais.

- A seguir ao parto ou a um aborto ocorrido no segundo-terceiro trimestre

Para mulheres a amamentar, ver secção 4.6.

As mulheres deverão ser aconselhadas a iniciar a toma entre o 21º e o 28º dia após o parto ou um aborto ocorrido no segundo trimestre de gravidez. Quando iniciado mais tarde, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar um método adicional de barreira durante os primeiros 7 dias de toma de comprimidos. No entanto, se já tiver ocorrido uma relação sexual, deverá excluir-se a hipótese de gravidez antes de iniciar a utilização de COC ou então a mulher deverá esperar pelo seu primeiro período menstrual.

O que fazer quando houver esquecimento dos comprimidos

Se o atraso na toma de qualquer comprimido for inferior a 12 horas, não há redução da proteção contraceptiva. A mulher deverá tomar o comprimido logo que se lembre e deverão ser tomados os restantes comprimidos à hora habitual.

Se o atraso na toma de qualquer comprimido for superior a 12 horas, a proteção contraceptiva poderá estar reduzida. Duas regras básicas deverão ser respeitadas quanto ao esquecimento dos comprimidos:

1. a toma dos comprimidos não deverá ser descontinuada por um período superior a 7 dias
2. para que haja um bloqueio adequado do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, é necessário que a toma dos comprimidos seja contínua durante 7 dias.

Assim, podem fazer-se as seguintes recomendações na prática diária:

- 1ª semana

A utilizadora deverá tomar o último comprimido esquecido logo que se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os restantes comprimidos serão tomados à hora habitual. Adicionalmente, deverá ser utilizado um método de barreira como, por exemplo, o preservativo durante os 7 dias seguintes. Se tiver ocorrido uma relação sexual nos 7 dias anteriores, deverá considerar-se a possibilidade de uma gravidez. Quanto maior for o n.º de comprimidos esquecidos e quanto mais próximo se estiver do intervalo normal sem toma de comprimidos, maior é o risco de uma gravidez.

- 2ª semana

A utilizadora deverá tomar o último comprimido esquecido logo que 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 haverá necessidade de precauções contraceptivas adicionais. No entanto, se não for esse o caso, ou se ela se esqueceu de mais do que 1 comprimido, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar precauções adicionais durante 7 dias.

- 3ª 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, um ajustamento do esquema posológico pode prevenir a diminuição da proteção contraceptiva. Cumprindo uma das duas seguintes opções, não há necessidade de utilizar precauções contraceptivas adicionais se houve uma toma correta nos últimos 7 dias antes do esquecimento. Se não for esse o caso, a mulher deverá ser aconselhada a seguir a primeira destas duas opções e utilizar também precauções suplementares nos próximos 7 dias.

1. A utilizadora deverá tomar o último comprimido esquecido logo que se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os restantes comprimidos serão tomados à hora habitual. A embalagem seguinte deverá ser iniciada logo que a atual termine, isto é, sem intervalo entre as duas. É pouco provável que a mulher tenha uma hemorragia de privação até ao fim da segunda embalagem, mas poderá surgir microrragia ou hemorragia de disrupção nos dias de toma dos comprimidos.

2. A mulher poderá também ser aconselhada a descontinuar a toma dos comprimidos da embalagem atual. Ela deverá então fazer um intervalo sem toma de comprimidos até 7 dias, incluindo os dias de esquecimento dos comprimidos, e posteriormente continuar com a embalagem seguinte.

Se a mulher tiver esquecido alguns comprimidos e não ocorrer nenhuma hemorragia de privação no primeiro intervalo habitual sem toma de comprimidos, deverá ser considerada a possibilidade de gravidez.

Aconselhamento em caso de perturbações gastrointestinais

No caso de perturbações gastrointestinais graves, a absorção pode não ser completa e medidas contraceptivas adicionais devem ser utilizadas.

Se ocorrerem vómitos nas 3 a 4 horas após a toma dos comprimidos, aplica-se o aconselhamento sobre o esquecimento de comprimidos citado na secção 4.2.. Se a mulher não quiser alterar o seu esquema posológico habitual, deverá tomar o(s) comprimido(s) adicional(is) de outra embalagem.

Como alterar ou atrasar um período menstrual

Para atrasar um período menstrual, a mulher deverá continuar com outra embalagem de Miranova sem intervalo. Este esquema poderá ser prolongado o tempo que ela desejar, até ao fim da segunda embalagem. Durante este esquema de toma, a mulher poderá apresentar hemorragia de disrupção ou microrragia. A toma regular de Miranova deverá ser retomada após o habitual intervalo de 7 dias sem comprimidos.

Para alterar os seus períodos menstruais para outro dia da semana diferente daquele a que a mulher está acostumada como esquema habitual, ela pode ser aconselhada a diminuir o número de dias do intervalo sem comprimidos que se aproxima, em tantos dias quantos quiser. Quanto mais curto for o intervalo, maior é o risco de não ter hemorragia de privação e irá apresentar hemorragia de disrupção e microrragia com a utilização da segunda embalagem (tal como quando se atrasa um período menstrual).

### 4.3 Contraindicações

Os contraceptivos hormonais combinados (CHCs) não deverão ser utilizados nas seguintes situações abaixo indicadas. Se alguma 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 PCA (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
  
- Presença ou antecedentes de doença hepática grave desde que os valores da função hepática não tenham regressado ao normal.
- Presença ou antecedentes de tumores do fígado (benignos ou malignos).
- Conhecimento ou suspeita de malignidades influenciadas por esteroides sexuais (por ex. dos órgãos genitais ou da mama).
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.

- Conhecimento ou suspeita de gravidez.
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Miranova está contraindicado para utilização concomitante com medicamentos que contenham ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, 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 Miranova 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 Miranova deverá ser descontinuada.

##### **Risco de tromboembolismo venoso (TEV)**

A utilização de qualquer contraceptivo hormonal combinado (CHC) aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TEV) comparativamente com a não-utilização. **A decisão de utilizar Miranova deverá ser tomada depois de discutida com a mulher para assegurar que esta compreende o risco de TEV com Miranova, como os seus fatores de risco atuais influenciam este risco e que o risco de TEV é mais elevado no primeiro ano de utilização. Também existe alguma evidência de que o risco é aumentado quando um CHC é reiniciado após uma interrupção da utilização de 4 semanas ou mais.**

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

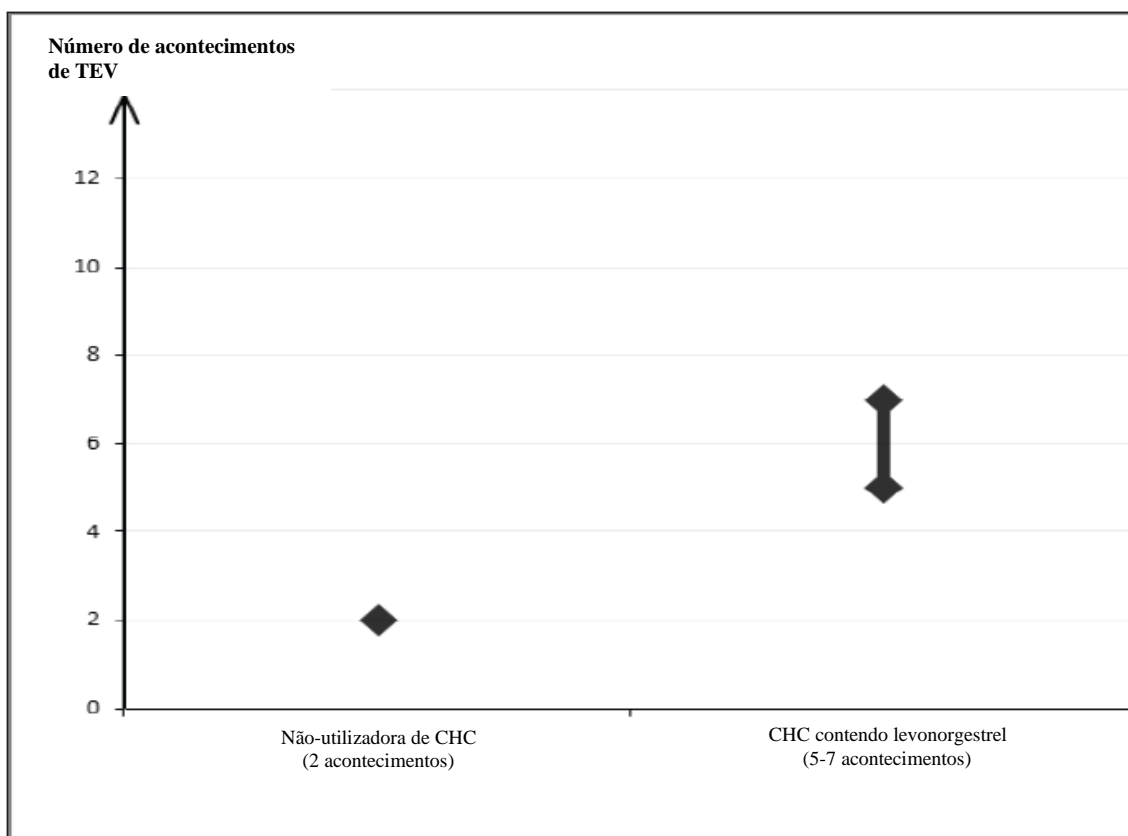
Estima-se que em cada 10.000 mulheres que utilizam um CHC que contém levonorgestrel, cerca de 6<sup>1</sup> desenvolverão um TEV em um ano.

Este número de TEVs por ano é menor do que o número esperado em mulheres durante a gravidez ou no período pós-parto.

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

<sup>1</sup> 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.

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



### 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).

Miranova 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 <sup>2</sup> )	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC. Particularmente importante considerar se outros fatores de risco também presentes.

<p>Imobilização prolongada, grande cirurgia, qualquer cirurgia às pernas ou à pélvis, neurocirurgia ou traumatismo importante</p> <p>Nota: a imobilização temporária, incluindo viagens aéreas &gt;4 horas, também pode ser um fator de risco de TEV, particularmente em mulheres com outros fatores de risco</p>	<p>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.</p> <p>O tratamento antitrombótico deverá ser considerado se Miranova não tiver sido descontinuado antecipadamente.</p>
<p>Antecedentes familiares positivos (tromboembolismo venoso num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, p. ex., antes dos 50).</p>	<p>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</p>
<p>Outras situações clínicas associadas a TEV</p>	<p>Cancro, lúpus eritematoso sistémico, síndrome urémica hemolítica, doença entérica inflamatória crónica (doença de Crohn ou colite ulcerosa) e doença de células falciformes</p>
<p>Aumento da idade</p>	<p>Particularmente acima dos 35 anos</p>

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., infecções 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). Miranova 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**

<b>Fator de risco</b>	<b>Comentário</b>
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 congénita, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir acerca da utilização de qualquer CHC
Enxaqueca	Um aumento na frequência ou gravidade da enxaqueca durante a utilização de CHC (que poderá ser prodromico de um acontecimento cerebrovascular) poderá ser uma razão para descontinuação imediata
Outras situações clínicas associadas a acontecimentos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiper-homocisteinemia, doença valvular cardíaca e fibrilhação auricular, dislipoproteinemia e lúpus eritematoso sistémico.

### Sintomas de TEA

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

Os sintomas de um acidente cerebrovascular podem incluir:

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

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

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

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

- Tumores

Um risco aumentado de cancro do colo do útero em utilizadoras a longo prazo de COCs tem sido relatado em alguns estudos epidemiológicos, mas continua a ser controversa a extensão dos efeitos confundíveis de comportamento sexual e de outros fatores, tais como o vírus do papiloma humano (HPV).

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos mostrou que existe um ligeiro risco relativo aumentado (RR=1,24) de diagnóstico de cancro da mama em mulheres utilizadoras atuais de COCs. Este risco adicional desaparece gradualmente no decurso de 10 anos depois da 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 ou recentes de COC é pequeno comparativamente ao risco global de cancro da mama. Estes estudos não mostram uma relação causal. O padrão observado de risco aumentado poderá estar relacionado com um diagnóstico mais precoce de cancro da mama em utilizadoras de COCs, com os efeitos biológicos dos COCs ou com ambos. Os cancros da mama nas mulheres utilizadoras de COCs tendem a ser menos avançados clinicamente quando comparados com os cancros diagnosticados nas não utilizadoras.

Em casos raros, foram referidos tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos em utilizadoras de COCs. Em casos isolados, estes tumores têm ocasionado hemorragias intra-abdominais com risco de vida. Dever-se-á considerar a hipótese de um tumor hepático no diagnóstico diferencial quando ocorrerem dor abdominal aguda, hepatomegália ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres que estejam a tomar COCs.

- Outras situações

Mulheres com hipertrigliceridémia ou com antecedentes familiares podem ter um risco aumentado de pancreatite quando utilizam COCs.

Embora tenham sido reportados aumentos ligeiros de tensão arterial em muitas mulheres a tomar COCs, aumentos clinicamente importantes são raros. Somente nestes casos raros uma suspensão imediata da utilização de COC é justificada. Se, durante a utilização de um COC numa hipertensão pré-existente, os valores da tensão arterial constantemente elevados ou um aumento significativo da tensão arterial não responderem adequadamente a tratamento anti-hipertensor, o COC deve ser retirado. Quando considerado apropriado, a utilização do COC poderá ser retomada desde que se atinjam os valores normais da tensão arterial com uma terapêutica anti-hipertensora.

Foi observada a ocorrência ou agravamento das seguintes situações durante a utilização de COC e 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; porfiria; lúpus eritematoso sistémico; síndrome hemolítica urémica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda de audição relacionada com otosclerose.

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

As perturbações agudas ou crónicas da função hepática podem requerer a descontinuação da utilização de COC até que os valores da função hepática voltem ao normal. A recorrência de icterícia colestática e/ou prurido relacionado com colestase

que ocorreu durante uma gravidez ou uma utilização prévia de esteroides sexuais é um indicativo para a descontinuação de COCs.

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

O agravamento 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.

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

### **Exame/consulta médica**

Antes de se iniciar ou reinstaurar a utilização de Miranova, deverá ser feita uma história clínica completa (incluindo história familiar) e excluir a hipótese de gravidez. Deverá ser medida a tensão arterial e ser feito um exame físico, com base nas 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 Miranova 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 seguir as instruções. A frequência e a natureza destes exames deverão ser baseadas nas normas práticas estabelecidas e adaptadas de forma individual à mulher.

As mulheres deverão ser informadas que contraceptivos hormonais não protegem contra as infeções por VIH (SIDA) ou outras doenças sexualmente transmissíveis.  
Eficácia reduzida

A eficácia dos COCs pode estar reduzida no caso de comprimidos esquecidos, vómitos ou diarreia, ou medicação concomitante.

### **Redução do controlo do ciclo**

Com todos os COCs podem ocorrer hemorragias irregulares (microrragia ou hemorragia de interrupção), particularmente nos primeiros meses de utilização. Portanto, a avaliação de qualquer hemorragia irregular só terá significado após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.

Se persistirem as irregularidades menstruais ou ocorrerem após ciclos anteriores regulares, então deverão considerar-se causas não hormonais e serem tomadas medidas de diagnóstico adequadas de forma a excluir neoplasia maligna ou gravidez. Estas poderão incluir curetagem.

Em algumas mulheres, a hemorragia de privação poderá não ocorrer durante o intervalo sem toma de comprimidos. Se o COC tiver sido tomado de acordo com as orientações da secção 4.2, é pouco provável que a mulher esteja grávida. No entanto, se o COC não tiver sido tomado de acordo com estas orientações antes da primeira falta de hemorragia de privação ou se ocorrerem duas faltas de hemorragia de privação, dever-se-á despistar uma gravidez, antes de continuar com a utilização de COC.

#### **Miranova 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.

#### **Miranova contém sacarose**

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase 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.

#### **- Efeitos de outros medicamentos em Miranova**

As interações podem ocorrer com medicamentos que induzem enzimas microsossomais, o que pode resultar em depuração aumentada de hormonas sexuais e poderá resultar em hemorragia de interrupção e/ou falha contracetiva.

As mulheres em tratamento com qualquer uma destas substâncias devem utilizar temporariamente um método de barreira ou outro método de contraceção em adição ao COC. Com substâncias indutoras das enzimas hepáticas, o método de barreira deve ser utilizado durante todo o tempo da terapêutica medicamentosa concomitante e nos 28 dias seguintes após a sua descontinuação.

Absorção reduzida: fármacos que aumentam a mobilidade intestinal, por ex., metoclopramida, poderão reduzir a absorção hormonal.

*Substâncias que aumentam a depuração de COCs (eficácia diminuída de COCs por indução enzimática), por ex.:*

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, e possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseoflúvina.

A indução enzimática pode ser observada após poucos dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada dentro de poucas semanas. Após a cessação da terapêutica, a indução enzimática pode permanecer cerca de 4 semanas.

Medicamentos à base de plantas contendo Erva de São João (hipericão) não deverão ser tomados concomitantemente com os comprimidos de Miranova, pois poderão potencialmente levar à perda de eficácia contraceptiva. Hemorragias de disrupção e gravidezes não desejadas têm sido relatadas. O efeito indutor enzimático poderá persistir por 2 semanas após terminar o tratamento com hipericão.

*Substâncias com efeitos variáveis na depuração de COCs, por ex.:*

Quando coadministrados com COCs, muitos inibidores de protease do VIH/VHC e inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrógeno ou progestagénio. Essas alterações poderão ser clinicamente relevantes em alguns casos.

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

Inibidores fortes e moderados do CYP3A4, tais como antifúngicos azólicos (por ex., itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, macrólidos (por ex., claritromicina, eritromicina), diltiazem e sumo de toranja podem aumentar as concentrações plasmáticas de estrógeno ou de progestagénio ou de ambos.

Doses de etoricoxib de 60 a 120 mg/dia têm demonstrando aumentar as concentrações plasmáticas de etinilestradiol em 1,4 a 1,6 vezes, respetivamente, quando tomadas concomitantemente com um contraceptivo hormonal combinado contendo 0,035 mg de etinilestradiol.

#### **- Efeitos dos COCs noutros medicamentos**

A troleandomicina poderá aumentar o risco de colestase intra-hepática durante a coadministração com COCs.

Os COCs poderão interferir com o metabolismo de outros fármacos. Concentrações plasmáticas aumentadas de ciclosporina foram relatadas com a administração concomitante de COs. Os COCs mostraram que induzem o metabolismo da lamotrigina, resultando em concentrações plasmáticas sub-terapêuticas de lamotrigina.

*In vitro*, o etinilestradiol é um inibidor reversível do CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2, bem como um inibidor baseado em mecanismo do CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2. Em estudos clínicos, a administração de um contraceptivo hormonal contendo etinilestradiol não levou a qualquer aumento, ou apenas a um fraco aumento, das concentrações plasmáticas de substratos do CYP3A4 (por ex., midazolam), enquanto que as concentrações plasmáticas de substratos do CYP1A2 podem aumentar ligeiramente (por ex., teofilina) ou moderadamente (por ex. melatonina e tizanidina).

### **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).

Portanto, as utilizadoras de Miranova devem mudar para um método de contraceção alternativo (por exemplo, métodos contraceptivos apenas com progestagénios ou métodos não hormonais) antes de iniciar a terapêutica com estes regimes de medicamentos. Miranova pode ser reiniciado 2 semanas após a conclusão do tratamento com estes regimes de medicamentos.

### **- Outras formas de interação**

#### Análises laboratoriais

A utilização de esteroides contraceptivos pode influenciar os resultados de certos testes laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos do fígado, tiroide, função suprarrenal e renal, níveis plasmáticos das proteínas (de transporte), como por ex. globulinas de ligação aos corticosteroides, frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros de metabolismo dos hidratos de carbono e parâmetros de coagulação sanguínea e fibrinólise. As alterações geralmente mantêm-se dentro dos valores laboratoriais normais.

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

### Gravidez

Miranova não está indicado durante a gravidez.

Se durante a utilização de Miranova ocorrer uma gravidez, deve imediatamente interromper a sua toma.

No entanto, estudos epidemiológicos alargados não revelaram um risco aumentado de defeitos em recém-nascidos cujas mães tomaram COCs antes da gravidez, nem efeitos

teratogénicos quando os COCs foram tomados inadvertidamente durante o início da gravidez.

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

#### Amamentação

O aleitamento pode ser influenciado por COCs dado que estes podem reduzir a quantidade de leite produzido e alterar a sua composição. Deste modo, não deve ser geralmente recomendada a utilização de COCs durante a amamentação. Quantidades reduzidas de esteroides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos podem ser eliminadas no leite. Estas quantidades poderão afetar a criança.

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

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

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Os efeitos indesejáveis mais graves associados à utilização de COCs estão listados na secção 4.4.

Outros efeitos indesejáveis que foram reportados em utilizadoras de COCs, mas para os quais a associação não foi confirmada ou refutada são:

Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Efeitos indesejáveis pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Efeitos indesejáveis raros ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )	Desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Afeções oculares			Intolerância às lentes de contacto	
Doenças gastrointestinais	Náuseas, Dor abdominal	Vómitos, Diarreia		
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	Exacerbação dos sintomas de angioedema hereditário e adquirido



Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso		Diminuição do peso	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Retenção de líquidos		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Enxaqueca		
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão de humor, Alteração de humor	Diminuição da libido	Aumento da libido	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dor na mama, tensão mamária	Intumescência mamária	Corrimento vaginal, Corrimento mamário	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, Urticária	Eritema nodoso, Eritema multiforme	
Vasculopatias			Tromboembolismo venoso (TEV), Tromboembolismo arterial (TEA)	

\* Estão listados os termos MedDRA (versão 7.0) mais apropriados para descrever uma determinada reação adversa. Os sinónimos ou situações relacionadas não estão listados, mas devem também ser tomados em consideração.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

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

Os seguintes efeitos indesejáveis graves têm sido relatados em utilizadoras de COCs, os quais são discutidos na secção 4.4:

- Perturbações tromboembólicas venosas;
- Perturbações tromboembólicas arteriais;
- Hipertensão;
- Tumores hepáticos;
- Doença de Crohn, colite ulcerosa, porfíria, lúpus eritematoso sistémico, herpes gestacional, coreia de Sydenham, síndrome hemolítica urémica, icterícia colestática.

A frequência de diagnóstico de cancro da mama está ligeiramente aumentada nas utilizadoras de CO. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com menos de

40 anos, o número adicional é baixo em relação ao risco total de cancro da mama. A relação causal com a utilização de COC é desconhecida. Para mais informação, ver secções 4.3 e 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 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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

Não foram reportados efeitos nocivos de sobredosagem. Os sintomas que podem ocorrer neste caso são: náuseas, vómitos e hemorragia de privação. A hemorragia de privação pode ocorrer em raparigas antes da menarca, se tomarem o medicamento acidentalmente. Não existem antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.2 - Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas sexuais. Estrogénios e Progestagénios.

Anticoncepcionais, código ATC: G03FA11 e G03A

O efeito contraceutivo de COCs é baseado na interação de vários fatores, dos quais os mais importantes são a inibição da ovulação e as alterações do muco cervical. Além da proteção contraceutiva, os COCs possuem bastantes propriedades positivas que, conjuntamente com as propriedades negativas (ver Advertências e precauções especiais de utilização e Efeitos indesejáveis), podem ser úteis na decisão de escolha do método contraceutivo. O ciclo é mais regular e a menstruação é geralmente menos dolorosa e a hemorragia menor. Esta última pode resultar numa diminuição da ocorrência de deficiência em ferro. Para além do referido, há evidências de um risco reduzido de cancro do endométrio e cancro do ovário. Ainda, com os COCs de elevada dosagem (0,05 mg etinilestradiol), demonstrou-se uma redução da incidência de quistos ováricos,

doença pélvica inflamatória, doença benigna da mama e gravidez ectópica. Ainda não foi confirmado se o mesmo se aplica aos COCs de baixa dosagem.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Levonorgestrel

### Absorção

O levonorgestrel é rápida e completamente absorvido quando administrado por via oral. Concentrações séricas de pico de 2,3 ng/ml são atingidas cerca de 1,3 horas após ingestão única. O levonorgestrel fica quase completamente biodisponível após administração oral.

### Distribuição

O levonorgestrel encontra-se ligado à albumina sérica e à Globulina de Ligação às Hormonas Sexuais (SHBG). Apenas 1,1% das concentrações séricas totais de substância estão presentes como esteroide livre, aproximadamente 65% encontram-se ligados especificamente à SHBG e cerca 34% encontram-se ligados não especificamente à albumina. O aumento da indução pelo etinilestradiol na SHBG influencia a proporção de levonorgestrel ligado às proteínas séricas, causando um aumento da fração ligada à SHBG e uma diminuição da fração ligada à albumina. O volume de distribuição aparente do levonorgestrel é 129 l.

### Biotransformação

O levonorgestrel é extensamente metabolizado. Os principais metabolitos no plasma são as formas não conjugadas e conjugadas de 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -tetrahidrolevonorgestrel. Com base em estudos *in vitro* e *in vivo*, o CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo de levonorgestrel.

A taxa de depuração sérica é aproximadamente 1,0 ml/min/kg.

### Eliminação

Os níveis séricos de levonorgestrel decrescem em duas fases. A fase de eliminação final é caracterizada por uma semivida de aproximadamente 25 horas.

O levonorgestrel não é eliminado na forma inalterada. Os seus metabolitos são eliminados a uma razão urinária/biliar de cerca de 1:1. A semivida da eliminação de metabolito é de cerca de 1 dia.

Situações de estado estacionário

Após a administração diária, as concentrações séricas de levonorgestrel aumentam num fator de cerca de 3 vezes atingindo situações de estado estacionário durante a segunda metade de um ciclo de tratamento. A farmacocinética do levonorgestrel é influenciada pelos níveis séricos de SHBG, que estão 1,5 - 1,6 vezes aumentados quando coadministrado com etinilestradiol. No estado estacionário, a taxa de depuração e o volume de distribuição estão ligeiramente reduzidos a 0,7 ml/min/kg e a cerca de 100 l, respetivamente.

## Etinilestradiol

### Absorção

O etinilestradiol administrado oralmente é rápida e completamente absorvido. Concentrações séricas de pico de cerca de 50 pg/ml são alcançadas dentro de 1 - 2 horas. Durante a absorção e a primeira passagem pelo fígado, o etinilestradiol é extensivamente metabolizado, resultando numa biodisponibilidade média oral de cerca de 45% com uma grande variação interindividual de cerca de 20-65%.

### Distribuição

O etinilestradiol encontra-se fortemente, mas não especificamente, ligado à albumina sérica (aproximadamente 98%), e induz um aumento nas concentrações séricas de SHBG. Um volume de distribuição aparente foi determinado como sendo cerca de 2,8 - 8,6 l/kg.

### Biotransformação

O etinilestradiol está sujeito a um metabolismo intestinal e hepático de primeira passagem significativo. O etinilestradiol e os seus metabolitos são primariamente conjugados com glucoronido ou com sulfato. A taxa de depuração metabólica foi relatada como sendo 2,3 - 7 ml/min/kg.

### Eliminação

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

### Situações de estado estacionário

As concentrações séricas de etinilestradiol aumentam cerca de 2 vezes após administração oral diária de Miranova. De acordo com a semivida variável da fase de eliminação sérica final e a ingestão diária, os níveis séricos de etinilestradiol em estado estacionário são atingidos após cerca de 1 semana.

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

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva. No entanto, 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**

Lactose mono-hidratada  
Amido de milho  
Amido de milho pré-gelificado  
Povidona 25000  
Estearato de magnésio  
Sacarose  
Povidona 700000  
Macrogol 6000  
Carbonato de cálcio  
Talco  
Glicerol 85%  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Dióxido de titânio (E171)  
Cera montanglicol

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

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

Embalagem primária:

Os comprimidos revestidos de Miranova estão acondicionados em embalagem blister constituídas por uma película de tereftalato de polietileno e uma folha de alumínio termo-colável.

Embalagem secundária:

Bolsa termo-colável de folha de alumínio revestida de polietileno.

Embalagens com 21 e 63 comprimidos revestidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

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

Bayer Portugal, Lda.  
Avenida Vitor Figueiredo nº4 - 4º piso  
2790-255 Carnaxide  
Portugal

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nº de registo: 3182284 - 21 comprimidos, 0,02 mg + 0,1 mg, blisters constituídos por uma película de tereftalato de polietileno e uma folha de alumínio termo-colável.  
Nº de registo: 3182383 - (3 x 21) 63 comprimidos, 0,02 mg + 0,1 mg, blisters constituídos por uma película de tereftalato de polietileno e uma folha de alumínio termo-colável.

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

Data da primeira autorização: 15 de junho de 2000  
Data da última renovação: 21 de outubro de 2005

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

7 de outubro de 2024