

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gracial associação comprimido

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido azul contém 0,025 mg de desogestrel e 0,040 mg de etinilestradiol, como substâncias ativas.

Cada comprimido branco contém 0,125 mg de desogestrel e 0,030 mg de etinilestradiol, como substâncias ativas.

Excipiente com efeito conhecido: lactose mono-hidratada <100 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido redondo, biconvexo com 6 mm de diâmetro. Numa das faces tem gravado o código "TR/8" (comprimido branco) e "TR/9" (comprimido azul) e na face reversa "Organon*".

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção oral (especialmente para as mulheres com acne moderado).

A decisão de prescrever Gracial deve ter em conta os fatores de risco atuais de cada mulher, particularmente aqueles para o tromboembolismo venoso (TEV) e como o risco de TEV com Gracial se compara a outros CHCs (ver secções 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Como tomar Gracial

Os comprimidos deverão ser tomados diariamente segundo a ordem indicada no blister, à mesma hora e com um pouco de água se necessário. Deverá ser tomado 1 comprimido

diário durante 22 dias consecutivos, iniciando-se a toma pelos comprimidos azuis durante 7 dias seguindo-se os comprimidos brancos durante 15 dias. O blister seguinte deverá ser iniciado após um intervalo de tempo de 6 dias sem comprimidos, durante o qual ocorre habitualmente uma hemorragia de privação. Esta hemorragia começa normalmente no 2º ou 3º dia após a toma do último comprimido e poderá não ter terminado antes do início do novo blister.

Como iniciar Gracial

- Sem uso prévio de um contraceptivo (no mês anterior)

Deverá iniciar-se a toma de Gracial no 1º dia do ciclo menstrual da mulher (isto é, no primeiro dia da hemorragia menstrual). É possível iniciar entre o 2º e 5º dias, mas durante o primeiro ciclo é recomendado o uso de um método de barreira adicional durante os primeiros 7 dias da toma dos comprimidos.

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

Preferencialmente, a mulher deverá iniciar Gracial no dia seguinte após ter tomado o último comprimido ativo (o último comprimido contendo as substâncias ativas) do CHC anterior; no entanto, poderá começar mais tarde, mas nunca mais tarde do que o dia seguinte ao intervalo sem comprimidos ou a seguir ao último comprimido placebo do anterior CHC. Caso tenha sido utilizado um anel vaginal ou sistema transdérmico, a mulher deverá iniciar a toma de Gracial preferencialmente no dia da remoção mas, o mais tardar, poderá iniciar no dia em que a próxima aplicação se deveria realizar.

Se a mulher tiver utilizado o seu anterior método de forma consistente e correta, e uma vez excluída, com certeza, a possibilidade de gravidez, a mulher poderá também mudar do seu anterior método contraceptivo hormonal combinado em qualquer dia do ciclo.

O intervalo de tempo livre de hormonas do anterior método nunca deverá ser prolongado para além do tempo recomendado.

Todos estes métodos contraceptivos (sistema transdérmico, anel vaginal) poderão não estar comercializados em todos os países da União Europeia.

- Mudança de um método só com progestagénio (minipílula, injeção, implante) ou de um sistema de libertação intrauterino (SIU) de progestagénio

Poderá iniciar-se a toma de Gracial em qualquer dia quando a mulher está a mudar de uma minipílula (ou no dia da remoção do implante ou SIU ou, quando o método for injetável, na altura em que deveria ser administrada a injeção seguinte); mas em todos estes casos a mulher deverá ser aconselhada a utilizar um método de barreira durante os primeiros 7 dias da toma de comprimidos.

- Após um aborto ocorrido no primeiro trimestre

A mulher poderá iniciar Gracial imediatamente. Se assim for, a mulher não necessita de tomar medidas contraceptivas adicionais.

- Após um parto ou um aborto ocorrido no segundo trimestre

Para mulheres a amamentar, ver a secção 4.6.

A mulher deverá ser aconselhada a iniciar Gracial entre os dias 21 e 28 após um parto ou um aborto ocorrido no segundo trimestre. No caso de iniciar mais tarde, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar um método de barreira durante os primeiros 7 dias de toma de comprimidos. Contudo, se já tiverem ocorrido relações sexuais, deverá ser excluída a possibilidade de gravidez ou esperar pelo primeiro período menstrual antes de se iniciar o CHC.

O que fazer quando houver esquecimento de comprimidos

Se o atraso na toma de qualquer comprimido for inferior a 12 horas, não há redução da eficácia contraceptiva. A mulher deverá tomar o comprimido esquecido logo que se lembre e tomar os restantes comprimidos de acordo com o esquema habitual.

Se o atraso na toma de qualquer comprimido for superior a 12 horas, a eficácia contraceptiva poderá estar reduzida. Quanto ao esquecimento de comprimidos, deverão ser respeitadas as seguintes duas regras básicas:

1. A toma de comprimidos nunca deverá ser interrompida por um período superior a 6 dias.
2. É necessária a toma contínua de comprimidos durante 7 dias para que haja uma adequada supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

Por conseguinte, poderão ser seguidos os seguintes conselhos na prática clínica diária:

1ª Semana

A mulher deverá tomar o comprimido esquecido logo que se lembre, mesmo que isso signifique a toma de dois comprimidos ao mesmo tempo. Posteriormente, os restantes comprimidos deverão ser tomados à hora habitual. Adicionalmente, deverá ser utilizado um método de barreira (como por exemplo, um preservativo) durante os 7 dias seguintes. Se tiverem ocorrido relações sexuais nos 7 dias anteriores, deverá ser considerada a possibilidade de gravidez. Quanto maior for o número de comprimidos esquecidos e quanto mais próximo se estiver do intervalo habitual sem comprimidos, maior é o risco de gravidez.

2ª Semana

A mulher deverá tomar o comprimido esquecido logo que se lembre, mesmo que isso signifique a toma de dois comprimidos ao mesmo tempo. Posteriormente, os restantes comprimidos deverão ser tomados à hora habitual. No caso da mulher ter tomado corretamente os comprimidos nos 7 dias anteriores ao do comprimido esquecido, não

existe necessidade de utilizar medidas contraceptivas adicionais. Contudo, se não for este o caso ou foi esquecido mais do que 1 comprimido, a mulher deverá ser aconselhada a tomar outras precauções contraceptivas não hormonais adicionais durante 7 dias.

3ª Semana

O risco de redução da eficácia contraceptiva é iminente dada a proximidade do intervalo sem comprimidos. No entanto, é ainda possível prevenir a redução da eficácia contraceptiva através de um ajuste no esquema posológico. Desde que tenha havido uma toma correta dos comprimidos nos 7 dias anteriores ao comprimido esquecido e cumprindo uma das duas opções seguintes, não haverá necessidade de utilizar precauções contraceptivas adicionais. Se não for este o caso, a mulher deverá ser aconselhada a seguir a primeira das duas opções seguintes e a utilizar precauções contraceptivas não hormonais adicionais durante os próximos 7 dias.

1. A mulher deverá tomar o comprimido esquecido logo que se lembre, mesmo que isso signifique a toma de dois comprimidos ao mesmo tempo. Posteriormente, os restantes comprimidos deverão ser tomados à hora habitual. O blister seguinte deverá ser iniciado logo que o anterior termine, isto é, sem qualquer intervalo entre os dois blisters. É pouco provável que a mulher tenha uma hemorragia de privação até ao final do segundo blister, mas poderão ocorrer sangramentos ou hemorragias intracíclicas durante a toma dos comprimidos.

2. A mulher poderá ser também aconselhada a interromper a toma de comprimidos do atual blister. Deverão então fazer um intervalo até 6 dias, incluindo os dias de esquecimento dos comprimidos e, posteriormente, iniciar um novo blister.

Se tiver ocorrido esquecimento de comprimidos e não ocorrer nenhuma hemorragia de privação no primeiro intervalo sem comprimidos, deverá ser considerada a possibilidade de gravidez.

Aconselhamento em caso de perturbações gastrointestinais

Em caso de perturbações gastrointestinais graves, a absorção poderá não ser completa e devem ser tomadas medidas contraceptivas adicionais.

Se ocorrerem vômitos nas 3 a 4 horas seguintes à toma dos comprimidos, deverá ser seguido o aconselhamento descrito na secção 4.2. relativo ao esquecimento de comprimidos. No caso da mulher não querer alterar o seu esquema habitual de toma de comprimidos, terá que tomar o(s) comprimido(s) adicional(ais) necessário(s) de outro blister.

Como alterar ou atrasar um período menstrual

Atrasar um período menstrual não é uma indicação para o medicamento. Contudo, se em casos excepcionais for necessário atrasar um período menstrual, a mulher deverá

continuar com os comprimidos brancos de um novo blister de Gracial, sem fazer o intervalo sem comprimidos. Este prolongamento pode estender-se em tanto tempo quanto o desejado até ao final deste segundo blister (até um máximo de 15 dias). Durante este prolongamento, poderão ocorrer sangramentos ou hemorragias intracíclicas. A toma regular de Gracial deverá então ser retomada após o habitual intervalo de 6 dias sem comprimidos.

Para alterar o período menstrual para um dia da semana diferente daquele a que a mulher está habituada com o seu esquema atual, ela poderá ser aconselhada a encurtar o próximo intervalo sem comprimidos em tantos dias quanto os desejados. Quanto mais curto for o intervalo, maior é o risco de não ocorrer uma hemorragia de privação e de ocorrerem sangramento e hemorragias intracíclicas durante a toma do segundo blister (tal como quando se atrasa um período menstrual).

4.3 Contraindicações

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

Se alguma destas situações surgir pela primeira vez durante a utilização de um CHC, o medicamento 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 a 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 antifosfolípidos (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 hipertrigliceridemias graves.
- Presença ou antecedentes de doença hepática grave desde que os valores da função hepática não tenham regressado ao normal.
- Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos).
- Conhecimento ou suspeita de tumores influenciados por esteroides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou da mama).
- Hiperplasia endometrial.
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.
- Gravidez ou suspeita de gravidez.
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Se alguma das patologias ou fatores de risco mencionados abaixo estiver presente, a adequabilidade de Gracial deve 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 médico para determinar se a utilização de Gracial deverá ser descontinuada.

1. Patologias circulatórias

Risco de tromboembolismo venoso (TEV)

A utilização de qualquer contraceptivo hormonal combinado (CHC) aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TEV) comparativamente com a não-utilização. Os medicamentos que contêm levonorgestrel, norgestimato ou noretisterona estão associados ao menor risco de TEV. Outros medicamentos, tais como Gracial, poderão elevar este nível de risco para duas vezes. A decisão de utilizar qualquer medicamento que não um com o risco menor de TEV deverá ser tomada apenas depois de discutida com a mulher para assegurar que esta compreende o risco de TEV com Gracial, 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.

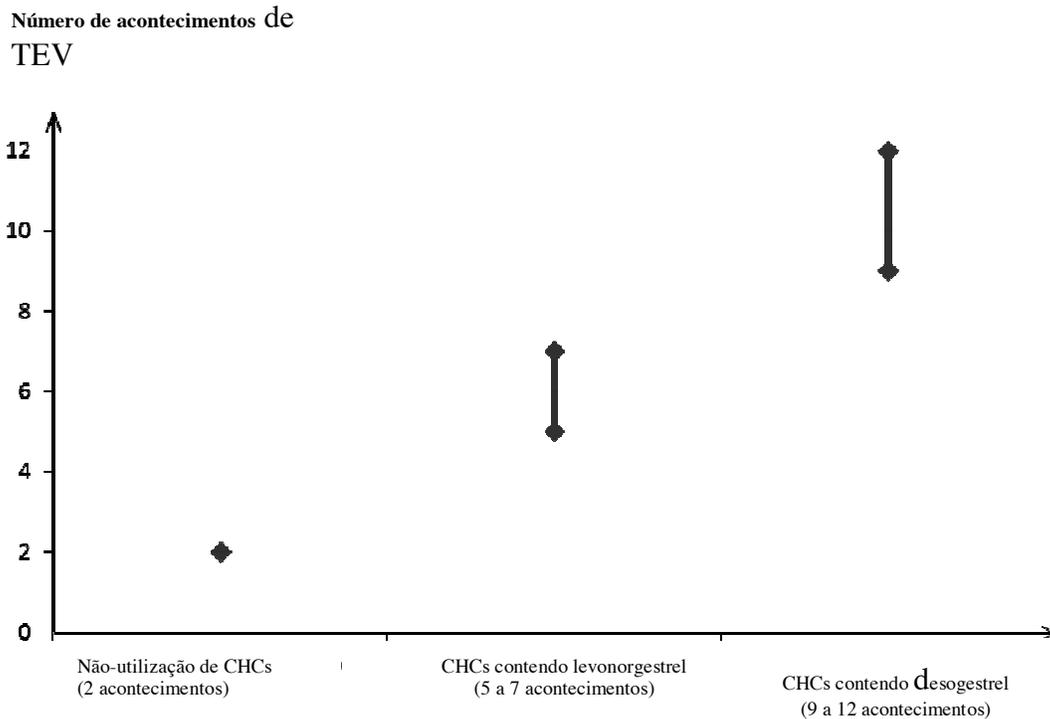
Em mulheres que não utilizam um CHC e que não estão grávidas, cerca de 2 em cada 10.000 desenvolverão um TEV ao longo do período de um ano. No entanto, em cada mulher, o risco pode ser bastante mais elevado, dependendo dos seus fatores de risco subjacentes (ver abaixo).

Estima-se¹ que em cada 10.000 mulheres que utilizam um CHC contendo desogestrel entre 9 e 12 mulheres desenvolverão um TEV em um ano; tal compara-se com cerca de 62 em mulheres que utilizam um CHC contendo levonorgestrel.

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

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

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



Em casos extremamente raros, foi notificada trombose ocorrida em utilizadoras de CHC noutros vasos sanguíneos, 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 em uma mulher com fatores de risco adicionais, particularmente se existirem múltiplos fatores de risco (ver tabela).

¹ Estas incidências foram estimadas a partir da totalidade dos dados de estudo epidemiológico, utilizando riscos relativos para os diferentes medicamentos comparados com CHCs contendo levonorgestrel.

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

Gracial é contraindicado se uma mulher tiver múltiplos fatores de risco que a colocam num risco mais elevado de trombose venosa (ver secção 4.3). Se uma mulher tiver mais de um fator de risco, é possível que o aumento do risco seja maior do que a soma dos fatores individuais - neste caso, o seu risco total de TEV deverá ser considerado. Se o balanço de benefícios e riscos for considerado negativo, um CHC não deverá ser prescrito (ver secção 4.3).

Tabela: Fatores de risco para TEV

Fatores de risco	Comentário
Obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m ²)	<p>O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC.</p> <p>Particularmente importante considerar se outros fatores de risco também presentes.</p>
<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 >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 Gracial não tiver sido descontinuado antecipadamente.</p>
Antecedentes familiares positivos (tromboembolismo venoso num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, p. ex., antes dos 50).	Caso se suspeite de predisposição congénita, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir acerca da utilização de qualquer CHC
Outras situações clínicas associadas a TEV	Cancro, lúpus eritematoso sistémico, síndrome urémica hemolítica, doença entérica inflamatória crónica (doença de Crohn ou colite ulcerosa) e doença de células falciformes
Aumento da idade	Particularmente acima dos 35 anos

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

O risco aumentado de tromboembolia 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 assistência médica urgente e a informar o profissional de saúde 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) incluem:

- início súbito de falta de ar ou respiração rápida inexplicáveis;
- tosse súbita que pode 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") não são específicos e poderão ser mal interpretados como acontecimentos mais frequentes ou menos graves (p. ex., infeções do trato respiratório).

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

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

Risco de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudos epidemiológicos também associaram a utilização de CHCs com um risco aumentado para tromboembolismo arterial (enfarte do miocárdio) ou 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). Gracial 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 - nesse 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

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

Sintomas de TEA

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

Os sintomas de acidente vascular cerebral podem incluir:

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

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

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

- dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou de repleção no peito, braço ou abaixo do esterno;
- desconforto que irradia para as costas, maxilar, garganta, braço, estômago;

- sensação de estar cheio, ter indigestão ou sufoco;
- sudorese, náuseas, vômitos ou tonturas;
- fraqueza extrema, ansiedade ou falta de ar;
- batimentos cardíacos rápidos ou irregulares.

2. Tumores

Estudos epidemiológicos indicam que a utilização a longo-termo de contraceptivos orais constitui um fator de risco para o desenvolvimento de cancro do colo do útero em mulheres infetadas pelo vírus do papiloma humano (HPV). Contudo, continua ainda a existir incerteza sobre até que ponto esta situação é influenciada por fatores de confundimento (por exemplo, diferenças no número de parceiros sexuais ou na utilização de contraceptivos de barreira).

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos refere que existe um ligeiro aumento do risco relativo (RR=1,24) de ter cancro da mama diagnosticado em mulheres que se encontram a utilizar CHCs. O risco acrescido desaparece gradualmente durante os 10 anos após terminar a utilização do CHC. Dado que o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o número acrescido de casos de cancro da mama diagnosticado em utilizadoras atuais ou recentes de CHCs é pequeno em comparação com o risco global de cancro da mama. Estes estudos não fornecem evidência relativamente à causalidade. O padrão observado para o risco aumentado poderá ser devido a um diagnóstico mais precoce do cancro da mama nas utilizadoras de CHCs, aos efeitos biológicos ou a uma combinação de ambos. Os cancros da mama diagnosticados nas mulheres que utilizam ou que alguma vez utilizaram CHCs tendem a estar num estadio clinicamente menos avançado do que os das mulheres que nunca utilizam.

Em casos raros têm sido notificados tumores hepáticos benignos, e ainda mais raramente, malignos, em mulheres utilizadoras de CHCs. Em casos isolados, estes tumores têm levado à ocorrência de hemorragias intra-abdominais que podem por em risco a vida humana. Deverá ser considerada a hipótese de um tumor hepático no diagnóstico diferencial nos casos em que surgir dor abdominal superior intensa, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal numa mulher que está a tomar CHCs.

3. Outras condições

Mulheres com hipertrigliceridemia ou com antecedentes familiares podem ter um risco aumentado de pancreatite quando utilizam CHCs.

Embora tenham sido notificados ligeiros aumentos da pressão arterial em várias mulheres a tomar CHCs, os aumentos clinicamente relevantes são raros. Não se encontra estabelecida uma relação entre a utilização de CHC e a hipertensão clínica. Contudo, se surgir uma hipertensão persistente clinicamente significativa durante a

utilização de um CHC, será prudente o médico suspender o CHC e tratar a hipertensão. Quando for considerado apropriado, a utilização do CHC poderá ser retomada desde que se tenham alcançado valor normotensivos com a terapêutica anti-hipertensiva.

Foi notificada a ocorrência ou agravamento das seguintes situações, quer durante a gravidez quer durante a utilização de CHCs, mas a evidência de uma associação com a utilização de CHC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados com colestase; litíase biliar; porfíria; lúpus eritematoso sistémico; síndrome urémica hemolítica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; otosclerose com perda de audição, angioedema (hereditário).

As alterações agudas ou crónicas da função hepática podem requerer a interrupção do CHC até que os marcadores da função hepática regressem ao normal. A recorrência de icterícia colestatia que surgiu pela primeira vez durante uma gravidez ou durante uma utilização prévia de esteroides sexuais, exige a interrupção do CHC.

Embora os CHCs possam ter um efeito na resistência periférica à insulina e na tolerância à glucose, não se provou ser necessário alterar o regime terapêutico em mulheres diabéticas que utilizam CHCs. Contudo, a mulher diabética a utilizar um CHC deverá ser vigiada cuidadosamente.

A doença de Crohn e a colite ulcerosa têm sido associadas à utilização de CHCs.

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 UV durante a utilização de CHCs.

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.

Gracial contém < 100 mg de lactose mono-hidratada por comprimido. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucosegalactose não devem tomar este medicamento.

Sempre que se procede ao aconselhamento sobre a escolha do(s) método(s) contraceptivos(s), deverá ser tida em consideração toda a informação acima descrita.

Exame/Consulta Médica

Antes da iniciação ou reinstituição de Gracial, 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 Gracial comparativamente com outros CHCs, os sintomas de TEV e TEA, os fatores de risco conhecidos e o que fazer no caso de suspeita de trombose.

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

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

Redução da eficácia

A eficácia dos CHCs pode estar reduzida em situações como, por exemplo, esquecimento de comprimidos (secção 4.2.), perturbações gastrointestinais (secção 4.2.) ou medicação concomitante (secção 4.5.).

Os produtos à base de plantas contendo erva de S. João (*Hypericum perforatum*) não deverão ser utilizados durante a toma de Gracial devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e redução dos efeitos clínicos de Gracial (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).

Redução do controlo do ciclo

Com todos os CHCs, poderão ocorrer hemorragias irregulares (sangramentos ou hemorragias intra-cíclicas), especialmente nos primeiros meses de utilização. Consequentemente, só será significativa a avaliação de qualquer hemorragia irregular após um período de adaptação de 3 ciclos.

Se as hemorragias irregulares persistirem ou ocorrerem após ciclos menstruais regulares, então deverão ser consideradas causas não hormonais e ser tomadas as medidas de diagnóstico necessárias para excluir uma neoplasia ou gravidez. Estas medidas poderão incluir uma curetagem.

Nalgumas mulheres, a hemorragia de privação poderá não ocorrer durante o intervalo sem comprimidos. Se os comprimidos tiverem sido tomados de acordo com o descrito na secção 4.2, é improvável que a mulher esteja grávida. No entanto, se antes da falta da primeira hemorragia de privação, os comprimidos não tiverem sido tomados de acordo com estas instruções ou se não ocorrerem duas hemorragias de privação, dever-se-á despistar uma gravidez antes de continuar a toma do CHC.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações

As interações entre contraceptivos orais e outros medicamentos poderão originar hemorragias intracíclicas e /ou falência contraceptiva. As seguintes interações têm sido referidas na literatura.

Metabolismo hepático: Poderão ocorrer interações com medicamentos indutores das enzimas microssômicas, as quais poderão resultar no aumento da depuração das hormonas sexuais (por exemplo, hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e, possivelmente também, a oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina e preparações contendo a erva de S. João). Geralmente, a indução enzimática máxima não é observada durante 2-3 semanas mas se ocorrer poderá permanecer durante, pelo menos, 4 semanas após a suspensão da terapêutica medicamentosa.

Tem sido notificada também falência contraceptiva com antibióticos, tais como a ampicilina e tetraciclina. O mecanismo deste efeito não está esclarecido.

As mulheres a fazer tratamento com qualquer um destes medicamentos deverão usar temporariamente um método de barreira além do CHC ou escolher outro método contraceptivo. Com os medicamentos indutores das enzimas microssômicas, o método de barreira deverá ser utilizado durante o tempo da administração concomitante do fármaco e nos 28 dias após a sua suspensão. Em caso de tratamento a longo prazo com medicamentos indutores das enzimas microssômicas, deverá ser considerado outro método contraceptivo. As mulheres a fazerem tratamento com antibióticos (exceto rifampicina e griseofulvina, os quais também atuam como indutores das enzimas microssômicas) deverão usar um método de barreira até 7 dias após descontinuação. Se o período durante o qual é usado um método de barreira se prolongar para além do fim dos comprimidos desse blister do CHC, o próximo blister deverá ser iniciado sem se fazer o habitual intervalo sem comprimidos.

Os contraceptivos orais poderão afetar o metabolismo de outros medicamentos. Consequentemente, as concentrações plasmáticas e tissulares tanto podem estar aumentadas (por exemplo, ciclosporina) como diminuídas (por exemplo, lamotrigina).

Nota: Deve-se consultar a informação sobre a prescrição da medicação concomitante de forma a identificar potenciais interações.

Análises laboratoriais

A utilização de esteroides contraceptivos poderá influenciar os resultados de certas análises laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireóide, suprarrenal e renal, valores das proteínas plasmáticas (de transporte), por exemplo, globulinas de ligação aos corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros

do metabolismo dos hidratos de carbono e parâmetros de coagulação e fibrinólise. Em geral, as alterações mantêm-se dentro dos valores laboratoriais normais.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Gracial não está indicado durante a gravidez. Se ocorrer uma gravidez durante o tratamento com Gracial, deverá suspender-se imediatamente a toma dos comprimidos. No entanto, a maioria dos estudos epidemiológicos têm revelado não existir um risco aumentado de malformações fetais em mulheres que tomaram CHCs antes da engravidar, nem de efeitos teratogénicos quando CHCs, foram tomados inadvertidamente no início da gravidez.

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

Amamentação

O aleitamento pode ser influenciado pelos CHCs uma vez que estes podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Consequentemente, o uso de CHCs não deverá ser geralmente recomendado antes do total desmame do lactente. Pequenas quantidades de esteroides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos poderão ser eliminados no leite, mas não existe evidência que este facto possa afetar adversamente a saúde do lactente.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Descrição das reações adversas selecionadas

Em mulheres a utilizarem 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 efeitos indesejáveis possivelmente relacionados que têm sido notificados em utilizadoras de Gracial ou CHCs em geral encontram-se listados na tabela seguinte (1). Todos os efeitos indesejáveis encontram-se classificados por classe de sistema de órgãos e frequência; frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($1/1.000$; $< 1/100$) e raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$).

Classe de Sistema	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
-------------------	------------	------------------	-------

de Órgãos			
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição		Retenção de líquidos	
Perturbações do foro psiquiátrico	Humor deprimido, humor alterado	Líbido diminuída	Líbido aumentada
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Enxaqueca	
Afeções oculares			Intolerância às lentes de contacto
Vasculopatias			Tromboembolismo venoso Tromboembolismo arterial
Doenças gastrointestinais	Náuseas, dor abdominal	Vómitos, diarreia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, urticária	Eritema nodoso, eritema polimorfo
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Mastodínia, tensão mamária	Aumento de volume da mama	Leucorreia, corrimento mamilar
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso		Diminuição de peso

(1) Estão listados os termos MedDRA mais apropriados para descrever uma determinada reação adversa. Não são listados sinónimos ou situações relacionadas, mas devem ser também ser tidas em consideração.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não têm sido notificados efeitos adversos graves relacionados com sobredosagem. Os sintomas que poderão ocorrer nesta situação incluem: náuseas, vômitos e, em mulheres jovens, hemorragia vaginal ligeira. Não existem antídotos e o tratamento a seguir deverá 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: G03AB05

Gracial é um contraceptivo oral bifásico que contém desogestrel como componente progestagénico. O conceito bifásico define-se por um baixo e gradual aumento da dose de progestagénio enquanto que, ao mesmo tempo, a dose de estrogénio é reduzida. Com este conceito, o ciclo menstrual pode ser melhorado quando comparado com os CO monofásicos, mas mantendo a sua elevada eficácia contraceptiva.

O efeito contraceptivo dos CHCs é baseado na interação de diversos fatores, sendo os mais importantes a inibição da ovulação e as alterações no muco cervical. Assim como a proteção contra a gravidez, os CHCs possuem outras propriedades positivas que, considerando as suas propriedades negativas (ver secção 4.4 "Advertências e precauções especiais de utilização" e secção 4.8 "Efeitos Indesejáveis"), podem ser úteis na decisão do método de contraceção. Os ciclos menstruais tornam-se mais regulares e as perdas menstruais menos abundantes e dolorosas, que em último caso podem ter impacto na diminuição da ocorrência de défice de ferro. Por outro lado, existe evidência de um risco reduzido de tumores fibroquísticos da mama, quistos do ovário, doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica e cancro do endométrio e ovário com os CHCs de alta dosagem (50 µg de etinilestradiol). Ainda não está confirmado se estes dados também se aplicam aos CHCs de baixa dosagem.

Gracial pode ser usado tanto para tratar como para prevenir a ocorrência do acne ligeiro a moderado.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Desogestrel

Absorção

O desogestrel administrado por via oral é rápida e completamente absorvido e convertido em etonogestrel. Os picos de concentrações séricas são atingidos dentro de aproximadamente 1,5 horas após administração. A biodisponibilidade é de 62 - 81%.

Distribuição

O etonogestrel liga-se à albumina sérica e à globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG). Apenas 2-4% das concentrações séricas totais da substância circula sob a forma livre e 40-70% estão especificamente ligadas à SHBG. O aumento da SHBG induzido pelo etinilestradiol influencia a distribuição pelas proteínas plasmáticas, aumentando a fração ligada à SHBG e diminuindo a fração ligada à albumina. O volume aparente de distribuição do desogestrel é de 1,5 l/kg.

Biotransformação

O etonogestrel é completamente metabolizado pelas vias conhecidas do metabolismo dos esteroides. A taxa de depuração metabólica do soro é cerca de 2 ml/min/kg. Não foram observadas interações com a administração concomitante de etinilestradiol.

Eliminação

Os valores séricos do etonogestrel diminuem em duas fases. A fase terminal é caracterizada por uma semivida de cerca de 30 horas. O desogestrel e os seus metabolitos são eliminados por via urinária e biliar numa razão cerca de 6:4.

Situações de estado de equilíbrio

A farmacocinética do etonogestrel é influenciada pelos valores de SHBG, que aumentam três vezes por ação do etinilestradiol. Após administração diária, os valores circulantes da substância aumentam duas a três vezes, atingindo o estado de equilíbrio na segunda metade do ciclo de tratamento.

Etinilestradiol

Absorção

O etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. Os picos de concentrações séricas são atingidos após 1 a 2 horas. A biodisponibilidade absoluta com resultado da conjugação pré-sistémica e do efeito da primeira passagem é de cerca de 60%.

Distribuição

O etinilestradiol tem uma forte mas não específica ligação à albumina plasmática (aproximadamente 98,5%) e induz um aumento da concentração sérica da SHBG. Foi determinado um volume aparente de distribuição de cerca de 5 l/kg.

Biotransformação

O etinilestradiol é submetido a uma conjugação pré-sistémica, quer na mucosa do intestino delgado quer no fígado. O etinilestradiol é primariamente metabolizado por

hidroxilação aromática, mas forma-se uma grande variedade de metabolitos hidroxilados e metilados e estes estão presentes como formas livres ou conjugados glucuronidos e sulfatos. A taxa de depuração metabólica é cerca de 5 ml/min/kg.

Eliminação

Os valores séricos do etinilestradiol diminuem em duas fases. A fase terminal é caracterizada por uma semivida de cerca de 24 horas. A substância não modificada não é excretada e os metabolitos do etinilestradiol são eliminados por via urinária e biliar numa razão de 4:6. A semivida dos metabolitos excretado é de 1 dia, aproximadamente.

Situações de estado de equilíbrio

As concentrações de equilíbrio são atingidas após 3-4 dias quando os valores séricos do fármaco são 30 a 40% mais elevadas comparado com a dose única.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano quando os CHCs são utilizados como recomendado, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva. No entanto, deve ser tido em conta que os esteroides sexuais podem promover o crescimento de alguns tumores e tecidos hormono-dependentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos azuis:

Sílica coloidal anidra

Lactose mono-hidratada

Amido de batata

Povidona

Ácido esteárico

Indigotina (E 132),

DL- alfa tocoferol.

Comprimidos brancos:

Sílica coloidal anidra

Lactose mono-hidratada

Amido de batata

Povidona

Ácido esteárico

DL- alfa tocoferol.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Não congelar.
Manter o blister dentro da embalagem exterior para proteger da luz e humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/Alu acondicionado numa saqueta de alumínio laminado.
Dimensão das embalagens: 22 comprimidos e 3x22 comprimidos.
Cada blister contém 22 comprimidos (7 comprimidos azuis e 15 comprimidos brancos).

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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irlanda

8. NUMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 2520385 – 22 comprimidos, associação, blister de PVC/Alu.
N.º de registo: 2520484 – 3 x 22 comprimidos, associação, blister de PVC/Alu.

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

Data da primeira autorização: 07 de junho de 1997
Data de renovação da AIM: 07 de junho de 2002

APROVADO EM
12-03-2019
INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO