

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Femoston 2/10, comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido cor de tijolo contém estradiol hemi-hidratado equivalente a 2 mg de estradiol.

Cada comprimido amarelo contém estradiol hemi-hidratado equivalente a 2 mg de estradiol e 10 mg de didrogestrona.

Excipiente com efeito conhecido: lactose mono-hidratada: 118,2 mg de lactose mono-hidratada (comprimido cor de tijolo revestido por película) e 109,4 mg (comprimido amarelo revestido por película).

Lista completa dos excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos redondos e biconvexos gravados com 379 numa das faces (7mm).

Comprimidos cor de tijolo de 2 mg e comprimidos amarelos de 2 mg /10 mg.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Na terapêutica hormonal de substituição (THS) para os sintomas da deficiência em estrogénio na mulher pós-menopáusica há pelo menos 6 meses desde a última menstruação.

Na prevenção da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com elevado risco de fraturas futuras que sejam intolerantes a, ou em que estejam contraindicadas, outros medicamentos aprovados para a prevenção da osteoporose. (Ver também secção 4.4).

A experiência no tratamento de mulheres com mais de 65 anos de idade é limitada.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Femoston 2/10 é um medicamento indicado na THS sequencial contínua, para administração oral.

O estrogénio é doseado continuamente. O progestagénio é adicionado nos últimos 14 dias de todos os ciclos de 28 dias, de um modo sequencial.

O tratamento inicia-se com um comprimido cor de tijolo diariamente nos primeiros 14 dias seguido por um comprimido amarelo nos 14 dias seguintes, como assinalado no calendário de 28 dias da embalagem.

Femoston 2/10 deve ser tomado de forma contínua, sem intervalo entre as embalagens.

No início e continuação do tratamento de sintomas pós-menopáusicos, deve ser administrada a menor dose eficaz e durante o menor período de tempo (ver secção 4.4).

De um modo geral, o tratamento combinado sequencial deve ser iniciado com Femoston 1/10.

Dependendo da resposta clínica, a posologia pode ser subsequentemente ajustada.

As doentes que vão mudar de um tratamento sequencial contínuo ou cíclico devem completar o ciclo de 28 dias e depois alterar para Femoston 2/10.

As doentes que vão mudar de outro tratamento combinado contínuo podem começar a terapêutica a qualquer momento.

Se foi esquecida uma dose, recomenda-se a toma do comprimido assim que possível. Caso já tenham passado mais de 12 horas, o tratamento deve continuar com a dose seguinte sem tomar o comprimido esquecido. A probabilidade de surgir uma hemorragia de privação ou ligeiras perdas de sangue pode aumentar.

Femoston 2/10 pode ser tomado independentemente da ingestão de alimentos.

População pediátrica:

Não existe indicação relevante para a utilização de Femoston 2/10 na população pediátrica.

### 4.3 Contraindicações

- Cancro da mama diagnosticado, no passado ou suspeito.
- Tumores malignos estrogénio-dependentes diagnosticados ou suspeitos (por ex. cancro do endométrio).
- Hemorragia genital não diagnosticada.
- Hiperplasia do endométrio não tratada.
- Tromboembolismo venoso prévio ou ativo (trombose venosa profunda, embolia pulmonar).
- Doenças trombofílicas conhecidas (por ex. deficiência em antitrombina, proteína C, proteína S, ver secção 4.4).
- Doença tromboembólica arterial ativa ou recente (por ex. angina, enfarte do miocárdio).
- Doença hepática aguda ou história de doença hepática, em que os testes da função hepática não normalizaram.

- Porfíria.
- Meningioma ou história de meningioma.
- Hipersensibilidade conhecida às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A THS, no tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, apenas deve ser iniciada quando os sintomas afetam adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, deve ser efetuada uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios, pelo menos anualmente e, a THS só deve ser continuada enquanto o benefício ultrapassar o risco.

A evidência relativamente aos riscos associados à THS no tratamento da menopausa prematura é limitada. No entanto, devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres mais novas, o balanço dos benefícios e riscos pode ser mais favorável para estas mulheres do que para mulheres mais velhas.

##### Exame médico/monitorização

Antes de se iniciar ou de reinstaurar a THS, deve ser recolhida a história clínica pessoal e familiar completa da doente. O exame médico (incluindo pélvico e da mama) deve ser orientado pela história da doente e pelas contraindicações e precauções de utilização. Durante o tratamento, recomendam-se check-ups periódicos, com frequência e características adaptadas a cada mulher. As doentes devem ser aconselhadas sobre que alterações da mama devem notificar ao seu médico ou enfermeiro (ver abaixo “Cancro da mama”). Devem ser feitos exames complementares de diagnóstico, incluindo exames de imagiologia apropriados, por ex. uma mamografia, de acordo com a prática de rastreio correntemente aceite, alterada de acordo com as necessidades clínicas individuais.

##### Situações que necessitam de vigilância

Se alguma das situações seguintes estiver presente, tenha ocorrido previamente, e/ou tiver sido agravada durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a doente deve ser cuidadosamente vigiada. Deve ser tido em consideração que estas condições podem recorrer ou agravar durante o tratamento com Femoston 2/10, nomeadamente:

- Leiomioma (fibromas uterinos) ou endometriose
- Fatores de risco para doenças tromboembólicas (ver abaixo)
- Fatores de risco de tumores estrogénio-dependentes, por ex. hereditariedade em 1º grau para o cancro da mama
- Hipertensão
- Perturbações hepáticas (por ex. adenoma hepático)
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular
- Colelitíase
- Enxaquecas ou cefaleias (graves)
- Lúpus eritematoso sistémico
- História de hiperplasia do endométrio (ver abaixo)
- Epilepsia

- Asma
- Otosclerose

Razões para suspensão imediata da terapêutica:

A terapêutica deve ser suspensa caso se verifique uma contraindicação e nas situações seguintes:

- Icterícia ou deterioração da função hepática
- Aumento significativo da pressão arterial
- Reaparecimento de cefaleia tipo enxaqueca
- Gravidez

Hiperplasia do endométrio e carcinoma

- Nas mulheres com útero intacto, o risco de hiperplasia do endométrio e de carcinoma aumenta quando se administram estrogénios isolados por períodos prolongados. O aumento notificado de risco de cancro do endométrio entre as utilizadoras de estrogénios isolados varia entre 2 a 12 vezes mais quando comparado com as não utilizadoras, dependendo da duração do tratamento e da dose dos estrogénios (ver secção 4.8). Após interromper o tratamento, o risco pode permanecer elevado durante pelo menos 10 anos.
- A adição de um progestagénio ciclicamente durante pelo menos 12 dias por mês/28 dias do ciclo ou a terapêutica combinada contínua estrogénio-progestagénio, na mulher não hysterectomizada, pode prevenir o excesso de risco associado à THS com estrogénios isolados.
- Durante os primeiros meses de tratamento podem ocorrer hemorragias de privação ou ligeiras perdas de sangue. Caso ocorram hemorragias de privação ou ligeiras perdas de sangue algum tempo após o início da terapêutica, ou continuarem após interrupção do tratamento, deve-se investigar o motivo, o que pode incluir biopsia do endométrio, de forma a excluir malignidade do endométrio.

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 com estrogénio-progestagénio:

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

Terapêutica com estrogénio isolado:

- O estudo WHI não encontrou aumento de risco de cancro da mama nas mulheres hysterectomizadas em THS com estrogénios isolados. Estudos observacionais notificaram principalmente um pequeno aumento no risco de cancro da mama diagnosticado que foi inferior que o encontrado nas utilizadoras de THS à base de combinações de 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, em particular o tratamento combinado com estrogénios-progestagénio, aumenta a densidade das imagens nas mamografias, o que pode afetar de modo adverso a deteção radiológica do cancro da mama.

#### Cancro do ovário

O cancro do ovário é mais raro 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 WHI, sugerem que a utilização de THS combinada pode estar associada a um risco semelhante, ou ligeiramente menor (ver secção 4.8).

#### Tromboembolismo venoso

- A THS está associada a um aumento do risco de 1,3 a 3 vezes de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), por exemplo trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência deste tipo de evento é mais provável durante o primeiro ano de THS do que nos restantes anos (ver secção 4.8).

- As doentes com estados trombofílicos conhecidos têm um risco acrescido de TEV e a THS pode ser um risco adicional. Pelo que, a utilização de THS neste tipo de doentes está contraindicada (ver secção 4.3).

- Os fatores de risco geralmente reconhecidos para ocorrência de TEV incluem: utilização de estrogénios, idade mais avançada, cirurgia major, imobilização prolongada, obesidade (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), gravidez/período pós-parto, lúpus eritematoso sistémico (LES) e cancro. Não existe consenso quanto ao possível papel das veias varicosas no TEV.

- Tal como em todos os doentes no pós-operatório, devem ser consideradas medidas profiláticas para prevenir o TEV pós-cirúrgico. Se uma cirurgia eletiva é seguida de uma imobilização prolongada, é recomendada a suspensão temporária da THS nas 4 a 6 semanas anteriores. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher recupere completamente a sua mobilidade.

- As doentes sem história pessoal de TEV mas com um familiar em primeiro grau com história de trombose em idade jovem, devem fazer exames após aconselhamento cuidadoso tendo em conta as suas limitações (apenas uma parte dos defeitos trombofílicos são identificados através de exames médicos).

- Se é identificado um defeito trombofílico que aponta para a manifestação de trombose nos elementos da família ou se o defeito for grave (por ex. deficiências em antitrombina, proteína S ou proteína C ou uma combinação de defeitos), a THS está contraindicada.

- As mulheres que estão já sob tratamento anticoagulante necessitam de ser cuidadosamente avaliadas em relação ao risco-benefício da utilização de THS.

- Se ocorrer TEV após início da terapêutica, o medicamento deve ser suspenso. As doentes devem ser advertidas para contactarem imediatamente o seu médico se se aperceberem de algum sintoma tromboembólico potencial (por exemplo, edema doloroso de uma perna, dor torácica súbita, dispneia).

#### Doença arterial coronária (DAC)

Ensaio controlado e aleatórios não mostram evidências de proteção contra o enfarte do miocárdio nas mulheres com ou sem DAC que receberam THS combinada com estrogénio-progestagénio ou também com estrogénios isolados.

#### Terapêutica combinada estrogénio-progestagénio:

O risco relativo de DAC durante a utilização de THS combinada estrogénio-progestagénio está ligeiramente aumentado. Como o risco absoluto inicial de DAC é fortemente dependente da idade, o número de casos adicionais de DAC devido à utilização de estrogénio-progestagénio é muito baixo nas mulheres saudáveis perto da menopausa, mas aumentará na idade mais avançada.

#### Terapêutica com estrogénios isolados:

Dados controlados aleatórios não demonstraram aumento de risco de DAC na mulher histerectomizada a utilizar estrogénios isolados.

#### Acidente Vascular Cerebral Isquémico

A THS combinada estrogénio-progestagénio e a THS com estrogénios isolados estão associadas a um aumento de risco até 1,5 vezes de AVC isquémico. O risco relativo não se altera com a idade ou tempo em menopausa. No entanto, como o risco inicial de Acidente Vascular Cerebral é fortemente dependente da idade, o risco global de AVC nas mulheres em THS irá aumentar com a idade (ver secção 4.8).

#### Aumento da 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 e também com o regime com glecaprevir/pibrentasvir (Ver secção 4.5.).

### Meningioma

Foi notificada a ocorrência de meningiomas (único e múltiplos) em associação com a utilização de estradiol/didrogesterona. As doentes devem ser monitorizadas quanto a sinais e sintomas de meningiomas, em conformidade com a prática clínica. Se uma doente for diagnosticada com meningioma, qualquer tratamento que contenha estradiol/didrogesterona deve ser interrompido (ver secção 4.3). Foi observada diminuição tumoral após a descontinuação do tratamento.

### Outras condições

- Os estrogénios podem causar retenção de fluidos, pelo que as doentes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente vigiadas.
- As mulheres com hipertrigliceridemia prévia devem ser seguidas cuidadosamente durante a terapêutica de substituição hormonal ou de substituição com estrogénios, uma vez que foram notificados casos raros de aumentos significativos de triglicéridos plasmáticos originando pancreatites, na terapêutica com estrogénios em mulheres com esta condição.
- Os estrogénios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angiedema hereditário ou adquirido.
- Os estrogénios aumentam a globulina de ligação à tiroide (TBG), aumentando os níveis totais de hormonas tiroideias em circulação, o que é medido pelo iodo ligado às proteínas (PBI), pelos níveis de T4 (por radioimunoensaio ou por coluna) ou de T3 (por radioimunoensaio). A captação de T3 pela resina está diminuída, o que reflete os níveis aumentados de TBG. As concentrações de T4 e de T3 livres não são alteradas. Pode haver aumento de outras proteínas de ligação no soro, por exemplo da globulina de ligação aos corticoides (CBG) e da globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG), o que origina aumento dos corticosteroides e dos esteroides sexuais em circulação, respetivamente. As concentrações de hormona ativa biológica ou livre não são alteradas. Podem estar aumentadas outras proteínas plasmáticas (substrato renina/angiotensinogénio, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).
- A utilização de THS não melhora na função cognitiva. Há alguma evidência de aumento do risco de demência provável nas mulheres que começam a utilizar THS combinada contínua ou THS com estrogénios isolados após a idade dos 65 anos.
- Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.
- Este tratamento combinado de estrogénio - progestagénio não é um contraceptivo.

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A eficácia dos estrogénios e progestagénios pode ser prejudicada:

- O metabolismo dos estrogénios e dos progestagénios pode estar aumentado com a utilização concomitante de substâncias indutoras das enzimas metabolizadoras de

fármacos, particularmente enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (por ex. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (por ex. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

- O ritonavir e o nelfinavir, apesar de serem conhecidos como inibidores fortes, exibem pelo contrário propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormonas esteroides.

- Preparações à base de plantas contendo Erva de S. João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo dos estrogénios e progestagénios.

- Do ponto de vista clínico, o aumento do metabolismo dos estrogénios e dos progestagénios pode conduzir a uma diminuição do efeito e a alterações do perfil da hemorragia uterina.

#### Efeito da THS com estrogénios e outros medicamentos

Contracetivos hormonais contendo estrogénios quando coadministrados com lamotrigina, demonstraram diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de lamotrigina, devido a indução da glicuronidação da lamotrigina. Isto pode reduzir o controlo das convulsões. Apesar do potencial de interação entre a terapia hormonal de substituição e a lamotrigina ainda não ter sido estudada, é expectável que a uma interação semelhante possa existir, conduzindo a uma redução do controlo das convulsões entre mulheres a tomar ambos os medicamentos.

#### 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 e também com o regime com glecaprevir/pibrentasvir (ver secção 4.4).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

O Femoston 2/10 não está indicado durante a gravidez. Caso ocorra uma gravidez durante o tratamento com Femoston 2/10 este deve ser interrompido imediatamente.

Não há dados adequados da utilização de estradiol/didrogesterona na mulher grávida. Até à data, os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos relevantes de exposição fetal inadvertida a associações de estrogénios e progestagénios, indicam que não há efeitos teratogénicos nem fetotóxicos.

##### Amamentação

O Femoston 2/10 não está indicado durante o aleitamento.

## Fertilidade

O Femoston 2/10 não está indicado durante a idade fértil.

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

Os efeitos de Femoston 2/10 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas medicamentosas notificadas com muita frequência em doentes tratados com estradiol/didrogesterona, em ensaios clínicos, foram cefaleias, dor abdominal, dor/tensão mamária e dor lombar.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados com as frequências indicadas abaixo, em ensaios clínicos (n=4929). \*Foi atribuída a frequência "Raros" aos efeitos indesejáveis notificados de forma espontânea, não observados em ensaios clínicos.

Classe de órgãos da MedDRA	Muito Frequentes >1/10	Frequentes $\geq 1/100$ a <1/10	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a <1/100	Raros $\geq 1/10.000$ a <1/1.000
Infeções e infestações		Candidíase vaginal	Sintomas do tipo cistite	
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas			Aumento do tamanho do leiomioma	
Doenças do sangue e do sistema linfático				Anemia hemolítica*
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão, nervosismo	Influência na libido	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Enxaqueca, tonturas		Meningioma*
Afeções oculares				Aumento da curvatura da córnea*, intolerância a lentes de contacto*
Cardiopatias				Enfarte do miocárdio

Vasculopatias			Tromboembolismo venoso*, hipertensão, doença vascular periférica, veia varicosa	AVC*
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal	Náuseas, vômitos, distensão abdominal (incluindo flatulência)	Dispepsia	
Afeções hepatobiliares			Função hepática anormal, ocasionalmente com icterícia, astenia ou mal-estar e dor abdominal, distúrbios da vesícula biliar	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Reações alérgicas cutâneas (por ex., erupção cutânea, urticária, prurido)		Angioedema, púrpura vascular, eritema nodoso*, cloasma ou melasma, que podem persistir quando se suspende o medicamento*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor lombar			Cãibras nas pernas*
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dor/tensão mamária	Distúrbios menstruais (incluindo ligeiras perdas sanguíneas pós-menopausa,	Aumento do volume mamário, síndrome pré-menstrual	

		metrorragia, menorragia, oligo-/amenorreia, menstruação irregular, dismenorreia, dor pélvica, secreção cervical		
Perturbações gerais e alterações no local de Administração		Condições asténicas (astenia, fadiga, mal-estar), edema periférico		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	Diminuição de peso	

#### Risco de cancro da mama

- Nas mulheres a utilizar terapêutica combinada estrogénio-progestagénio, durante mais de 5 anos, foi notificado um risco aumentado duas vezes superior de sofrer cancro da mama diagnosticado.
- O risco acrescido para utilizadoras de terapêutica com estrogénio isolado é inferior ao risco observado em utilizadoras de combinações de estrogénio e progestagénio.
- O nível de risco é dependente do tempo de 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 prospetivos.

#### Maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospetivos

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

* 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 aumentar 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 (anos)	Incidência por 1000 mulheres que nunca fizeram THS durante um período de 10 anos (50-59 anos) *	Razão de risco	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS após um período de 10 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 base de cancro da mama varia nos países da UE, o número de casos adicionais de cancro da mama irá também variar proporcionalmente.			

Estudo WHI US – Risco adicional de cancro da mama após 5 anos de utilização

Intervalo de idades (anos)	Incidência por 1000 mulheres do grupo placebo durante um período de 5 anos	Razão do risco & IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS durante 5 anos (IC 95%)
THS com estrogénios isolados EEC			
50-79	21	0.8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) *
estrogénios&progestagénios EEC+MPA*			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
* As mulheres no estudo WHI sem útero não mostraram um aumento do risco de cancro da mama			
* Quando a análise foi restrita a mulheres não utilizadoras de THS antes do estudo não houve aumento de risco aparente durante os primeiros 5 anos de tratamento: após 5 anos, o risco foi maior do que para as não utilizadoras.			

Risco de cancro do endométrio

Mulheres pós-menopáusicas com útero:

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

Nas mulheres com útero, a THS com estrogénios isolados não é recomendada porque aumenta o risco de cancro do endométrio (ver secção 4.4). Nos estudos epidemiológicos,

dependendo da duração do tratamento com estrogénios isolados e da dose de estrogénio, o aumento no risco de cancro do endométrio varia entre 5 a 55 casos adicionais diagnosticados em cada 1000 mulheres com idades entre os 50 a 65 anos.

Adicionar um progestagénio à terapêutica com estrogénios isolados durante pelo menos 12 dias do ciclo pode prevenir este aumento do risco. No Estudo Million Women a utilização de 5 anos de THS combinada (sequencial ou contínua) não aumentou o risco de cancro do endométrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

#### Cancro do ovário

A utilização de THS apenas com estrogénios ou THS combinada com estrogénios-progestagénios foi associada a um ligeiro aumento do risco de cancro do ovário diagnosticado (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 a aumento do risco relativo de 1,3 a 3 de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), por ex. trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Este evento é mais provável de ocorrer no primeiro ano de utilização de THS (ver secção 4.4.). Os resultados do estudo WHI são apresentados abaixo:

#### Estudos WHI – Risco adicional de TEV durante 5 anos de utilização

Intervalo de idades (anos)	Incidência por 1000 mulheres do grupo placebo durante um período de 5 anos	Razão do risco & IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS
THS com estrogénios isolados (c.)			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Terapêutica combinada oral estrogénio-progestagénio			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
c. Estudo nas mulheres sem útero			

#### Risco de Doença Arterial Coronária

O risco de doença arterial coronária está ligeiramente aumentado nas utilizadoras de THS combinada estrogénio-progestagénio com idade superior a 60 anos (ver secção 4.4).

#### Risco de AVC isquémico

A utilização de terapêutica estrogénio+progestagénio e estrogénios isolados está associada a um aumento de risco relativo até 1,5 de AVC isquémico. O risco de AVC hemorrágico não está aumentado durante a utilização de THS.

O risco relativo não é dependente da idade ou da duração do tratamento, mas o risco inicial é fortemente dependente da idade, pelo que o risco total de AVC nas mulheres utilizadoras de THS irá aumentar com a idade (ver secção 4.4).

Estudos WHI combinados – Risco adicional de AVC isquémico (d.) durante 5 anos de utilização

Intervalo de idades (anos)	Incidência por 1000 mulheres do grupo placebo durante um período de 5 anos	Razão do risco & IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS durante 5 anos
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
d. Não foi feita diferenciação entre AVC isquémico e AVC hemorrágico			

Foram notificadas outras reações adversas associadas ao tratamento com estrogénio/progestagénio:

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas:

Neoplasias estrogénio-dependentes, tanto benignas como malignas, por ex. cancro do endométrio, cancro do ovário. Aumento da dimensão do meningioma.

Doenças do sistema imunitário:

Lúpus eritematoso sistémico

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Hipertrigliceridemia

Doenças do sistema nervoso:

Demência provável, coreia, exacerbação da epilepsia

Vasculopatias:

Tromboembolismo arterial

Doenças gastrointestinais:

Pancreatite (em mulheres com hipertrigliceridemia pré-existente)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Eritema multiforme

Doenças renais e urinárias:

Incontinência urinária

Doenças dos órgãos genitais e da mama  
Doença fibroquística da mama, erosão uterina cervical

Afeções congénitas, familiares e genéticas  
Porfíria agravada

Exames complementares de diagnóstico  
Aumento dos níveis das hormonas tiroideias totais

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

INFARMED, I.P.  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 71 40  
Fax: + 351 21 798 73 97  
Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Tanto o estradiol como a didrogesterona são substâncias de baixa toxicidade. Em casos de sobredosagem podem ocorrer sintomas como náuseas, vómitos, tensão mamária, tonturas, dor abdominal, sonolência/fadiga e hemorragia de privação. É pouco provável que seja necessário qualquer tratamento específico ou sintomático.

População pediátrica:

A informação acima mencionada é igualmente aplicável a sobredosagem em crianças.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.1 - Hormonas e Medicamentos Usados no Tratamento das Doenças Endócrinas. Hormonas sexuais. Estrogénios e progestagénios. Tratamento de substituição. Código ATC: G03FB08

Estradiol

A substância ativa, o 17b-estradiol sintético, é química e biologicamente idêntico ao estradiol humano endógeno. Ele substitui a perda de produção estrogénica em mulheres menopáusicas e alivia os sintomas da menopausa.

Os estrogénios previnem a perda do osso que se segue à menopausa ou a uma ovariectomia.

#### Didrogesterona

A didrogesterona é um progestagénio oral ativo tendo uma atividade comparável à progesterona administrada por via parentérica.

Como os estrogénios promovem o crescimento do endométrio, os estrogénios não combinados aumentam o risco de hiperplasia do endométrio e de cancro. A adição de um progestagénio diminui significativamente esse risco de hiperplasia do endométrio induzido pelos estrogénios em mulheres não hysterectomizadas.

#### Informação de ensaios clínicos

- Alívio de sintomas de deficiência estrogénica e padrões de hemorragia

- Alívio de sintomas da menopausa obtidos durante as primeiras semanas de tratamento.

Ocorreu hemorragia de privação regular em cerca de 89% das mulheres, com uma duração média de 5 dias. A hemorragia de privação teve início normalmente no meio do ciclo de 28 dias. Houve aparecimento de hemorragia de privação e/ou ligeiras perdas de sangue em cerca de 22% das mulheres durante os primeiros 3 meses de terapêutica e em 19% das mulheres durante os meses 10-12 de tratamento. Ocorreu amenorreia (ausência de perdas sanguíneas) em 12% das mulheres por ciclo durante o primeiro ano de tratamento.

#### Prevenção da osteoporose:

A deficiência estrogénica na menopausa encontra-se associada a um aumento da reabsorção óssea e a uma diminuição da massa óssea. O efeito dos estrogénios sobre a densidade mineral óssea é dose-dependente. A proteção parece ser eficaz enquanto se mantiver o tratamento. Após a suspensão da THS, a massa óssea perde-se a uma taxa semelhante à da mulher não tratada.

O ensaio WHI e meta-análises mostraram evidências de que a utilização corrente de THS, isolada ou em combinação com um progestagénio – administrada predominantemente a mulheres saudáveis – reduz o risco de fraturas da anca, das vértebras e outras fraturas osteoporóticas. A THS também pode prevenir fraturas em mulheres com baixa densidade óssea e/ou osteoporose estabelecida, contudo a evidência deste facto é limitada.

Após dois anos de tratamento com Femoston 2 mg /10 mg, o aumento da densidade mineral óssea da coluna vertebral lombar (DMO) foi de 6,7% + 3,9% (média + d.p.). A percentagem de mulheres que mantiveram ou ganharam DMO na zona lombar durante o tratamento foi de 94,5%. O Femoston 2/10 teve também um efeito sobre a DMO da bacia. O aumento após dois anos de tratamento com Femoston 2/10 foi de 2,6% + 5,0% (média + d.p.) no colo do fémur; de 4,6% + 5,0 (média + d.p.) no trocânter e de 4,1% + 7,4% (média + d.p.) no triângulo de Ward. A percentagem de mulheres que mantiveram ou

ganharam DMO nas 3 áreas da bacia após tratamento com Femoston 2/10 foi 71-88% após tratamento.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Estradiol

#### - Absorção:

A absorção do estradiol está dependente do tamanho das partículas: o estradiol micronizado é imediatamente absorvido a partir do trato gastrointestinal.

A tabela seguinte, apresenta os parâmetros farmacocinéticos médios, em estado estacionário, de estradiol (E2), estrona (E1) e sulfato de estrona (E1S) para cada dose de estradiol micronizado. Os dados são apresentados como médias (DP).

Estradiol 2 mg				
Parâmetros	E2	E1	Parâmetros	E1S
Cmax (pg/ml)	103,7 (48,2)	622,2 (263,6)	Cmax (ng/mL)	25,9 (16,4)
Cmin (pg/ml)	48 (30)	270 (138)	Cmin (ng/mL)	5,7 (5,9)
Cav (pg/ml)	68 (31)	429 (191)	Cav (ng/mL)	13,1 (9,4)
AUC 0-24 (pg.h/ml)	1619 (733)	10209 (4561)	AUC 0-24 (ng.h/mL)	307,3 (224,1)

#### - Distribuição:

Os estrogênios são encontrados quer ligados quer não ligados. Cerca de 98-99% da dose de estradiol liga-se às proteínas plasmáticas, cerca de 30-52% à albumina e cerca de 46-69% à globulina de ligação à hormona sexual (GLHS).

#### - Biotransformação:

Após administração oral, o estradiol é extensivamente metabolizado. Os metabolitos principais não conjugados e conjugados são a estrona e o sulfato de estrona. Estes metabolitos podem contribuir para a atividade estrogénica, quer diretamente quer após conversão em estradiol. O sulfato de estrona pode passar pela circulação entero-hepática.

#### - Eliminação:

Na urina, os compostos principais são os glucurónidos de estrona e de estradiol. A semivida de eliminação é de 10-16h.

Os estrogênios são excretados no leite materno.

#### - Dose e tempo dependentes:

Após administração oral diária de Femoston, as concentrações de estradiol atingem o estado estacionário após 5 dias.

Geralmente, as concentrações do estado estacionário parecem ser atingidas dentro de 8 a 11 dias de tratamento.

#### Didrogesterona

##### - Absorção:

Após administração oral, a didrogesterona é rapidamente absorvida com uma Tmax entre 0,5 e 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta da didrogesterona (dose oral de 20 mg versus perfusão endovenosa de 7,8 mg) é de 28%.

A tabela seguinte apresenta os parâmetros farmacocinéticos médios, em estado estacionário, por dose de didrogesterona (D) e da dihidrodidrogesterona (DHD). Os dados são apresentados como médias (DP).

Didrogesterona 10 mg		
Parâmetros	D	DHD
Cmax (ng/mL)	2,54 (1,80)	62,50 (33,10)
Cmin (ng/mL)	0,13 (0,07)	3,70 (1,67)
Cav (ng/mL)	0,42 (0,25)	13,04 (4,77)
AUC 0-t (ng.h/mL)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)

##### - Distribuição:

Após administração endovenosa da didrogesterona, o volume de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 1400 l. A didrogesterona e a DHD ligam-se às proteínas plasmáticas em mais de 90%.

##### - Biotransformação:

Após administração oral, a didrogesterona é rapidamente metabolizada em DHD. Os níveis do principal metabolito ativo 20a-dihidrodidrogesterona (DHD) atingem o máximo aproximadamente 1,5 horas após a administração. Os níveis de DHD no plasma são substancialmente mais elevados comparativamente com o medicamento precursor. Os rácios da AUC e da C<sub>máx</sub> da DHD relativos à didrogesterona são da ordem de 40 e 25, respetivamente. As semividas terminais médias da didrogesterona e da DHD variam entre 5 e 7 e entre 14 e 17h, respetivamente.

O aspeto comum a todos os metabolitos caracterizados é a retenção da configuração da 4,6 diene-3-ona do composto precursor e a ausência de 17a-hidroxilação. Isto explica a ausência de efeitos estrogénicos e androgénicos da didrogesterona.

##### - Eliminação:

Após administração oral da didrogesterona marcada, em média 63% da dose é excretada na urina. A depuração plasmática total é de 6,4 l/min. A excreção completa-se em 72 horas. A DHD está presente na urina predominantemente como ácido glucurónico conjugado.

- Dose e tempo dependentes:

As farmacocinéticas da dose única e múltipla são lineares no intervalo da dose oral de 2,5 a 10 mg. A comparação das cinéticas da dose única e múltipla demonstra que as farmacocinéticas da didrogesteron e da DHD não são alteradas por administração repetida. O estado estacionário foi atingido após 3 dias de tratamento.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não existem dados de segurança pré-clínica que possam ser relevantes para o prescritor na população alvo para além dos que já estão incluídos nas outras secções do Resumo das Características do Medicamento (RCM).

Avaliação de risco ambiental (ERA):

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente aquático. Os medicamentos que já não são necessários não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidos à farmácia.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Lactose mono-hidratada

Hipromelose

Amido de milho

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Revestimento:

Formulação	Cor do comprimido	Composição
2 mg de estradiol	Cor de tijolo	Dióxido de titânio (E171) Óxido de ferro vermelho (E172) Óxido de ferro preto (E172) Óxido de ferro amarelo (E172) Hipromelose Macrogol Talco
2 mg de estradiol e 10 mg de didrogesteron	Amarelo	Dióxido de titânio (E171) Óxido de ferro amarelo (E172) Hipromelose Macrogol

		Talco
--	--	-------

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

3 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens calendário de 28, 84 (3 x 28) ou 280 (10 x 28) comprimidos em blisters de PVC/Alumínio em embalagens de cartão impressas.

Cada blister contém 14 comprimidos cor de tijolo e 14 comprimidos amarelos.

É possível que não estejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente aquático. Os medicamentos que já não são necessários não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidos à farmácia.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

Nº de registo: 2587186 - 28 comprimidos revestidos por película, (2 mg) + (2 mg + 10 mg), blisters de PVC/Alumínio.

Nº de registo: 2590784 - 84 (3 x 24) comprimidos revestidos por película, (2 mg) + (2 mg + 10 mg), blisters de PVC/Alumínio.

Nº de registo: 4056685 - 280 (10 x 28) comprimidos revestidos por película, (2 mg) + (2 mg + 10 mg), blisters de PVC/Alumínio.

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

Data da primeira autorização: 19 novembro 1997

Data da última renovação: 5 dezembro de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Outubro de 2024