



## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Anette 0,120 / 0,015 mg 120 microgramas / 15 microgramas/24h sistema de libertação vaginal.

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Anette contém 11,0 mg de etonogestrel e 3,474 mg de etinilestradiol.

O anel liberta etonogestrel e etinilestradiol numa quantidade média de 0,120 mg e 0,015 mg 120 microgramas / 15 microgramas por 24 horas, respetivamente, durante um período de 3 semanas.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Sistema de libertação vaginal.

Anette é um anel flexível, transparente, incolor a quase incolor, com um diâmetro exterior de cerca de 54 mm e uma espessura de 4 mm.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção.

Anette destina-se a mulheres em idade fértil. A segurança e a eficácia foram estabelecidas em mulheres com idade compreendida entre os 18 e os 40 anos.

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

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

Para obter eficácia contraceptiva, Anette tem de ser usado de acordo com as instruções recomendadas (ver “Como usar Anette” e “Como iniciar Anette”).

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Anette em adolescentes com menos de 18 anos de idade ainda não foram estudadas.

##### Modo de administração

COMO USAR ANETTE



Anette pode ser inserido na vagina pela própria mulher. O médico deverá esclarecer a mulher sobre o modo de inserção e remoção de Anette. Para fazer a inserção, a mulher deverá escolher a posição que achar mais confortável, por exemplo, de pé com uma das pernas elevada, de cócoras ou deitada. Anette deve ser comprimido e inserido na vagina até a mulher se sentir confortável. A posição exata de Anette na vagina não é crítica para o efeito contraceptivo do anel (ver Figuras 1-4).

Uma vez inserido (ver “Como iniciar Anette”), Anette deverá permanecer na vagina continuamente durante 3 semanas. É um bom hábito para a mulher verificar regularmente a presença de Anette na vagina (por exemplo, antes e depois das relações sexuais). Se Anette for expelido acidentalmente, a mulher deverá seguir as recomendações dadas na secção 4.2, “Como proceder se o anel tiver estado temporariamente fora da vagina” (para mais informações, ver também a secção 4.4, “Expulsão”). Anette deverá ser retirado após 3 semanas de uso, no mesmo dia da semana em que foi inserido. Após um intervalo de tempo de uma semana sem anel, deverá ser colocado um novo anel (por exemplo, se Anette for inserido numa 4ª feira cerca das 22.00 horas, o anel deverá ser removido também numa 4ª feira, 3 semanas mais tarde, cerca das 22.00 horas. Na 4ª feira seguinte, um novo anel deverá ser inserido). Anette pode ser removido prendendo o dedo indicador no bordo do anel ou agarrando o anel entre os dedos indicador e médio e puxando o anel para fora (Figura 5). O anel utilizado deverá ser recolocado na saqueta (manter fora do alcance das crianças e dos animais domésticos) e descartado do modo descrito na secção 6.6. A hemorragia de privação começa, habitualmente, 2 a 3 dias após a remoção de Anette e poderá não terminar completamente antes da data de inserção do anel seguinte.

#### Utilização com outros métodos de barreira femininos vaginais

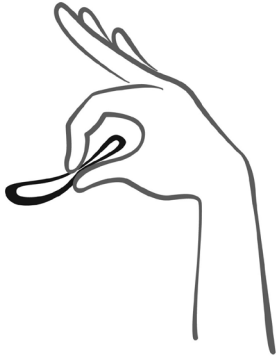
Anette pode interferir com a correta colocação e posição de certos métodos de barreira femininos, tais como um diafragma, cone cervical ou preservativo feminino. Estes métodos contraceptivos não devem ser utilizados como métodos alternativos com Anette.

Figura 1



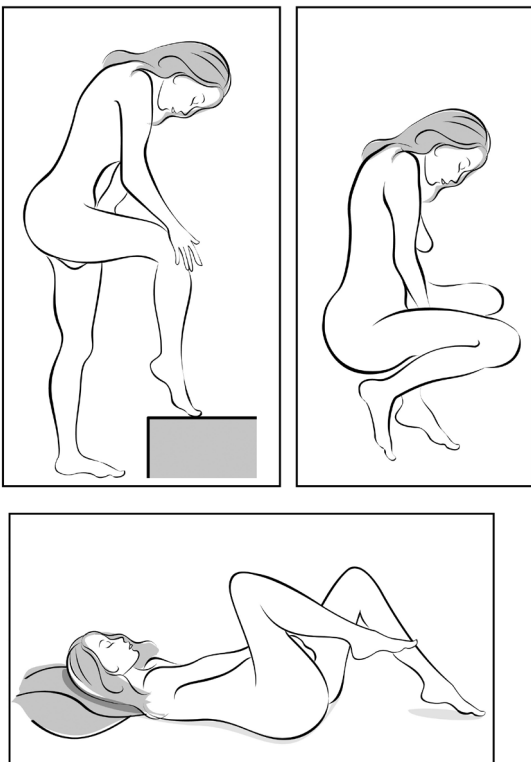
Retirar Anette da saqueta

Figura 2



Comprimir o anel

Figura 3



Escolher uma posição confortável para colocar o anel



Figura 4A



Figura 4B

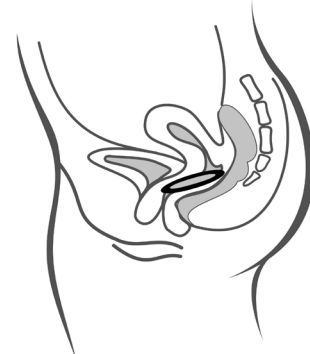
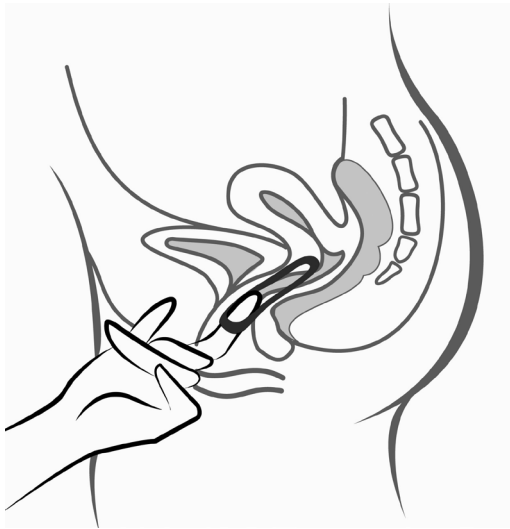


Figura 4C

Introduzir o anel na vagina com uma mão (Figura 4A). Se necessário, os lábios vaginais podem ser afastados com a outra mão. Empurrar o anel para o interior da vagina até estar bem ajustado (Figura 4B). Deixar o anel assim colocado durante 3 semanas (Figura 4C).

Figura 5



Anette pode ser removido prendendo o dedo indicador no bordo do anel ou agarrando o anel entre os dedos indicador e médio e puxando o anel para fora.

## COMO INICIAR ANETTE

Quando nenhum contraceptivo hormonal foi usado no ciclo anterior:

O anel tem que ser inserido no primeiro dia do ciclo natural da mulher (isto é no primeiro dia do seu período menstrual). É possível inseri-lo entre os dias 2 e 5, mas, durante o primeiro ciclo, recomenda-se o uso de um método de barreira durante os primeiros 7 dias de utilização de Anette.

Quando muda de um contraceptivo hormonal combinado:

A mulher deverá inserir Anette, o mais tardar, no dia seguinte ao último dia do intervalo de tempo sem comprimidos, sistema transdérmico ou com comprimidos placebo, do seu anterior contraceptivo hormonal combinado.



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

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

Quando muda de um método só com progestagénio (minipílula, implante ou injeção) ou sistema intrauterino (SIU) libertador de progestagénio)

Em relação à minipílula, a mulher poderá mudar para o anel vaginal em qualquer dia do ciclo.

Quanto à mudança de um implante ou SIU para o anel, ela deverá ser feita no dia da remoção. No caso da injeção, a mudança deverá ser feita no dia em que a próxima injeção deveria ser tomada.

Em todos estes casos, a mulher deverá usar um método de barreira adicional durante os primeiros 7 dias de utilização de Anette.

Após um aborto ocorrido no primeiro trimestre:

A mulher pode iniciar imediatamente. Neste caso, a mulher não necessita de tomar medidas contraceptivas adicionais. Se uma mudança imediata for considerada indesejável, a mulher deverá seguir o conselho dado em “Quando nenhum contraceptivo hormonal foi usado no ciclo anterior”. Entretanto, deverá ser aconselhado o uso de um método contraceptivo alternativo.

Após um parto ou um aborto ocorrido no segundo trimestre:

Quanto às mulheres a amamentar, ver secção 4.6.

A mulher deverá ser aconselhada a iniciar Anette durante a quarta semana após um parto ou um aborto ocorrido no segundo trimestre de gravidez. Se o anel for inserido mais tarde, a mulher deve ser aconselhada a utilizar também um método de barreira durante os primeiros 7 dias de uso de Anette. No entanto, se a mulher já teve relações sexuais, deve-se excluir a possibilidade de gravidez ou esperar pela primeira menstruação antes da inserção de Anette.

## DESVIOS AO ESQUEMA POSOLÓGICO RECOMENDADO

A eficácia contraceptiva e o controlo do ciclo podem estar comprometidos se a mulher não seguir o esquema posológico recomendado. Para que a eficácia contraceptiva não se perca em caso de desvio ao esquema posológico, aconselha-se o seguinte:

- Como proceder no caso de um intervalo de tempo mais prolongado sem anel

A mulher deverá inserir um novo anel assim que se lembre. Adicionalmente, deverá ser utilizado um método de barreira (por exemplo, preservativo masculino) durante os 7 dias seguintes. Se ocorrerem relações sexuais durante o intervalo de tempo sem anel, deve-se ponderar a possibilidade de uma gravidez. Quanto mais prolongado for o intervalo de tempo sem anel, maior será o risco de gravidez.

- Como proceder se o anel tiver estado temporariamente fora da vagina

Anette deverá ser mantido na vagina, continuamente, durante 3 semanas. No caso de o anel ser expelido acidentalmente, ele poderá ser lavado com água fria a morna (nunca com água quente) e deverá ser reinserido imediatamente.



Se Anette estiver fora da vagina menos de 3 horas, a eficácia contraceptiva não é reduzida. A mulher deverá reinserir o anel logo que possível, mas o mais tardar até ao final dessas três horas.

Se Anette estiver fora da vagina, ou suspeitar que tenha estado fora da vagina, por mais de 3 horas durante a 1ª ou 2ª semana de utilização, a eficácia contraceptiva poderá ter diminuído. A mulher deverá reinserir o anel assim que se lembrar. Um método de barreira (por exemplo, preservativo) deverá ser utilizado simultaneamente até Anette ter permanecido continuamente na vagina durante 7 dias. Quanto mais tempo o Anette estiver fora da vagina e quanto mais perto estiver do intervalo de tempo sem anel, maior será o risco de gravidez.

Se Anette estiver fora da vagina, ou suspeitar que tenha estado fora da vagina, durante mais de 3 horas durante a 3ª semana do período de utilização de 3 semanas, a eficácia contraceptiva poderá estar reduzida. A mulher deverá deitar fora esse anel, podendo escolher uma das seguintes opções:

1) Inserir imediatamente um novo anel

Nota: Inserindo um novo anel irá iniciar-se um novo período de três semanas. A mulher pode não ter a hemorragia de privação correspondente ao ciclo anterior. Contudo, poderão ocorrer hemorragias, metrorragias ou sangramentos.

2) Ter a hemorragia de privação e inserir um novo anel, no máximo, até 7 dias depois (7 x 24 horas) da remoção ou expulsão do anel anterior.

Nota: Deverá optar-se por esta situação apenas se o anel foi usado de forma contínua nos 7 dias anteriores.

Se o Anette tiver estado fora da vagina durante um período indeterminado, a possibilidade de gravidez deve ser considerada. Deve ser realizado um teste de gravidez antes da inserção de um novo anel.

• Como proceder em caso de utilização mais prolongada do anel

Embora este esquema não seja recomendado, desde que Anette tenha sido utilizado, no máximo, durante 4 semanas, a eficácia contraceptiva mantém-se adequada. A mulher poderá manter o seu intervalo de tempo de uma semana sem anel e, seguidamente, inserir um novo anel. Se Anette tiver permanecido na vagina durante mais de 4 semanas, a eficácia contraceptiva poderá estar diminuída; portanto, antes de inserir um novo Anette deverá excluir-se a possibilidade de uma gravidez.

Se a mulher não tiver seguido o esquema posológico recomendado e não tiver hemorragia de privação no intervalo de tempo seguinte sem anel, deverá também excluir-se a possibilidade de uma gravidez antes da inserção de um novo Anette.

## COMO PROCEDER PARA ATRASAR OU ALTERAR O INÍCIO DA MENSTRUACÃO

Se em casos excepcionais for necessário atrasar um período menstrual, a mulher pode inserir um novo anel sem fazer o intervalo de tempo sem anel. O anel seguinte poderá ser usado até um máximo de 3 semanas. Poderão ocorrer hemorragias, metrorragias ou sangramentos. A utilização regular de Anette deverá ser retomada após o habitual intervalo de tempo de uma semana sem anel.

Para alterar o dia do início da menstruação, da data esperada para outro dia da semana, a mulher pode ser aconselhada a encurtar o próximo intervalo de tempo sem anel tantos dias quantos os desejados. Quanto mais curto for esse intervalo de tempo, maior será o risco de não ocorrer uma hemorragia de privação e ocorrerem hemorragias intracíclicas e sangramentos durante o uso do anel seguinte.



### 4.3 Contraindicações

Os contraceptivos hormonais combinados (CHCs) não deverão ser utilizados nas seguintes situações. Se uma destas situações surgir pela primeira vez durante o uso de Anette, o anel deverá ser imediatamente retirado.

- 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 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 atual ou antecedentes se associada a hipertrigliceridemia grave.
  - Presença ou antecedentes de doença hepática grave desde que os valores da função hepática não tenham regressado aos valores normais.
  - Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos).
  - Patologia maligna ou suspeita de situações malignas dos órgãos genitais ou da mama, se sensíveis aos esteroides sexuais.
  - Hemorragia vaginal não diagnosticada.
  - Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Anette está contraindicado para utilização concomitante com medicamentos que contenham ombitasivir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, medicamentos contendo glecaprevir/pibrentasivir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver secções 4.4 e 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 Anette deve ser discutida com a mulher.

Em caso de agravamento ou primeiro aparecimento de alguma destas patologias ou fatores de risco, a mulher deve ser aconselhada a contactar o seu médico para determinar se a utilização de Anette deve ser descontinuada.

### 1. Patologia circulatória

#### 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 Anette poderão elevar este nível de risco para duas vezes. A decisão de utilizar qualquer medicamento que não um com o risco menor de TEV deve ser tomada apenas depois de discutida com a mulher, para assegurar que esta compreende o risco de TEV com Anette, 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 de baixa dosagem que contêm levonorgestrel, cerca de 6<sup>1</sup> desenvolverão um TEV em um ano. Verificaram-se resultados inconsistentes sobre o risco de TEV com Etinilestradiol + Etonogestrel comparado com CHCs que contêm levonorgestrel (com cálculos do risco relativo desde sem aumento, RR=0,96 a um aumento de quase duas vezes, RR=1,90). Tal corresponde, aproximadamente, entre 6 e 12 TEVs num ano em cada 10.000 mulheres que utilizam Etinilestradiol + Etonogestrel.

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

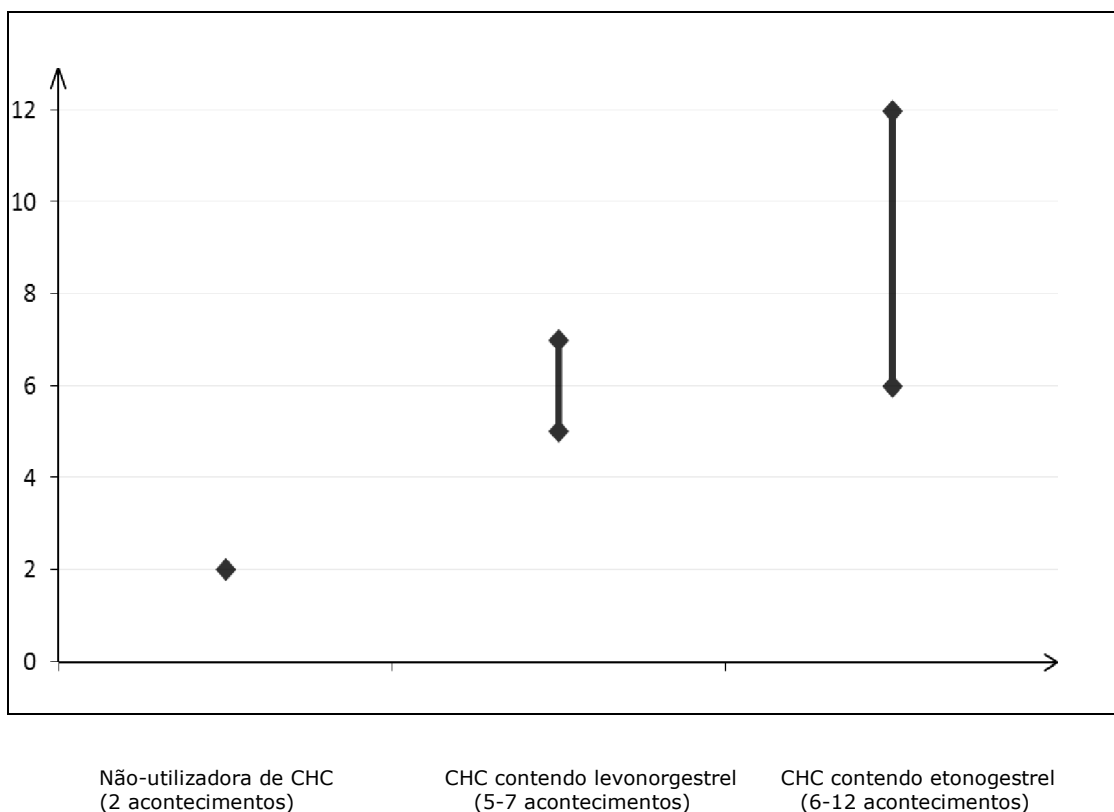
- A TEV pode ser fatal em 1 a 2% dos casos.

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

---

<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





- 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).

Anette é contraindicado se uma mulher apresenta 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 que a soma dos fatores individuais - neste caso, o seu risco total de TEV deve 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 as 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 Anette 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 na 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 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 descolorada na perna.

Os sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir:

- 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") são não-específicos e podem 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 a 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 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 acidente cerebrovascular em utilizadoras de CHC aumenta em mulheres com fatores de risco (ver tabela).

Anette é contraindicado se uma mulher apresentar um fator de risco grave ou múltiplos fatores de risco de TEA que a colocam num risco elevado de trombose arterial (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 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 <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 fibrilação 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 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 súbitos 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 de 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, estomago;
- 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.



Em caso de suspeita ou confirmação de TEV ou TEA, a utilização de CHCs deve ser interrompida. Deve ser iniciado um método adequado de contraceção devido a teratogenicidade da terapêutica anticoagulante (cumarínicos).

### Tumores

Estudos epidemiológicos relataram que, em mulheres infetadas com o papiloma vírus humano (HPV), o uso prolongado de contraceptivos orais pode contribuir como fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma cervical. No entanto, existe ainda incerteza sobre até que ponto esta observação é influenciada por variáveis de confundimento (por exemplo, diferente número de parceiros sexuais ou uso de contraceptivos de barreira). Não existem dados epidemiológicos sobre o risco de carcinoma cervical nas utilizadoras de Etinilestradiol + Etonogestrel (ver “Exame / Consulta médica”).

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos mostrou que existe um ligeiro aumento do risco relativo (RR=1,24) de carcinoma da mama diagnosticado em mulheres a utilizar COCs. Este risco adicional desaparece gradualmente durante os 10 anos seguintes a paragem do COC. Dado que o carcinoma da mama é raro numa mulher com menos de 40 anos de idade, o número adicional de diagnósticos de carcinoma da mama em mulheres a utilizar ou que utilizaram recentemente COCs é reduzido, em comparação com o risco global de cancro. O carcinoma da mama diagnosticado nas mulheres utilizadoras de COCs encontra-se, normalmente, num estadio clinicamente menos avançado do que o diagnosticado nas não utilizadoras. A observação dum maior risco de carcinoma da mama poderá estar relacionada quer com um diagnóstico mais precoce nas utilizadoras de COCs, quer com os efeitos biológicos dos COCs ou com a combinação de ambos.

Em casos raros, foram descritos 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 ocasionar risco de vida. Dever-se-á considerar a hipótese de um tumor hepático no diagnóstico diferencial quando ocorre uma dor abdominal intensa na parte superior do abdómen, uma hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal numa mulher que usa Etinilestradiol + Etonogestrel.

### Outras situações

Mulheres com hipertrigliceridemia ou com história familiar relacionada podem ter um risco aumentado de pancreatite quando utilizam contraceptivos hormonais.

Embora tenha sido referido um ligeiro aumento nos valores da pressão arterial em muitas das mulheres que utilizam contraceptivos hormonais, os aumentos clinicamente relevantes são raros. Ainda não se estabeleceu uma relação definitiva entre a utilização de contraceptivos hormonais e a hipertensão. No entanto, se ocorrer uma hipertensão persistente, clinicamente significativa, durante a utilização de Anette, é prudente o médico suspender o uso do anel e tratar a hipertensão. Quando for considerado correto, a utilização poderá ser retomada desde que se tenha conseguido um valor normal da pressão arterial com uma terapêutica anti-hipertensora.



Foi notificada a ocorrência ou agravamento das seguintes situações durante a utilização de contraceptivos hormonais ou uma gravidez, sem uma evidência concreta da relação causa/efeito com os contraceptivos hormonais: icterícia e/ou prurido relacionados com colestase; litíase biliar; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome urémico hemolítico; Coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda de audição relacionada com otosclerose.

Estrogénios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angiedema hereditário e adquirido.

As alterações agudas ou crónicas da função hepática podem requerer interrupção da utilização de Anette até que os marcadores da função hepática voltem ao normal. A recorrência de uma icterícia e/ou prurido relacionados com colestase, previamente ocorridos durante uma gravidez ou anterior utilização de hormonas esteroides sexuais obriga à interrupção do uso do anel.

Embora os estrogénios e progestagénios possam ter um efeito sobre a resistência periférica à insulina e à tolerância à glicose, não se provou a necessidade de alterar o regime terapêutico nas mulheres diabéticas que utilizam contraceção hormonal. No entanto, uma mulher diabética que utilize Anette deve ser cuidadosamente vigiada, especialmente nos primeiros meses de utilização.

Tem sido referido um agravamento da doença de Crohn e de colite ulcerosa associado à utilização dos contraceptivos hormonais.

Ocasionalmente, poderá surgir cloasma, especialmente numa mulher com antecedentes de cloasma gravídico. Uma mulher com tendência para cloasma deve evitar exposição ao sol ou radiação UV durante a utilização de Anette.

Se uma mulher tiver em alguma das seguintes situações clínicas, é provável que não seja capaz de colocar Anette corretamente ou que possa perder o anel: prolapso do colo do útero, cistocelo e/ou rectocelo e obstipação grave ou crónica.

Foi, muito raramente, notificada a inserção de Anette inadvertidamente através da uretra e a possibilidade de ficar posicionado na bexiga. Consequentemente, este posicionamento incorreto deverá ser considerado no diagnóstico diferencial em casos de sintomas de cistite.

Durante a utilização de Anette, poderá ocorrer ocasionalmente vaginite. Não há qualquer indicação de que a eficácia de Anette seja alterada pelo tratamento da vaginite, nem que o uso de Anette afete o tratamento da vaginite (ver secção 4.5).

Muito raramente foi notificado que o anel aderiu ao tecido vaginal necessitando de remoção por um profissional de saúde. Em alguns casos, quando cresceu tecido à volta do anel, a remoção foi feita cortando o anel sem incisão no tecido vaginal subjacente.

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.

**EXAME/CONSULTA MÉDICA**



Antes da iniciação ou reinstituição de Anette, 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 contra-indicações (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 Anette, 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 baseadas em orientações de práticas estabelecidas e serem adaptados a cada mulher.

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

### REDUÇÃO DA EFICÁCIA

A eficácia de Anette pode diminuir em caso de desvio ao esquema posológico recomendado (secção 4.2) ou quando for utilizada medicação concomitante que diminua a concentração de ethinylestradiol e/ou etonogestrel no plasma (secção 4.5).

### REDUÇÃO DO CONTROLO DE CICLO

Durante o uso de Anette podem ocorrer perdas hemorrágicas irregulares (sangramentos ou hemorragias intracíclicas). Se as hemorragias irregulares ocorrerem após ciclos menstruais regulares e se Anette estiver a ser utilizado de acordo com o esquema posológico recomendado, dever-se-á ter em atenção a causas não hormonais e tomadas as medidas necessárias para excluir uma neoplasia ou gravidez. Estas medidas poderão incluir uma raspagem uterina.

Nalgumas mulheres, a hemorragia de privação poderá não ocorrer durante o intervalo de tempo sem anel. Se Anette tiver sido utilizado de acordo com as instruções da secção 4.2, é pouco provável que a mulher esteja grávida. No entanto, se Anette não tiver sido utilizado de acordo com aquelas instruções antes da primeira falta da hemorragia de privação ou se ocorrerem duas faltas de hemorragia de privação, dever-se-á averiguar se há gravidez, antes de continuar a utilização de Anette.

### EXPOSIÇÃO DE INDIVÍDUOS DO SEXO MASCULINO AO ETINILESTRADIOL E ETONOGESTREL

O alcance e o possível papel farmacológico da exposição do parceiro sexual masculino ao etinilestradiol e etonogestrel, através da absorção pelo pénis, ainda não foram avaliados.

### ANEIS PARTIDOS

Muito raramente, foi comunicada a ocorrência da abertura do anel de Anette durante a sua utilização (ver secção 4.5). Foi notificada a ocorrência de lesão vaginal associada à quebra do anel. É aconselhado a mulher retirar o anel partido e reinserir um novo anel o mais brevemente possível e



usar um método de barreira adicional, tal como um preservativo, durante os 7 dias seguintes. Deverá ser considerada a possibilidade de gravidez e a mulher deverá contactar o seu médico.

## EXPULSÃO

Têm sido relatados casos em que Anette foi expelido, por exemplo, devido ao facto de Anette não ter sido colocado corretamente, durante a remoção de um tampão, durante a relação sexual ou em casos de obstipação grave ou crónica.

A expulsão durante um período de tempo prolongado pode levar à falha contraceptiva e/ou aparecimento de hemorragias inesperadas. Por este motivo, a mulher deverá ser aconselhada a verificar regularmente a presença de Anette (por exemplo, antes e depois das relações sexuais) de forma a assegurar a eficácia de Anette.

No caso de Anette ser expelido acidentalmente e estiver fora da vagina menos de 3 horas, não há redução da eficácia contraceptiva. A mulher deverá passar o anel por água fria a morna (nunca água quente) e deverá reinserir o anel o mais rapidamente possível, mas o mais tardar, dentro de 3 horas.

Se Anette estiver fora da vagina, ou se suspeitar que esteve fora da vagina, por um período de tempo superior a 3 horas, a eficácia contraceptiva poderá ter diminuído. Neste caso, deverá seguir as recomendações descritas na secção 4.2 “Como proceder se o anel tiver estado temporariamente fora da vagina”.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

### INTERAÇÕES COM OUTROS MEDICAMENTOS

Nota: A informação sobre a prescrição da medicação concomitante deve ser consultada de forma a identificar potenciais interações.

#### Efeito de outros medicamentos sobre Anette

Poderão ocorrer interações com medicamentos ou produtos à base de plantas que induzam as enzimas microssomais, o que pode resultar no aumento da depuração das hormonas sexuais e originar hemorragias intracíclicas e/ou falência contraceptiva.

#### Gestão da terapêutica

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

#### Tratamento de curta duração

As mulheres que estejam a fazer tratamento com medicamentos ou produtos à base de plantas indutores enzimáticos deverão usar temporariamente um método barreira ou outro método de contraceção além de Anette. Atenção: Anette não deve ser utilizado com um diafragma, cone cervical ou preservativo feminino. O método barreira tem de ser usado durante todo o tempo de uso concomitante da terapêutica e durante 28 dias após a sua descontinuação. Se a administração de





medicação concomitante ultrapassar as três semanas do ciclo do anel, o próximo anel deve ser inserido imediatamente, sem o intervalo habitual livre de anel.

#### Tratamento de longa duração

Em mulheres a fazer tratamento de longa duração com fármacos indutores das enzimas hepáticas, é recomendado que seja utilizado outro método contraceptivo fiável não-hormonal.

Foram descritas na literatura as seguintes interações:

#### Substâncias que aumentam a depuração dos CHCs

Podem ocorrer interações com medicamentos indutores das enzimas microsossomais, especificamente as enzimas do citocromo P450 (CYP), o que pode resultar num aumento da depuração, reduzindo as concentrações de hormonas sexuais no plasma, e pode diminuir a eficácia dos contraceptivos hormonais combinados, incluindo Anette. Estes produtos incluem fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina e, possivelmente, também a oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, alguns inibidores da protease do VIH (p. ex. ritonavir) e análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (p. ex. efavirenz), e produtos contendo hipericão [*Hypericum perforatum*]).

#### Substâncias com efeito variável na depuração dos CHCs

Quando utilizadas concomitantemente com contraceptivos hormonais, muitas das combinações de inibidores da protease do VIH (p. ex. nelfinavir) e análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (p. ex. nevirapina), e/ou combinações com medicamentos para o Vírus da Hepatite C (VHC) (p. ex. boceprevir, telaprevir), podem aumentar ou reduzir a concentração plasmática de progestagénio, incluindo etonogestrel ou estrogénios. O efeito final destas alterações poderá em alguns casos ser clinicamente relevante.

#### Substâncias que reduzem a depuração dos CHCs

A relevância clínica de potenciais interações com inibidores enzimáticos mantém-se desconhecida.

A administração concomitante de inibidores fortes do CYP3A4 (p. ex. cetoconazol, itraconazol, claritromicina) ou moderados (p. ex. fluconazol, diltiazem, eritromicina) pode aumentar a concentração plasmática de estrogénios ou progestagénio, incluindo etonogestrel.

Têm sido notificados casos de anéis partidos durante o uso concomitante de preparações intravaginais, incluindo medicamentos antimicóticos, antibióticos e lubrificantes (ver secção 4.4, “Anéis partidos”). Com base em dados farmacocinéticos, é pouco provável que os antimicóticos e espermicidas administrados por via vaginal afetem a eficácia contraceptiva e a segurança de Anette.

Os contraceptivos hormonais podem interferir com o metabolismo de outros fármacos, por este motivo, as concentrações plasmáticas e tecidulares destes podem estar aumentadas (por exemplo, ciclosporina) ou diminuídas (por exemplo, lamotrigina).

#### 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).

Deste modo, as utilizadoras de Anette têm de mudar para um método alternativo de contraceção (por exemplo, contraceção só com progestagénio ou métodos não hormonais) antes de iniciar a terapia com estes regimes terapêuticos combinados. A utilização de Anette poderá ser reiniciada 2 semanas após a finalização dos regimes terapêuticos combinados.

### TESTES LABORATORIAIS

A utilização de contraceptivos esteroides pode influenciar as concentrações de certos exames laboratoriais, incluindo os parâmetros bioquímicos das funções hepática, tiroideia, suprarrenal e renal, os valores plasmáticos das proteínas de transporte, (por exemplo, globulinas de ligação aos corticosteroides e globulinas de ligação as hormonas sexuais) e frações lipídicas/lipoproteicas, os parâmetros do metabolismo dos hidratos de carbono e os parâmetros de coagulação e fibrinólise. Em geral, as alterações verificadas mantem-se dentro dos valores laboratoriais normais.

### INTERAÇÃO COM TAMPÕES

Os dados de farmacocinética mostram que o uso de tampões não tem efeito na absorção sistémica das hormonas libertadas pelo Anette. Em raras ocasiões, Anette pode ser expelido durante a remoção do tampão (ver advertência “Como proceder se o anel tiver estado temporariamente fora da vagina”).

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez

A utilização de Anette não está indicada durante a gravidez. Se ocorrer gravidez com o Anette “in situ”, o anel deverá ser removido. Estudos epidemiológicos alargados mostraram não haver um aumento do risco de malformação do feto em mulheres que tomaram COCs antes de engravidar, nem de efeitos teratogénicos no caso de um COC ter sido inadvertidamente tomado no início de uma gravidez.

Um estudo clínico realizado com um pequeno número de mulheres mostrou que, embora a administração seja intravaginal, as concentrações intrauterinas de esteroides contraceptivos em utilizadoras de Etinilestradiol + Etonogestrel são similares aos valores observados nas utilizadoras de COCs (ver secção 5.2). Experiência clínica da conclusão das gravidezes expostas ao Etinilestradiol + Etonogestrel não tem sido notificada.

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



### Amamentação

O aleitamento pode ser influenciado pelos estrogénios, uma vez que estes podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite. Portanto, o uso de Anette não deve, em geral, ser recomendado antes do total desmame do lactente. O leite materno pode conter pequenas quantidades de esteroides contraceptivos e/ou dos seus metabolitos, mas não há conhecimento de que tenham efeitos adversos sobre a saúde do recém-nascido.

### Fertilidade

Anette está indicado na prevenção da gravidez. Se a mulher quiser parar de utilizar Anette porque quer engravidar, ela é aconselhada a esperar até que tenha um período menstrual natural antes de tentar engravidar, uma vez que isto ajudará a calcular a data de nascimento do bebe.

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

Com base no seu perfil farmacodinâmico, Anette não tem qualquer influência, mesmo desprezível, sobre a capacidade de condução ou de utilização de máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

Os efeitos indesejáveis notificados mais frequentemente nos ensaios clínicos com Etinilestradiol + Etonogestrel foram cefaleias, infeções vaginais e corrimento vaginal, cada um notificado por 5-6% das mulheres.

### 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.

Também outros efeitos indesejáveis foram notificados em mulheres a utilizar CHCs: estes são discutidos com mais detalhe na secção 4.4.

As reações adversas a medicamentos que têm sido notificadas nos ensaios clínicos, estudos observacionais, ou durante a utilização pós-comercialização com Etinilestradiol + Etonogestrel, encontram-se descritas na tabela abaixo. São listados os termos MedDRA mais apropriados para descrever um certo número de efeitos indesejáveis.

Todas as reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos e frequência; frequentes (1/100 to <1/10), pouco frequentes (1/1.000 to <1/100), raros (1/10.000 to <1/1.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de Órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido <sup>1</sup>



Infeções e infestações	Infeção vaginal	Cervicite, Cistite, Infecção do trato urinário		
Doenças do sistema imunitário				Reações de hipersensibilidade, incluindo angiedema e anafilaxia. Exacerbação dos sintomas de angioedema hereditário e adquirido.
Doenças do metabolismo e nutrição		Aumento de apetite		
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão, Diminuição da libido	Instabilidade emocional, Alteração do humor, Oscilações do humor		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia, Enxaqueca	Tonturas, hipoestesia		
Afeções oculares		Distúrbios visuais		
Vasculopatias		Afrontamento s	Tromboembolismo venoso Tromboembolismo arterial	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, Náuseas	Distensão abdominal, Diarreia, Vômitos, Obstipação		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Acne	Alopecia, Eczema, Prurido, Erupção cutânea	Urticária	Cloasma,



Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Lombalgia, Espasmos musculares, Dor nas extremidades		
Doenças renais e urinárias		Disúria, Urgência miccional, Polaquiúria		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Mastalgia, Prurido genital da mulher, Dismenorreia, Dor pélvica, Corrimento vaginal	Amenorreia, Desconforto mamário, Aumento das mamas, Tumor mamário, Pólipo cervical, Coitorragia, Dispareunia, Ectrópio do colo do útero, Doença fibroquística Da mama, Menorragia, Metrorragia, Desconforto pélvico, Síndrome pré-menstrual, Contractura uterina, Sensação de queimadura vaginal, Odor vaginal, Dor vaginal, Desconforto vulvovaginal, Secura vulvovaginal	Galactorreia	Patologias do pênis



Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga, Irritabilidade, Mal-estar geral, Edema, Sensação de corpo estranho		Crescimento excessivo do tecido à volta do anel vaginal
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso	Aumento da pressão arterial		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Desconforto atribuído ao anel, expulsão do anel	Complicações com o anel,		Lesão vaginal associada à quebra do anel

1) Lista de acontecimentos adversos com base na notificação espontânea.

Foram notificados tumores hormono-dependentes (por exemplo, tumores hepáticos, cancro da mama) em associação com o uso de CHC. Para mais informações ver secção 4.4.

Muito raramente, foi comunicada a ocorrência da abertura do anel de Anette durante a sua utilização (ver secções 4.4 e 4.5).

#### Interações

Hemorragias intracíclicas e/ou falência contraceptiva podem resultar de interações de outros medicamentos (indutores enzimáticos) com os contraceptivos hormonais (ver secção 4.5).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

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 existem referências a efeitos adversos graves para a saúde em casos de sobredosagem de contraceptivos hormonais. Os sintomas que poderão ocorrer nesta situação incluem: náuseas, vômitos e, em mulheres jovens, hemorragias vaginais ligeiras. Não existem antídotos e o tratamento deverá ser sintomático.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Outros contraceptivos ginecológicos, Intravaginais, anel vaginal com progestagénio e estrogénio, Código ATC: G02BB01

##### Mecanismo de ação

Anette contém etonogestrel e etinilestradiol. O etonogestrel é um progestagénio derivado da 19-nortestosterona e liga-se com grande afinidade aos recetores da progesterona nos órgãos alvo. O etinilestradiol é um estrogénio largamente utilizado em medicamentos contraceptivos. A ação contraceptiva do anel composto por Etinilestradiol + Etonogestrel baseia-se em vários mecanismos, o mais importante dos quais é a inibição da ovulação.

##### Eficácia e segurança clínicas

Os estudos clínicos foram realizados em todo o mundo (EUA, UE e Brasil) em mulheres com idades compreendidas entre os 18 e os 40 anos. A eficácia contraceptiva parece ser, em tudo, comparável à conhecida com os contraceptivos orais combinados. A tabela seguinte mostra os Índices de Pearl (número de gravidezes por 100 mulheres-ano) encontrados nos estudos clínicos com o anel composto por Etinilestradiol + Etonogestrel.

Método de análise	Índice de Pearl	IC 95%	Nº de ciclos
ITT (utilizadora + falência do método)	0,96	0,64 - 1,39	37.977
PP (falência do método)	0,64	0,35 - 1,07	28.723

Com o uso de COCs de maior dosagem (0,05 mg de etinilestradiol) há redução do risco de carcinoma do endométrio e do ovário. Permanece sem ser avaliado se esta situação se aplica a contraceptivos de menor dosagem, como o anel composto por Etinilestradiol + Etonogestrel.

#### PADRÃO HEMORRÁGICO



Um estudo comparativo alargado com um CO contendo 150 µg de levonorgestrel / 30 µg de etinilestradiol (n=512vs. n=518) que avaliou as características do padrão hemorrágico durante 13 ciclos, mostrou que a incidência de metrorragias ou sangramentos foi mais baixa nas utilizadoras do anel composto por Etinilestradiol + Etonogestrel (2,0 – 6,4%). Além disso, a hemorragia vaginal surgiu exclusivamente durante o intervalo de tempo sem o uso do anel na maioria das mulheres (58,8 – 72,8%).

## EFEITOS SOBRE A DENSIDADE MINERAL

Os efeitos do anel composto por Etinilestradiol + Etonogestrel (n=76) na densidade mineral óssea (DMO) das mulheres foram estudados em comparação com um dispositivo intrauterino não hormonal (DIU) (n=31) durante um período de dois anos. Não foram observados efeitos adversos na massa óssea.

### População pediátrica

A segurança e eficácia do anel composto por Etinilestradiol + Etonogestrel em adolescentes com menos de 18 anos de idade ainda não foram estudadas.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Etonogestrel

#### Absorção

O etonogestrel libertado pelo anel composto por Etinilestradiol + Etonogestrel é rapidamente absorvido pela mucosa vaginal. As concentrações séricas máximas de etonogestrel de, aproximadamente, 1.700 pg/ml são atingidas cerca de 1 semana após a inserção do anel. As concentrações séricas mostram pequenas flutuações e diminuem gradualmente até, aproximadamente, 1.600 pg/ml após 1 semana, 1.500 pg/ml após 2 semanas e 1.400 pg/ml após 3 semanas de utilização. A biodisponibilidade absoluta e, aproximadamente, de 100%, um valor maior do que após uma administração oral. Os valores cervical e intrauterino do etonogestrel foram medidos num pequeno número de mulheres a usar o anel composto por Etinilestradiol + Etonogestrel ou um contraceptivo oral contendo 0,150 mg de desogestrel e 0,020 mg de etinilestradiol. Os valores observados foram comparáveis.

#### Distribuição

O etonogestrel liga-se à albumina sérica e à globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG). O volume de distribuição aparente do etonogestrel é de 2,3 L/kg.

#### Biotransformação

O etonogestrel é metabolizado seguindo as mesmas vias de metabolização conhecidas para os esteroides. A depuração sérica aparente é de cerca de 3,5 l/h.

Não foram observadas interações diretas com o etinilestradiol quando administrados concomitantemente.

#### Eliminação





Os níveis séricos do etonogestrel diminuem em duas fases. A fase terminal de eliminação é caracterizada por uma semivida de cerca de 29 horas. O etonogestrel e os seus metabolitos são excretados numa relação urina/bílis de cerca de 1,7:1. A semivida de excreção dos metabolitos é de cerca de 6 dias.

## Etinilestradiol

### Absorção

O etinilestradiol libertado pelo anel composto por Etinilestradiol + Etonogestrel é rapidamente absorvido pela mucosa vaginal. As concentrações séricas máximas de cerca de 35 pg/ml são atingidas 3 dias após a inserção do anel e diminuem até 19 pg/ml após 1 semana, 18 pg/ml após 2 semanas e 18 pg/ml após 3 semanas de utilização. A exposição sistémica mensal ao etinilestradiol (AUC 0-) com o anel composto por Etinilestradiol + Etonogestrel é de 10,9 ng.h/ml.

A biodisponibilidade absoluta é de cerca de 56 %, sendo comparável com a administração oral de etinilestradiol. Os valores cervical e intrauterino do etinilestradiol foram medidos num pequeno número de mulheres a usar o anel composto por Etinilestradiol + Etonogestrel ou um contraceptivo oral contendo 0,150 mg de desogestrel e 0,020 mg de etinilestradiol. Os valores observados foram comparáveis.

### Distribuição

O etinilestradiol tem uma ligação forte mas inespecífica à albumina plasmática. Determinou-se um volume de distribuição aparente de cerca de 15 l/kg.

### Biotransformação

O etinilestradiol é primariamente metabolizado através duma reação de hidroxilação aromática, mas forma-se uma grande variedade de metabolitos hidroxilados e metilados, que podem existir como formas livres ou conjugados glucuronidos e sulfatos. A depuração aparente é de cerca de 35 l/h.

### Eliminação

Os valores plasmáticos do etinilestradiol diminuem em duas fases. A fase terminal de eliminação é caracterizada por uma grande variação individual da semivida, donde resulta uma semivida media de cerca de 34 horas. O etinilestradiol não modificado não é excretado e os metabolitos do etinilestradiol são excretados numa relação urina/bílis de 1,3:1. A semivida de excreção dos metabolitos é de 1,5 dias, aproximadamente.

## Populações especiais

### População pediátrica

A farmacocinética do anel composto por Etinilestradiol + Etonogestrel em adolescentes saudáveis, do sexo feminino pós-menarca com idade inferior a 18 anos de idade ainda não foi estudada.

### Efeito do compromisso renal

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito da doença renal na farmacocinética do anel composto por Etinilestradiol + Etonogestrel.

### Efeito do compromisso hepático



Não foram realizados estudos para avaliar o efeito da doença hepática na farmacocinética do anel composto por Etinilestradiol + Etonogestrel. No entanto, as hormonas esteroides podem ter uma metabolização reduzida em mulheres com a função hepática comprometida.

Grupos étnicos

Não foram realizados estudos formais para avaliar a farmacocinética em grupos étnicos.

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

Os dados não clínicos com etinilestradiol e etonogestrel revelam que não existe risco especial para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade para a reprodução, para além do que já é conhecido para os humanos.

Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

Os estudos de avaliação de risco ambiental demonstraram que o 17 alfaetilestradiol e etonogestrel podem representar um risco para os microrganismos da superfície aquática (ver secção 6.6).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Co-polímero de vinilacetato de etileno, 28% acetato de vinilo;  
Poliuretano

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

24 meses.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

Saqueta contendo 1 anel de Anette. A saqueta é feita de folha de alumínio com uma camada interior de polietileno de baixa densidade (LDPE) e uma camada exterior de tereftalato de polietileno (PET). A saqueta está embalada numa caixa de cartão com a bula e autocolantes para o calendário da mulher, para a ajudar a lembrar-se de quando deve inserir e remover o anel.

Cada embalagem contém 1, 3 ou 6 anéis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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



Ver secção 4.2.

O anel vaginal deve ser inserido antes do fim do prazo de validade, impresso na caixa após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento é perigoso para o ambiente (ver secção 5.3). Depois de removido o anel vaginal deve ser colocado na saqueta, selado com o adesivo inserido na embalagem e entregue na farmácia para que esse resíduo seja tratado convenientemente.

Qualquer anel não utilizado (prazo de validade expirado) deve ser eliminado de acordo com as exigências locais. O anel vaginal nunca deve ser descartado na sanita.

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

Lifewell Pharmaceutical & Healthcare, Lda.

Largo da Feira dos 27, nº 498

Oliveira de Azeméis

Portugal

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

Nº de registo: 5755236 – 1 sistema de libertação vaginal, 0,12 mg/24 h + 0,015 mg/24 h, saqueta

Nº de registo: 5755244 – 3 sistema de libertação vaginal, 0,12 mg/24 h + 0,015 mg/24 h, saqueta

Nº de registo: 5755251 – 6 sistema de libertação vaginal, 0,12 mg/24 h + 0,015 mg/24 h, saqueta

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

Data da primeira autorização: 01 de Agosto de 2018

Data da última renovação:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

12/2022