

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

ESTREVA 0.1% gel

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de gel contém 1,0325 mg de estradiol hemi-hidratado, correspondente a 1,0000 mg de estradiol anidro. Cada dose contém 0,5 g de gel, o que corresponde a 0,5 mg de estradiol (na forma de 0,516mg de estradiol hemi-hidratado).

Excipientes com efeito conhecido: Propilenoglicol (6,0mg)  
Para lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Gel  
Gel translúcido e inodoro.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Terapêutica hormonal de substituição (THS) para os sintomas de deficiência de estrogénios em mulheres pós-menopáusicas.

A experiência de utilização em mulheres com mais de 65 anos de idade é limitada.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

ESTREVA 0.1% gel é apresentado em bisnagas - frascos com bomba doseadora.

Pode ser necessário premir várias vezes a bomba quando se inicia uma embalagem nova. A primeira dose pode não ser exacta e deve ser rejeitada.

Cada dose contém 0.5 g de gel, ou seja 0.5 mg de estradiol.

#### Posologia

A dose média é de 1.5 g de gel por dia, ou seja, 3 doses consecutivas, durante 24 a 28 dias.

A dose inicial é de 0.5 g de gel por dia, durante 24 a 28 dias.

Esta dose inicial pode ser adaptada em função das necessidades particulares de cada doente.

A dose individual pode variar entre 0.5 a 3 g de gel por dia.

Para o início e continuação do tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, deve ser usada a dose eficaz mais baixa, com a menor duração de tratamento (ver também secção 4.4).

Em mulheres não hysterectomizadas, é altamente recomendável que seja associado um progestagénio pelo menos 12 a 14 dias durante o tratamento com o estradiol em gel, para evitar o aparecimento de hiperplasia do endométrio induzida por estrogénios. Para informações mais detalhadas, consultar a secção "Advertências e precauções especiais de utilização" - hiperplasia do endométrio).

A não ser que haja um diagnóstico prévio de endometriose, não está recomendada a adição de um progestagénio em mulheres hysterectomizadas.

Podem ser seguidos dois regimes terapêuticos:

1) Cíclico: durante 24 a 28 dias, seguido de um período de 2 a 7 dias sem tratamento. Em mulheres não-hysterectomizadas o progestagénio deve ser administrado pelo menos durante os últimos 12 dias do tratamento com estradiol. Podem ocorrer hemorragias de privação durante este período.

2) Contínuo: tratamento sem período de descanso. Em mulheres não-hysterectomizadas o progestagénio deve ser administrado pelo menos 12 dias por mês. Podem ocorrer hemorragias de privação quando terminar o progestagénio.

O tratamento contínuo, não cíclico, pode ser recomendável em situações em que ocorram sintomas marcados de deficiência em estrogénios durante o período de descanso.

Modo de administração

A superfície de aplicação deve ser 2 vezes o tamanho da mão. A doente deve aplicar o gel sobre a pele limpa, seca e intacta, de preferência após o banho, pela manhã ou à noite, no abdómen, coxas, braços ou ombros.

O gel não deve ser aplicado na mama ou sobre qualquer mucosa. Deve ser evitado o contacto com os olhos. Não é necessário massajar o gel; no entanto é aconselhado deixar secar cerca de 2 minutos antes de se vestir. O gel não mancha a roupa. As mãos devem ser lavadas depois da aplicação.

O esquecimento de uma dose pode aumentar a probabilidade de hemorragias de privação e “spotting”.

As doentes devem ser informadas de que crianças não devem entrar em contacto com a área do corpo onde o gel de estradiol foi aplicado (ver secção 4.4).

#### 4.3 Contra-indicações

- Confirmação, passado ou suspeita de cancro da mama;
- Confirmação ou suspeita de tumores malignos estrogénio-dependentes (por exemplo, cancro do endométrio);
- Hemorragia genital ainda não esclarecida;
- Hiperplasia do endométrio não tratada;
- Tromboembolismo venoso idiopático prévio, ou activo (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Distúrbios trombofílicos conhecidos (por exemplo, deficiência de proteína C, S ou antitrombina, ver secção 4.4)
- Doença tromboembólica arterial recente ou activa (por exemplo, angina, enfarte do miocárdio);
- Doença hepática aguda ou história de doença hepática, enquanto os testes de função hepática se mantiverem alterados;
- Hipersensibilidade à substância activa ou a algum dos excipientes listados na secção 6.1;
- Porfíria

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para o tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, a THS só deve ser iniciada para sintomas que afectem desfavoravelmente a qualidade de vida. Em todos os casos, a avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser feita pelo menos anualmente e a THS só deve ser continuada enquanto o benefício superar o risco.

Evidências sobre os riscos associados com THS no tratamento da menopausa precoce são limitadas. Devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres mais jovens, no entanto, o equilíbrio entre benefícios e riscos para estas mulheres podem ser mais favoráveis do que em mulheres mais velhas.

Exame médico/Acompanhamento:

Antes de iniciar ou recomeçar a THS, deve-se realizar um exame completo da história clínica pessoal e familiar. O exame físico (incluindo pélvico e mama) deve ser orientado pela história clínica e pelas contra-indicações e precauções de utilização. Durante o tratamento, recomenda-se a realização de exames periódicos com frequência e natureza adaptados a cada mulher.

A mulher deve ser aconselhada sobre quais as alterações na mama que devem ser reportadas ao seu médico ou enfermeira (ver abaixo “Cancro da mama”). Os exames, incluindo mamografia, devem ser realizados de acordo com as práticas correntes, modificadas de acordo com as necessidades clínicas individuais.

Situações que precisam de supervisão:

Se qualquer das seguintes situações estiver presente, tiver ocorrido anteriormente, e/ou se se tiver agravado durante a gravidez ou num tratamento hormonal prévio, a doente deve ser rigorosamente vigiada. Deve ser levado em conta que estas situações podem recidivar ou agravarem-se durante o tratamento com ESTREVA 0.1 % Gel, em particular:

- Leiomiomas (fibrose uterina) ou endometriose
- Factores de risco para perturbações tromboembólicas (ver abaixo)
- Factores de risco para tumores estrogénio dependentes, por exemplo, 1º grau de hereditariedade para cancro da mama
- Hipertensão
- Perturbações hepáticas (por exemplo, adenoma hepático)
- Diabetes mellitus com ou sem complicação vascular
- Colelitíase
- Enxaqueca ou cefaleia (grave)
- Lúpus eritematoso sistémico (LES)
- Antecedentes de hiperplasia do endométrio (ver abaixo)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerose

Razões para a interrupção imediata da terapêutica:

A terapêutica deve ser descontinuada se for identificada uma contra-indicação e nas seguintes situações:

Icterícia ou deterioração da função hepática

Aumento significativo da pressão arterial

Aparecimento de cefaleias tipo enxaqueca

Gravidez

Hiperplasia do endométrio e cancro:

Em mulheres com um útero intacto, o risco de hiperplasia do endométrio e de carcinoma está aumentado quando os estrogénios são administrados isoladamente por períodos prolongados. O aumento relatado do risco de carcinoma do endométrio entre as utilizadoras de apenas estrogénio é 2 a 12 vezes maior em comparação com as não utilizadoras, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogénio (ver secção 4.8). Após a interrupção do tratamento, o risco pode permanecer elevado por pelo menos 10 anos.

A adição de um progesteroa ciclicamentedurante pelo menos 12 dias por mês / ciclo de 28 dias ou terapêutica contínua combinada estrogénio-progestagénio em mulheres não hysterectomizadas impede o excesso de risco associado com a THS com estrogénio isolado.

Não foi demonstrada a segurança do endométrio com a adição de progestagénios para doses orais de estradiol > 2 mg, estrogénios equinos conjugados > 0,625 mg e sistemas transdérmicos > 50 ug / dia.

Durante os primeiros meses de tratamento podem ocorrer hemorragias de privação ou “spotting”. Se algum tempo após o início da terapêutica aparecer uma hemorragia de privação ou “spotting”, ou se se mantiver após o tratamento ter sido descontinuado, a causa deve ser investigada, o que pode incluir uma biópsia do endométrio de modo a excluir uma doença maligna.

A estimulação com estrogénios isolados pode conduzir a transformações malignas ou pré-malignas nos focos de endometriose. Consequentemente, deve ser considerada a adição de progestagénios à terapêutica de substituição de estrogénios em mulheres que tenham sido submetidas a hysterectomia, devido a endometriose, se se conhecer que tenham endometriose residual.

Cancro da mama:

A evidência global revela um risco aumentado de cancro da mama nas mulheres submetidas a THS combinada com estrogénio-progestagénio ou com estrogénio isolado, que é dependente da duração do tratamento.

#### Terapêutica combinada estrogénio-progestagénio

O estudo aleatorizado controlado por placebo, o estudo Women's Health Initiative (WHI), e uma meta-análise de estudos epidemiológicos prospectivos são concordantes na identificação de um risco aumentado de cancro da mama em mulheres que tomam THS combinada de estrogénio-progestagénio, que se torna aparente ao fim de cerca de 3 (1-4) anos (ver secção 4.8).

#### THS com estrogénio isolado

O estudo WHI não encontrou nenhum aumento do risco de cancro de mama em mulheres hysterectomizadas utilizando THS com estrogénio. Estudos observacionais comunicaram apenas um pequeno aumento do risco de cancro da mama diagnosticado, que é inferior ao observado em utilizadoras de combinações estrogénio-progestagénio (ver secção 4.8).

Os resultados de uma grande meta-análise revelaram que, depois da interrupção do tratamento, o risco acrescido diminui com o tempo e o tempo necessário para regressar ao estado inicial depende da duração da utilização anterior de THS. Quando a THS foi utilizada durante um período superior a 5 anos, o risco pode persistir durante 10 anos ou mais.

A THS, especialmente o tratamento associado de estrogénio-progestagénio, aumenta a densidade das imagens mamográficas, o que pode afectar desfavoravelmente a detecção radiológica do cancro da mama.

#### Cancro do ovário:

O cancro do ovário é muito mais raro do que o cancro da mama.

A evidência epidemiológica de uma grande meta-análise sugere um ligeiro aumento do risco em mulheres que tomam THS apenas com estrogénios ou THS combinada com estrogénios-progestagénios, que se torna evidente no período de 5 anos de utilização e que diminui com o tempo após a interrupção do tratamento.

Alguns outros estudos, incluindo o ensaio Women's Health Initiative (WHI), sugerem que a utilização de THS combinadas pode estar associada a um risco semelhante ou ligeiramente menor (ver Secção 4.8).

#### Tromboembolismo venoso (TEV):

THS está associada com um risco 1,3-3 vezes maior de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), isto é, de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano de THS (ver Secção 4.8).

Geralmente, os factores de risco reconhecidos para TEV incluem uso de estrógenos, idade avançada, cirurgia extensa, imobilização prolongada, obesidade (IMC > 30 kg / m<sup>2</sup>), o período de gravidez / pós-parto, lupus eritematoso sistémico (LES) e cancro. Não há consenso sobre o possível papel das veias varicosas no TEV.

Como em todos os doentes no pós-operatório, as medidas profiláticas devem ser consideradas para evitar um TEV após a cirurgia. Caso após a cirurgia se siga uma imobilização prolongada, é recomendada a suspensão temporária da THS 4 a 6 semanas mais cedo. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher possa ser completamente mobilizada.

As mulheres sob tratamento anticoagulante crónico requerem uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco da utilização da THS.

Se se desenvolver TEV após início da terapêutica, o tratamento deve ser descontinuado. As doentes devem ser informadas para contactarem imediatamente o seu médico sempre que tomem conhecimento de qualquer sintoma tromboembólico (p. ex.: inchaço doloroso de uma das pernas, dor repentina no peito, dispneia).

Doentes com antecedentes de TEV ou estados trombofílicos conhecidos têm um risco aumentado de TEV. A THS está contraindicada nestes doentes.

Em mulheres sem história pessoal de TEV, mas com um parente de primeiro grau com história de trombose em idade jovem, deve ser efectuado o rastreio após o aconselhamento cuidadoso quanto às suas limitações (apenas

uma proporção de defeitos trombofílicos são identificados pela triagem). Se um defeito trombofílico com episódios de trombose em membros da família for identificado ou se o defeito for grave (por exemplo, deficiência de antitrombina, proteína S, proteína C" ou uma combinação de defeitos) a THS está contra-indicada.

#### Doença arterial coronária (DAC):

Não há evidências de estudos controlados e randomizados de proteção contra o enfarte do miocárdio em mulheres com ou sem DAC que receberam terapêutica combinada de estrogénio-progestagénio ou THS com estrogénio isolado.

#### Terapia combinada estrogénio-progestagénio

O risco relativo de DAC durante a utilização de THS combinada de estrogénio e progestagénio está ligeiramente aumentado. Dado que o risco absoluto da linha de base de DAC é fortemente dependente da idade, o número de casos adicionais de DAC devido à utilização de progestagénio + estrogénio é muito baixo em mulheres saudáveis perto da menopausa, mas vai aumentando com o avanço da idade.

#### Estrogénio – terapêutica única

Estudos clínicos randomizados não encontraram aumento do risco de DAC em mulheres hysterectomizadas usando a terapêutica com estrogénio isolado.

#### Acidente vascular cerebral (AVC):

A terapêutica combinada de estrogénio-progestagénio e a terapêutica com estrogénios isolados estão associados com um aumento do risco de acidente vascular cerebral isquémico até 1,5 vezes. O risco relativo não muda com a idade ou o tempo desde a menopausa. No entanto, como o risco de base de acidente vascular cerebral é fortemente dependente da idade, o risco global de acidente vascular cerebral em mulheres que utilizam THS vai aumentar com a idade (ver secção 4.8).

#### Outras condições:

Os estrogénios podem provocar retenção de líquidos, pelo que as mulheres com insuficiência cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas.

Mulheres com hipertrigliceridémia devem ser cuidadosamente acompanhadas durante a substituição dos estrogénios ou durante a terapêutica hormonal de substituição, uma vez que foram relatados casos raros de um grande aumento dos triglicéridos plasmáticos, causando pancreatite, em casos de terapêutica com estrogénios nestas situações.

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

Os estrogénios aumentam a globulina que fixa a tiroxina (TBG), levando a um aumento da hormona da tiróide sérica total, de acordo com o determinado pelo iodo ligado às proteínas (PBI), pelos níveis de T4 (determinados por coluna ou doseamento radioimunológico), ou pelos níveis de T3 (determinados por doseamento radioimunológico). A captação de T3 pela resina encontra-se diminuída, reflectindo um elevado nível de globulina que fixa a tiroxina (TBG). As concentrações de T3 e T4 livres encontram-se inalteradas. Outras proteínas de ligação podem aparecer elevadas no soro, i.e. globulina de fixação dos corticosteróides (CBG) e a globulina de fixação das hormonas-sexuais (SHBG) levando a um aumento dos níveis séricos de corticosteróides e hormonas sexuais esteróides, respectivamente. As concentrações de hormona biológica activa ou livre mantêm-se inalteradas. Outras proteínas plasmáticas podem estar aumentadas (relação angiotensina/renina, anti-tripsina- $\alpha$ -1, ceruloplasmina).

A THS não melhora a função cognitiva. Existem algumas evidências, de risco aumentado de demência provável em mulheres com mais de 65 anos que iniciaram THS combinada ou de estrogénio isolado.

#### Elevações ALT

Durante os ensaios clínicos com o regime terapêutico combinado, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir associado ou não a dasabuvir, para o vírus da hepatite C (VHC) foram significativamente mais frequentes aumentos da ALT 5 vezes acima do limite superior normal em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, como os CHC. Para além disso, e também nos doentes tratados com glecaprevir/pibrentasvir, foram observados aumentos da ALT nas mulheres a utilizarem medicamentos com etinilestradiol, tais como os CHC. As mulheres a utilizar medicamentos contendo outros estrogénios, diferentes do etinilestradiol, como o estradiol, tiveram uma taxa de aumento de ALT similar à das que não receberam qualquer estrogénio, no entanto, devido ao número limitado de mulheres a tomar estes estrogénios, recomenda-se precaução na administração concomitante com o regime terapêutico combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir associado ou não a dasabuvir, bem como do regime com glecaprevir/pibrentasvir. Ver secção 4.5.

#### Potencial de transferência do estradiol

Se nenhuma precaução for tomada, estradiol gel pode ser transferido para outras pessoas por contacto directo da pele.

Portanto, são recomendadas as seguintes precauções:

para o doente:

lavar as mãos com sabão após a aplicação do gel,

cobrir a área de aplicação com vestuário depois do gel secar,

tomar duche antes de qualquer situação em que está previsto este tipo de contato.

para as pessoas que não estão a ser tratadas com gel ESTREVA® 0,1%:

no caso de contacto com uma área de aplicação, que não foi lavada e não está coberta com a roupa, lavar a área de pele sobre a qual o estradiol pode ter sido transferida, usando água e sabão.

#### Potencial transferência de estradiol para crianças

O gel de estradiol pode ser acidentalmente transferido para crianças através da área da pele onde foi aplicado.

Têm sido notificados relatos pós-comercialização de seios protuberantes e massas da mama em doentes pré-púberes do sexo feminino, puberdade precoce, ginecomastia e massas da mama em doentes pré-púberes do sexo masculino no seguimento de exposição secundária involuntária a gel de estradiol. Na maioria dos casos, a situação foi solucionada com a erradicação da exposição ao estradiol.

As doentes devem ser aconselhadas a:

não permitir que outras pessoas, especialmente crianças, entrem em contato com a área exposta da pele e tapar o local de aplicação com roupa, se necessário. Em caso de contacto, a pele da criança deve ser lavada com sabão e água o mais rapidamente possível.

consultar um médico em caso de sinais e sintomas (desenvolvimento mamário ou outras alterações sexuais) numa criança que possa ter sido acidentalmente exposta ao gel de estradiol.

#### Excipientes que apresentam uma acção ou efeito conhecido

A presença de propileno glicol pode causar irritações cutâneas.

#### 4.5 Interações com outros medicamentos e outras formas de interação:

O metabolismo dos estrogénios pode ser aumentado pela utilização concomitante de medicamentos indutores enzimáticos, especificamente as enzimas do citocromo P450, tais como os anticonvulsivantes (por exemplo fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (por exemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina e efavirenz).

O ritonavir e o nelfinavir, embora sejam conhecidos como inibidores fortes, pelo contrário, exibem propriedades indutoras quando usados concomitantemente com hormonas esteróides.

Os produtos à base de plantas, contendo erva de São João (*Hypericum Perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogénios.

Com a administração transdérmica, o efeito de primeira passagem no fígado é evitado, pelo que os estrogénios aplicados por via transdérmica podem ser menos afectados pelos indutores enzimáticos do que as hormonas orais.

Clinicamente, um metabolismo aumentado de estrogénios e progestagénios pode levar a uma diminuição do efeito e alterações no perfil da hemorragia uterina.

#### Efeito da THS com estrogénios noutros medicamentos

Anticoncepcionais hormonais contendo estrogénios demonstraram diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de lamotrigina quando coadministrados devido à indução da glucuronidação da lamotrigina. Isso pode reduzir o controlo das convulsões. Embora a potencial interação entre a terapêutica hormonal de substituição e a lamotrigina não tenha sido estudada, espera-se que exista uma interação semelhante, o que pode levar a uma redução no controlo das convulsões em mulheres que tomam os dois medicamentos em simultâneo.

#### Interações farmacodinâmicas

Durante os ensaios clínicos com o regime terapêutico combinado, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir associado ou não a dasabuvir, para o Vírus da Hepatite C (VHC) foram significativamente mais frequentes aumentos da ALT 5 vezes acima do limite superior normal em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, como os CHC. As mulheres a utilizar outros estrogénios, diferentes do etinilestradiol, como o estradiol, tiveram uma taxa de aumento de ALT similar à das que não receberam qualquer estrogénio, no entanto, devido ao número limitado de mulheres a tomar estes estrogénios, recomenda-se precaução na administração concomitante com o regime terapêutico combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir associado ou não a dasabuvir, bem como do regime com glecaprevir/pibrentasvir (ver secção 4.4).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e amamentação

##### Gravidez

ESTREVA 0.1 % Gel não se encontra indicado durante a gravidez. Se ocorrer uma gravidez durante a medicação com ESTREVA 0.1 % Gel, o tratamento deve ser imediatamente interrompido.

Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos realizados até à data e relevantes, no que se refere à exposição fetal inadvertida aos estrogénios, evidenciam a ausência de efeitos teratogénicos ou fetotóxicos.

##### Amamentação

ESTREVA 0.1 % Gel não se encontra indicado durante a fase de aleitamento.

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

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de condução e utilização de máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Efeitos indesejáveis graves associados com a utilização da terapêutica de substituição hormonal também são mencionadas na secção "Advertências e precauções especiais de utilização".

#### Lista tabelar de reações adversas

A tabela abaixo lista os efeitos indesejáveis que têm sido relatados em utilizadoras de terapia hormonal de substituição (THS) por classes de sistemas de órgãos MedDRA (MedDRA SOCs).

Classes de Sistema de órgãos	Frequentes > 1/100; <1/10	Pouco frequentes > 1/1000; <1/100	Raros (≥ 1/10,000; <1/1,000)
Doenças do sistema imunitário		Reacções de hipersensibilidade	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Aumento ou perda de peso		
Perturbações do foro psiquiátrico		Estado depressivo	Ansiedade, libido aumentada ou diminuída
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Tonturas	Enxaqueca

Afecções oculares		Distúrbios da visão	Intolerância a lentes de contacto
Cardiopatias		Palpitações	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, náuseas	Dispépsia	Inchaço, Vômitos
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Rash, prurido	Eritema, urticária	Hirsutismo, acne
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Cãimbras musculares
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Hemorragia vaginal / uterino incluindo spotting	Dor mamária, parestesia mamária	Dismenorreia, corrimento vaginal, síndrome pré-menstrual, aumento mamário
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Edema	Fadiga

O termo MedDRA mais apropriado é utilizado para descrever uma determinada reacção e respectivos sinónimos e condições relacionadas.

#### Risco de cancro da mama

Um risco até 2 vezes maior de ter cancro da mama diagnosticado é reportado em mulheres que tomam a terapêutica combinada estrogénio-progestagénio por mais de 5 anos.

O risco acrescido em utilizadoras de terapêutica com estrogénio isolado é inferior ao risco observado em utilizadoras de combinações de estrogénio-progestagénio.

O nível de risco depende da duração da utilização (ver secção 4.4).

São apresentadas abaixo as estimativas de risco absoluto com base nos resultados do maior ensaio aleatorizado controlado por placebo (Estudo-WHI) e da maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospectivos.

Maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospectivos

Estimativa do risco adicional de cancro da mama após 5 anos de utilização em mulheres com IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Idade no início da THS (anos)	Incidência por 1000 mulheres que nunca fizeram THS durante um período de 5 anos (50-54 anos)*	Razão de risco	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS após um período de 5 anos
THS com estrogénio isolado			
50	13,3	1,2	2,7
Combinação estrogénio-progestagénio			
50	13,3	1,6	8,0
* Retirado de taxas de incidência de base em Inglaterra, em 2015, em mulheres com IMC 27 (kg/m <sup>2</sup> ) Nota: dado que a incidência base de cancro da mama varia nos países da UE, o número de casos adicionais de cancro de mama irá também variar proporcionalmente.			

Estimativa do risco adicional de cancro da mama após 10 anos de utilização em mulheres com IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Idade no início da THS	Incidência por 1000 mulheres que nunca fizeram THS durante	Razão de risco	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS após um período de 10 anos

(anos)	um período de 10 anos (50-59 anos)*		
THS com estrogénio isolado			
50	26,6	1,3	7,1
Combinação estrogénio-progestagénio			
50	26,6	1,8	20,8
* Retirada das taxas de incidência de base em Inglaterra, em 2015, em mulheres com IMC 27 (kg/m <sup>2</sup> ) Nota: dado que a incidência de cancro da mama varia nos países da UE, o número de casos adicionais de cancro da mama irá também variar proporcionalmente.			

\*Retirada das taxas de incidência de base em Inglaterra, em 2015, em mulheres com IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)  
Nota: dado que a incidência base de cancro da mama varia nos países da UE, o número de casos adicionais de cancro da mama irá também variar proporcionalmente.

Estudos US WHI – Risco adicional estimado de cancro de mama após 5 anos de uso

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo durante 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS durante cinco anos (IC 95%)
CEE estrogénio isolado			
50-79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA estrogénio e progestagénio‡			
50-79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)

\* Estudo WHI em mulheres sem útero, não mostrou um aumento no risco de cancro de mama

‡ Quando a análise foi restrita a mulheres que não tinham usado TSH antes do estudo, não existiu risco aumentado aparente durante os primeiros 5 anos de tratamento: depois de 5 anos, o risco foi superior ao das não-utilizadoras.

Risco de cancro do endométrio:

Mulheres na pós-menopausa com útero

O risco de cancro do endométrio é de cerca de 5 em cada 1000 mulheres com útero não utilizadoras de THS.

Em mulheres com útero, a utilização de THS apenas com estrogénio não é recomendada, pois aumenta o risco de cancro do endométrio (ver secção 4.4).

Dependendo da duração de utilização única do estrogénio e da dose de estrogénio, o aumento do risco de cancro do endométrio em estudos de epidemiologia variou de entre 5 e 55 casos adicionais diagnosticados em cada 1000 mulheres entre as idades de 50 e 65.

A adição de um progestagénio à terapêutica com estrogénio durante pelo menos 12 dias por ciclo pode impedir o aumento do risco. No Estudo Million Women a utilização durante cinco anos de THS combinada (sequencial ou contínua) não aumentou o risco de cancro do endométrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Risco de cancro do ovário

O uso a longo prazo de THS de estrogénio isolado ou da combinação estrogénio e progestagénio tem sido associado a um ligeiro aumento do risco de cancro do ovário (ver secção 4.4).

Uma meta-análise de 52 estudos epidemiológicos indicou um aumento do risco de cancro do ovário nas mulheres que utilizam atualmente THS em comparação com as mulheres que nunca usaram THS (RR 1.43, 95 % IC 1.31-1.56). Nas mulheres com idades entre 50 e 54 anos que tomam THS há 5 anos, resulta em cerca de 1 caso adicional por cada 2000 utilizadoras. Nas mulheres com idades entre 50 e 54 anos que não tomam THS, cerca de 2 em cada 2000 mulheres serão diagnosticadas com cancro do ovário ao longo de um período de 5 anos.

Risco de tromboembolismo venoso

A THS está associada com um risco relativo 1,3-3 vezes superior de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um evento como esse é mais provável no primeiro ano de utilização TH (ver secção 4.4). Os resultados dos estudos WHI são apresentados n:

Estudos WHI - Risco adicional de TEV durante 5 anos de utilização

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo durante 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS
Estrogénio isolado oral *			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)
Associação oral estrogénio e progestagénio			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

\* Estudo em mulheres sem útero

Risco de doença arterial coronária

O risco de doença arterial coronária está ligeiramente aumentada em utilizadoras de THS com associação de estrogénio e progestagénio com mais de 60 anos de idade (ver secção 4.4).

Risco de acidente vascular cerebral isquémico

O uso de estrogénio isolado e combinação estrogénio + progestagénio está associado com um aumento até 1,5 vezes do risco relativo de AVC isquémico. O risco de AVC hemorrágico não está aumentado durante a utilização da THS.

Este risco relativo não é dependente da idade ou da duração de utilização, mas como o risco de base é fortemente dependente da idade, o risco geral de AVC em mulheres que usam THS vai aumentar com a idade (ver secção 4.4).

Estudos WHI - Risco adicional de acidente vascular cerebral isquémico\* durante 5 anos de utilização

Intervalo de idade (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço placebo durante 5 anos	Rácio risco e IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS
50-59	8	1.3 (1.1 1.6)	3 (1-5)

\* nenhuma diferenciação foi feita entre acidente vascular cerebral isquémico e hemorrágico.

Foram notificados outros efeitos indesejáveis em associação com o tratamento com estrogénio / progestagénio:

Doença da vesícula biliar.

Alterações da pele e tecidos subcutâneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.

Provável demência com idade superior a 65 anos (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

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

Estudos de toxicidade aguda não indicam um risco de efeitos adversos graves em caso de ingestão acidental de um múltiplo da dose terapêutica diária.

APROVADO EM  
12-01-2024  
INFARMED

A sobredosagem é improvável com aplicação transdérmica. Em algumas mulheres podem ocorrer náuseas, vômitos e hemorragias de privação. Não existe um antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.1 – Tratamento de substituição – Hormonas e outros medicamentos usados no tratamento de doenças endócrinas - Gónadas  
Classificação ATC: G03C A03 – Estradiol

#### Mecanismo de ação

Estrogénio natural por via transdérmica

A substância activa, o estradiol-17 $\beta$  sintético, é química e biologicamente idêntico ao estradiol endógeno humano. Substitui a perda de produção de estrogénio na mulher menopáusicas e alivia os sintomas da menopausa.

#### Informação dos ensaios clínicos

O alívio dos sintomas da menopausa foram obtidos durante as primeiras semanas de tratamento.

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Num estudo farmacocinético, a aplicação de 1,5 g de ESTREVA 0.1 % Gel (ou seja, 1,5 mg) numa superfície de 400 cm<sup>2</sup> de pele abdominal, é seguida pelo aumento progressivo dos níveis séricos de estradiol que, após administração única, atinge uma concentração média de 40 pg/ml. Com a aplicação repetida da mesma dose sobre a mesma superfície, o estado de equilíbrio é atingido em 4 dias. As taxas médias, 24 horas após a última aplicação, são da ordem dos 40 pg/ml e o pico médio ao 22º dia é de 70 pg/ml.

A administração repetida de 3 g de ESTREVA 0.1 % Gel leva a um aumento de duas vezes da área sob a curva observada com 1,5 g de gel.

A biodisponibilidade do estradiol percutâneo depende da área da superfície de aplicação e varia de mulher para mulher, sendo necessário adaptar a posologia a cada caso individual, em função da sintomatologia clínica.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade aguda dos estrogénios é baixa. Devido às grandes diferenças entre espécies animais e entre humanos, os resultados pré-clínicos são um indicador restrito para a aplicação de estrogénios em humanos.

Em experimentação animal o estradiol apresenta um efeito embriotal em doses relativamente baixas; foram observadas malformações do tracto urogenital e efeminização dos caracteres masculinos no feto.

Os dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico revelaram efeitos estrogénicos relacionados com a actividade farmacológica da molécula.

O produto acabado é levemente irritante para a pele, irritante para os olhos, e mostra boa tolerância na administração tópica repetida, não sendo sensibilizante.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

Etanol a 96%, água purificada, propilenoglicol, éter monoetílico do dietilenoglicol (Transcutol), carbómero (Carbopol 1382), trolamina, edetato dissódico.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saco de alumínio com um frasco branco de polietileno de alta densidade contendo 50 g de gel, com uma bomba doseadora.

Embalagens de 1 e 3 frascos de 50g.

A bomba doseadora liberta doses unitárias de 0.5 g de gel, contendo 0.5 mg de estradiol.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Theramex Ireland Limited  
3rd Floor, Kilmore House,  
Park Lane, Spencer Dock,  
Dublin 1, D01 YE64  
Irlanda

## 8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

2902880 – embalagem de 50 g

3419389 – embalagem de 3x50 g

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

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 14 de abril de 1999

Data da última renovação da autorização de introdução no mercado: 15 de Novembro de 2016

APROVADO EM  
12-01-2024  
INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO