

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

FemSete Evo,  
50 microgramas/7 microgramas/24 horas,  
Sistema transdérmico

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada sistema contém 1,5 mg de estradiol hemi-hidratado e 0,525 mg de levonorgestrel numa superfície de 15 cm<sup>2</sup>, libertando 50 microgramas de estradiol e 7 microgramas de levonorgestrel em 24 h.

Para lista de excipientes ver 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Sistema transdérmico.

Sistema de matriz transdérmica octogonal, transparente, flexível, de bordos arredondados, colocada numa película protectora, de tamanho superior e removível.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1. Indicações terapêuticas

Terapêutica hormonal de substituição (THS) para os sintomas de deficiência de estrogénios, em mulheres na pós- menopausa há mais de um ano.

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

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Para uso transdérmico.

FemSete Evo tem de ser aplicado uma vez por semana, isto é, cada sistema tem de ser substituído cada 7 dias. FemSete Evo é uma terapêutica hormonal de substituição (THS) combinada e contínua, sem período de paragem de tratamento: logo que um sistema é removido, o seguinte deve ser aplicado imediatamente. Esquecer de trocar um adesivo dentro do prazo pode aumentar a probabilidade de sangramento ou spotting.

Em mulheres com amenorreia e que não estejam submetidas a THS, ou em mulheres que pretendam transferir-se de outro medicamento de THS contínuo combinado, o tratamento com FemSete Evo pode ser iniciado em qualquer altura.

Em mulheres que mudaram de um regime de THS sequencial, o tratamento deve iniciar-se logo após o final da hemorragia de privação.

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

#### Modo de administração

FemSete Evo deve ser aplicado numa zona da pele limpa, seca, sem lesões (não irritada nem esfolada), sem creme, loção ou outro produto oleoso.

FemSete Evo deve ser aplicado numa área do corpo onde a pele faz menos rugas, como por exemplo nádegas ou ancas e que não esteja sujeito a fricção pela roupa (evitar a cintura e também vestir roupas apertadas que possam descolar o sistema).

FemSete Evo não deve ser aplicado na mama ou na sua proximidade. É aconselhável não aplicar o sistema duas vezes consecutivas no mesmo local. Deve esperar-se pelo menos uma semana entre cada aplicação no mesmo local.

Após a abertura da saqueta, metade da película protectora deve ser destacada, tendo o cuidado para não se tocar com os dedos na parte adesiva do sistema. O sistema é então aplicado directamente na pele. Depois disso, a outra metade da película protectora é destacada, devendo o sistema ser pressionado com a palma da mão, durante pelo menos 30 segundos, principalmente nas bordas. A pressão e o calor da mão são indispensáveis para assegurar uma colagem adequada.

É possível tomar duche ou banho com o sistema colocado. Caso o sistema descole prematuramente, i.e., antes do sétimo dia (devido a forte actividade física, transpiração excessiva, roupa demasiado apertada) deve ser aplicado um novo sistema (a fim de facilitar a adesão ao tratamento, recomenda-se que seja mantido sempre o mesmo dia para a mudança de sistema).

Uma vez aplicado, o sistema transdérmico tem de ser coberto pelas roupas de modo a evitar a exposição directa à luz solar.

Deve retirar-se o sistema de modo suave para evitar irritar a pele. No caso de alguma parte do adesivo permanecer na pele, é possível remover friccionando delicadamente com um creme ou uma loção oleosa.

Depois de usado, o FemSete Evo deve ser dobrado em dois (superfície adesiva contra superfície adesiva) e deitado no lixo doméstico normal.

#### 4.3 Contra-indicações

Existência anterior, suspeita ou confirmação de cancro da mama.

Suspeita ou confirmação de tumores malignos estrogénio-dependentes (por exemplo, carcinoma do endométrio).

Hemorragia genital 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, proteína 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 mantenham alterados.

Hipersensibilidade conhecida às substâncias activas ou a qualquer um dos excipientes.

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 todo o caso, 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 prematura 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 recommençar a THS, deve-se realizar um exame completo e 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 de 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 usuais, modificadas de acordo com as necessidades individuais.

Situações que necessitam supervisão:

Se qualquer das seguintes situações estiver presente, tiver ocorrido e/ou 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 FemSete Evo, em particular:

Leiomiomas (fibrose uterina) ou endometriose

Antecedentes de, ou 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

Alterações hepáticas (por exemplo, adenoma hepático)

Diabetes mellitus com ou sem envolvimento 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 varia de 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 elevada por pelo menos 10 anos.

A adição de uma progesterona ciclicamente durante 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 apenas.

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 interrompido, a causa deve ser investigada, o que pode incluir uma biópsia do endométrio de modo a excluir uma doença maligna.

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 prospectivos 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).

#### THS com estrogénio isolado

O estudo WHI não encontrou aumento no risco de cancro da mama em mulheres histerectomizadas usando THS apenas com estrogénio isolado.

Estudos observacionais comunicaram apenas um pequeno aumento do risco de cancro da mama diagnosticado, que é substancialmente 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):

HRT está associada com um risco 1,3-3 vezes maior de desenvolver tromboembolismo venoso (VTE), 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).

Doentes com antecedentes de TEV ou estados trombofílicos conhecidos têm um risco aumentado de TEV. A THS está contraindicada nestes doentes (ver secção 4.3).

Geralmente, os factores de risco reconhecidos para TEV incluem uso de estrógenos, idade avançada, cirurgia de grande porte, 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 precisam ser consideradas para evitar a TEV após a cirurgia. Em caso de imobilização prolongada

após cirurgia electiva, 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.

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.

As mulheres já 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 assistente sempre que tomem conhecimento de qualquer sintoma tromboembólico (p. ex.: inchaço doloroso de uma das pernas, dor repentina no peito, dispneia).

**Doença coronária arterial (DCA):**

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

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

**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.

Estrogénios exógenos podem induzir ou exacerbar sintomas de angioedema hereditário ou adquirido

Os estrogénios aumentam a globulina que fixa a tiroxina (TBG), levando a um aumento da hormona da tiróide circulante 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--1, ceruloplasmina).

A THS não melhora a função cognitiva. Existem algumas evidências, de risco aumentado de demência provável em mulheres que começam a usar THS combinada contínua ou estrogénio isolado após os 65 anos de idade.

Aumentos de ALT:

Durante os ensaios clínicos com o regime terapêutico combinado, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não ribavirina, 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, ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, 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, e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina 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 os seguintes regimes terapêuticos combinados: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Ver secção 4.5.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O metabolismo dos estrogénios e progestagénios 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 St. John's (Hypericum Perforatum) podem induzir o metabolismo de estrogénios e progestanénios.

Com a administração transdérmica, o efeito de primeira passagem no fígado é evitado, pelo que os estrogénios e progestagénios 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

Antivirais de ação direta (AAD) e medicamentos contendo etinilestradiol, como os CHC

Durante os ensaios clínicos com o regime terapêutico combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina, 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 ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, foram observados aumentos da ALT nas mulheres a utilizarem medicamentos com etinilestradiol, tais como os CHC.

Antivirais de ação direta (AAD) e medicamentos contendo estrogénios, diferentes do etinilestradiol, como o estradiol

As mulheres a utilizar outros estrogénios, diferentes do etinilestradiol, como o estradiol, e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir associado ou não a ribavirina 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 os seguintes regimes terapêuticos



combinados: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, associado ou não a ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver secção 4.4).

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez:

FemSete Evo não está indicado durante a gravidez. Se ocorrer uma gravidez durante o tratamento com FemSete Evo, o tratamento deve ser imediatamente interrompido.

Clinicamente, os dados obtidos a partir de um elevado número de grávidas expostas indicam não haver efeitos adversos do levonorgestrel nos fetos.

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

Amamentação:

FemSete Evo não está indicado durante a fase de aleitamento.

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

Não foram observados quaisquer efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Em ensaios clínicos, os efeitos indesejáveis observados com maior frequência (>10%), durante o tratamento com FemSete Evo, foram reacções no local de aplicação, tensão mamária, e hemorragias ou “spotting”. As reacções no local de aplicação foram maioritariamente ligeiras, que geralmente desaparecem 2-3 dias após a remoção do sistema. Na maioria dos casos, a tensão mamária foi referida como ligeira a moderada, tendendo a diminuir ao longo do tempo de tratamento.

Outros potenciais efeitos indesejáveis sistémicos são os normalmente observados com tratamentos com estrogénio e progestagénio.

| Sistema de órgãos          | Efeitos indesejáveis frequentes<br>> 1/100, < 1/10 | Efeitos indesejáveis pouco frequentes<br>> 1/1000, < 1/100                                | Efeitos indesejáveis raros<br>> 1/10.000, < 1/1000 |
|----------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Perturbações gerais        |                                                    | Retenção de líquidos/<br>edema/aumento ou perda<br>de peso, fadiga, câibras<br>nas pernas |                                                    |
| Doenças do sistema nervoso | Cefaleia                                           | Tonturas, enxaqueca                                                                       |                                                    |
| Doenças gastrointestinais  | Dispepsia                                          | Flatulência, cólicas,<br>náuseas                                                          | Colelitíase, icterícia<br>colestática              |
| Cardiopapias               |                                                    | Hipertensão                                                                               |                                                    |

|                                       |            |                                                     |                                       |
|---------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Mastodinia | Hiperplasia do endométrio, tumores benignos da mama | Aumento de tamanho da fibrose uterina |
| Perturbações do foro psiquiátrico     |            | Depressão                                           |                                       |

### Risco de cancro da mama

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

O risco acrescido para 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 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 cinco anos (50-54 anos)* | Razão de risco | Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS após um período de cinco 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> )<br>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. |                                                                                                   |                |                                                                             |

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 | Incidência por 1000 mulheres que | Razão de risco | Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS após um período de dez anos |
|----------|----------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------|
|----------|----------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                               |     |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----|------|
| início da THS (anos)                                                                                                                                                                                                                                                            | nunca fizeram THS durante um período de 10 anos (50-59 anos)* |     |      |
| THS com estrogénio isolado                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |     |      |
| 50                                                                                                                                                                                                                                                                              | 26,6                                                          | 1,3 | 7,1  |
| Combinação estrogénio e 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> )<br>Nota: dado que a incidência base de cancro de 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 | Rácio risco e IC 95% | Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS mais de cinco anos (IC 95%) |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| CEE estrogénio apenas               |                                                              |                      |                                                                           |
| 50-79                               | 21                                                           | 0.8 (0.7 – 1.0)      | -4 (-6 – 0)*                                                              |
| CEE+MPA estrogénio e progestagénio‡ |                                                              |                      |                                                                           |
| 50-79                               | 14                                                           | 1.2 (1.0 – 1.5)      | +4 (0 – 9)                                                                |

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

‡ Quando a análise foi restrita a mulheres que não tinham usado HRT antes do estudo, não existiu risco aumentado aparente durante os primeiros 5 anos de tratamento: depois de 5 anos, o risco foi superior do que nas 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 extras 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 de cinco anos de THS combinado (sequencial ou contínua) não aumentou o risco de cancro do endométrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

#### Cancro do ovário

O uso a longo prazo de THS de estrogénio isolado ou combinação estrogénio e progestágeno- tem sido associada 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 1,3-3 vezes maior risco relativo 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:

#### 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 | Rácio risco e IC 95% | Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------|
| Estrogénio oral apenas *                   |                                                              |                      |                                               |
| 50-59                                      | 7                                                            | 1.2 (0.6-2.4)        | 1 (-3-10)                                     |
| Associação oral estrogénio e progestagenio |                                                              |                      |                                               |
| 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 combinada com estrogénio e progestagenio com mais de 60 anos de idade (ver secção 4.4).

#### Risco de acidente vascular cerebral isquémico

O uso de apenas estrogénio e terapêutica com estrogénio + progestagénio está associada com um aumento até 1,5 vezes do risco relativo de acidente vascular cerebral isquémico. O risco de acidente vascular cerebral 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 diretamente ao INFARMED I.P.:

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

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Tendo em conta o método de administração, é bastante improvável que possa ocorrer sobredosagem. Os efeitos de uma sobredosagem são geralmente: tensão mamária,

distensão abdominal/pélvica, ansiedade, irritabilidade, náuseas e vômitos. Caso aconteça, deve-se proceder à remoção do sistema.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.1 Tratamento de substituição  
Código ATC: G03F A11

FemSete Evo contém uma associação contínua combinada de um estrogénio e um progestagénio para utilização contínua, associando o estradiol hemihidrato e o levonorgestrel.

Estradiol: a substância activa, o 17 $\beta$  -estradiol sintético é química e biologicamente idêntico ao estradiol endógeno humano. Este substitui a perda de produção de estrogénio nas mulheres na menopausa e alivia os sintomas da menopausa.

Levonorgestrel: uma vez que os estrogénios estimulam o crescimento do endométrio, a administração de estrogénios isolados aumenta o risco de hiperplasia e neoplasia do endométrio. A adição de levonorgestrel reduz bastante o risco induzido pelo estrogénio de hiperplasia do endométrio em mulheres não histerectomizadas.

Informação dos ensaios clínicos:

Alívio dos sintomas de deficiência de estrogénios e padrões de hemorragia:

Durante o tratamento com FemSete Evo, o alívio dos sintomas da menopausa foi alcançado nas primeiras semanas de tratamento.

O FemSete Evo é uma THS contínua combinada administrada com a intenção de evitar as hemorragias de privação regulares associadas à THS cíclica ou sequencial.

Foi verificada amenorreia em 59-68% das mulheres entre o 10º-12º mês do tratamento. Apareceram hemorragias de privação e/ou spotting em 28-39% das mulheres durante os primeiros três meses do tratamento, e em 37% durante o 10º-12º mês do tratamento.

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração por via transdérmica permite evitar o efeito de primeira passagem hepática observado com a administração oral; o estradiol atinge directamente a corrente sanguínea na forma inalterada e em quantidades fisiológicas. As concentrações terapêuticas do estradiol são comparáveis àquelas observadas na fase folicular.

Após a aplicação contínua de FemSete Evo, a concentração plasmática máxima de estradiol (C<sub>max</sub>) é 82 pg/ml, e a concentração plasmática média (C<sub>med</sub>) é cerca de 34 pg/ml. A concentração plasmática vale (C<sub>vale</sub>) após o fim do período de 7 dias de utilização é de 27 pg/ml. Após a remoção do sistema transdérmico, as concentrações do estradiol regressam aos valores basais ao fim de 12 a 24 horas.

A concentração plasmática máxima do levonorgestrel é alcançada após 3 a 4 dias sendo a C max aproximadamente 113 pg/ml no estado de equilíbrio. A concentração plasmática média do levonorgestrel, durante um período de 7 dias, é aproximadamente 88 pg/ml e a concentração plasmática vale (C<sub>vale</sub>) atinge os 72 pg/ml.

Após a absorção percutânea, o levonorgestrel liga-se às proteínas plasmáticas, isto é, à albumina (50%) e à globulina de fixação das hormonas sexuais (SHBG) (47,5%). A afinidade à SHBG é mais elevada do que para outros progestogénios geralmente utilizados.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em animais de experiência o estradiol demonstrou um efeito embrioletal, mesmo com doses relativamente baixas; foram observadas mal formações do tracto urogenital e feminização de fetos masculinos. O levonorgestrel demonstrou ter um efeito embrioletal em animais de experiência, e em doses elevadas, provocou efeitos masculinizantes nos fetos fêmeas.

Devido às diferenças acentuadas entre as espécies animais e entre os animais e o homem, os resultados obtidos nos estudos pré-clínicos têm um valor preditivo limitado, no que diz respeito ao tratamento de humanos com estrogénios.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista de excipientes

Camada de suporte      Folha de tereftalato de polietileno (PET).

Matriz adesiva:          Copolímero de estireno-isopreno-estireno, ésteres de glicerina de resinas totalmente hidrogenadas.

Película protectora:    Película siliconizada de tereftalato de polietileno (PET)

### 6.2. Incompatibilidades

Não aplicável

### 6.3. Prazo de validade

3 anos

### 6.4. Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30° C.

### 6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Saqueta (Papel/PE/alumínio/copolímero de etileno). Embalagem de 4 ou 12 saquetas.

6.6. Instruções de utilização e manipulação

Ver o ponto 4.2 – Posologia e modo de administração  
Não há requisitos especiais.

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 DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FemSete Evo - 4 sistemas – 5153887  
FemSete Evo - 12 sistemas - 5153986

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 08 de Setembro de 2004  
Data da última renovação de autorização de introdução no mercado: 21 de dezembro de 2018

Data da revisão do texto

Março de 2025