

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

FemSete 50, 50 microgramas/24 horas  
Sistema transdérmico

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada sistema contém 1,5 mg de estradiol hemi-hidratado, num sistema com 15 cm<sup>2</sup> de dimensão, libertando 50 microgramas de estradiol nas 24 h.

Para lista de excipientes ver 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Sistema transdérmico.

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

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Terapêutica Hormonal de Substituição (THS) para sintomas de deficiência de estrogénios em mulheres pós-menopáusicas.

Prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com risco elevado de fraturas futuras, e que sejam intolerantes a outras terapêuticas de prevenção da osteoporose aprovadas ou para aquelas em que estas terapêuticas são contraindicadas.

(Ver também secção 4.4.).

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

#### 4.2 Posologia e modo de administração

FemSete é um sistema só com estrogénios que deve ser aplicado na pele uma vez por semana, de modo contínuo, isto é, cada sistema deve ser substituído por outro após 7 dias de utilização.

Em mulheres com o útero intacto, é indispensável a adição de progestagénios, pelo menos durante 12 a 14 dias por mês/ ciclo de 28 dias, para ajudar na prevenção de qualquer hiperplasia do endométrio induzida pelo estrogénio. Para mais informação, ver a secção 4.4. (Advertências e precauções especiais de utilização – “Hiperplasia do endométrio”).

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

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.). Assim, a terapêutica deve iniciar-se com um sistema FemSete (libertando 50 microgramas de estradiol nas 24 h). Se a dose prescrita não eliminar os sintomas próprios da menopausa, após os primeiros meses, a dose deve ser ajustada para um sistema que liberte 75 ou 100 microgramas de estradiol por dia. Não deve ser excedida uma dose máxima diária de 100 microgramas de estradiol. Se houver sinais persistentes de sobredosagem, tais como tensão mamária, a dose deve ser reduzida.

Em mulheres hysterectomizadas não submetidas a THS ou que pretendam substituir um medicamento de THS, o tratamento com FemSete pode ser iniciado no dia que for mais conveniente. O mesmo se aplica a mulheres não hysterectomizadas não submetidas a THS ou que pretendam abandonar um medicamento de THS contínuo combinado. Em mulheres não hysterectomizadas submetidas a um regime de THS sequencial, o tratamento com FemSete deve iniciar-se após ter acabado esse regime.

O sistema não deve ser aplicado duas vezes consecutivas no mesmo local. Aconselha-se que para a sua colocação sejam escolhidas zonas do corpo abaixo da cintura, onde a pele faz menos rugas, como por exemplo, nádegas, ancas ou abdómen. FemSete não deve ser aplicado na mama ou na sua proximidade. A zona de pele destinada à sua aplicação deve estar limpa, seca, saudável e intacta. O sistema deve ser colocado na pele imediatamente após ser retirado da embalagem. É aplicado destacando ambas as partes da película protetora e pressionando-o em contacto com a pele durante cerca de 30 segundos (o calor é essencial para assegurar o máximo de adesividade).

Se um sistema se descolar parcial ou totalmente antes de terminados os 7 dias de utilização, deve ser substituído por outro. A fim de facilitar a adesão ao tratamento, recomenda-se que seja mantido o mesmo dia para a mudança de sistema. Este conselho também se aplica no caso de a doente se esquecer de mudar o sistema no dia previsto. O esquecimento de aplicar um sistema aumenta a probabilidade de aparecimento de uma hemorragia de privação ou "spotting".

#### 4.3 Contraindicações

Existência anterior, suspeita ou confirmação de cancro da mama  
Suspeita ou confirmação de tumores malignos estrogénio-dependentes (por exemplo, cancro do endométrio)  
Hemorragia genital não esclarecida;  
Hiperplasia do endométrio não tratada;  
Tromboembolismo venoso idiopático prévio ou ativo (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);  
Distúrbios trombofílicos conhecidos (por exemplo, proteína C, proteína S ou antitrombina, ver secção 4.4)  
Doença arterial recente ou ativa (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 à(s) substância(s) ativas ou a qualquer 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 afetem 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 a 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 que nas 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 completos periódicos de frequência e natureza adaptadas a cada mulher. A mulher deve ser aconselhada sobre quais as alterações na mama que devem ser reportadas ao seu médico ou enfermeiro (ver abaixo "Cancro da mama"). Os exames, incluindo ferramentas de imagem, como seja a mamografia, devem ser realizados de acordo com as práticas usuais, alteradas de acordo com as necessidades individuais.

##### Condições que necessitam de supervisão:

Se qualquer das seguintes situações se verificar, 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, em particular:

Leiomiomas (fibrose uterina) ou endometriose

Fatores de risco para perturbações tromboembólicas (ver abaixo)

Fatores 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 interrompida se for identificada uma contra-indicação e nas seguintes situações:

Icterícia ou deterioramento da função hepática

Aumento significativo da pressão arterial  
Aparecimento de cefaleias tipo enxaqueca  
Gravidez

Hiperplasia do endométrio e carcinoma:

Em mulheres com útero intacto, o risco de hiperplasia do endométrio e carcinoma aumenta quando os estrogénios são administrados isoladamente por períodos prolongados. O aumento relatado do risco de carcinoma do endométrio entre as utilizadoras de apenas estrogénios 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 interrupção do tratamento, o risco pode manter-se elevado durante pelo menos 10 anos.

A adição de um progestagénio ciclicamente durante, pelo menos, 12 dias por mês/ciclo de 28 dias ou terapêutica estrogénio-progestagénio combinada-contínua em mulheres não hysterectomizadas previne o aumento de risco associado com a THS só com estrogénios.

Para doses orais de estradiol > 2 mg, estrogénios de equina conjugados > 0,625 mg e sistemas > 50 µg/dia a proteção do endométrio por adição de progestagénios não foi estabelecida.

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.

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 souber que têm 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 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 no risco de cancro da mama em mulheres hysterectomizadas usando THS com estrogénio isolado. 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.

THS, especialmente estrogénio progestagénio tratamento combinado /, aumenta a densidade das imagens mamográficas que podem afetar adversamente a deteção radiológica do cancro da mama.

#### Cancro do ovário

O cancro do ovário é muito 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 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):

A THS está associada com um risco de 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 fatores de risco reconhecidos para o TEV incluem o uso de estrogénios, idade avançada, cirurgias de grande porte, imobilização prolongada, obesidade (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>), o período de gravidez / pós-parto, lúpus eritematoso sistémico (LES) e cancro. Não existe consenso acerca do 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, ou imobilização prolongada após cirurgia eletiva, 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 antecedentes pessoais de TEV mas que tenham algum familiar em 1º grau com antecedentes de trombose em idade jovem, a triagem pode ser efetuada após informação sobre as suas limitações (apenas uma parte de defeitos trombofílicos são identificados por triagem).

Se um defeito trombofílico com episódios de trombose em membros da família for identificado ou se o defeito for grave (por exemplo, antitrombina, proteína S ou proteína C ou a combinação de defeitos) a THS está contraindicada.

Mulheres já sob tratamento anticoagulante crónico requerem uma avaliação cuidadosa do benefício-risco na utilização de 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 apenas THS - estrogénio.

#### Terapêutica combinada estrogénio-progestagénio

O risco relativo de DAC durante a utilização combinada de estrogénios + THS 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.

#### Terapêutica apenas estrogénio

Os dados randomizados controlados não encontraram nenhum risco aumentado de DCA em mulheres histerectomizadas que usam terapia apenas com estrogénio.

#### Acidente vascular cerebral isquémico

As terapêuticas combinadas com estrogénios e progestagénios e só com estrogénios estão associadas a um aumento de 1,5 vezes o risco de acidente vascular cerebral isquémico. O risco relativo não altera com a idade ou com o tempo depois da menopausa. No entanto, como o risco de base é fortemente dependente da idade, o risco de AVC em mulheres submetidas a THS irá aumentar com a idade (ver secção 4.8).

#### Outras condições:

Os estrogénios podem provocar retenção de líquidos pelo que as mulheres com disfunção cardíaca e renal devem ser cuidadosamente observadas.

Mulheres com hipertrigliceridémia pré-existente devem ser cuidadosamente acompanhadas durante a substituição dos estrogénios ou durante a terapêutica hormonal de substituição, uma vez que se registaram casos raros de elevado aumento de triglicéridos plasmáticos, conduzindo a pancreatite, em casos de terapêutica com estrogénios nestas condições.

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

Os estrogénios aumentam a globulina que fixa a tiroxina (TBG), levando a um aumento da hormona da tiroide 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, refletindo 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 corticosteroides (CBG) e a globulina

de fixação das hormonas-sexuais (SHBG) levando a um aumento dos níveis séricos de corticosteroides e hormonas sexuais esteroides, respetivamente. As concentrações de hormona biológica ativa 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.

#### 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.

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

O metabolismo dos estrogénios pode aumentar pela utilização concomitante de medicamentos indutores enzimáticos, especificamente as enzimas do citocromo P450, tais como 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 esteroides. Os produtos à base de plantas, contendo erva de São João (*Hipericum Perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogénios.

Na administração transdérmica, o efeito de primeira passagem hepática é evitado, pelo que a THS com estrogénios aplicada por via transdérmica pode ser menos afetada pelos indutores enzimáticos do que as hormonas orais.

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

#### Efeito da THS com estrogénios noutros medicamentos

Anticoncecionais 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 aleitamento

##### Gravidez:

FemSete não está indicado durante a gravidez. Se ocorrer uma gravidez durante o tratamento com FemSete, 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 a estrogénios, evidenciam a ausência de efeitos teratogénicos ou fetotóxicos.

##### Aleitamento:

FemSete não está indicado durante a fase de aleitamento.

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

Não existe evidência a partir dos dados clínicos disponíveis relativos à terapêutica com estrogénios sugerindo que o FemSete tem efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Em ensaios clínicos, os efeitos indesejáveis registados com maior frequência (>10 %) durante o tratamento com FemSete, foram reações no local de aplicação, por exemplo, prurido, eritema, eczema, urticária, edema e alterações na pigmentação cutânea.

Geralmente, foram reações cutâneas ligeiras e normalmente desapareceram 2 a 3 dias após a remoção do sistema. Estes efeitos são geralmente observados com a terapêutica de substituição com estrogénios transdérmicos.

Na tabela seguinte, estão listados todos os efeitos indesejáveis considerados relacionados com o medicamento, observados durante os ensaios clínicos de fase III (>500 doentes) e de fase IV (>10.000 doentes) ou resultantes do sistema de notificações espontâneas ou da literatura.

Sistema de órgãos (por ex. nível MedDRA SOC)	Reações frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Reações pouco frequentes ≥ 1/1000, < 1/100	Reações raras ≥ 1/10.000, < 1/1000
--	--	---	--

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Alterações capilares, aumento da sudação	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia, câibras nas pernas	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Tonturas, parestesia, enxaquecas	
Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade, aumento do apetite, depressão, insónia; nervosismo	
Doenças gastrointestinais		Náuseas, dispepsia, dor abdominal, vómitos	
Cardiopatias		Alteração da pressão sanguínea	
Mio-, endo-, pericárdio		Dor no peito	
Vasculopatias		Perturbações venosas	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Sensação de desconforto na mama (ex. mastalgia/mastopatias, aumento da sensibilidade da mama, crescimento mamário)	Corrimento vaginal, hemorragia de privação	Agravamento de fibroses uterinas
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Edema, fadiga, alterações de peso	

#### 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 de utilização (ver secção 4.4).
- São apresentadas abaixo as estimativas de risco absoluto com base nos resultados do maior ensaio aleatorizado controlado com 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 de 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
<b>THS com estrogénio isolado</b>			
50	13,3	1.2	2,7
<b>Combinação estrogénio e progestagénio</b>			
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 de cancro de 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 (anos)	Incidência por 1000 mulheres que nunca fizeram THS durante um período de dez anos (50-59 anos) *	Razão de risco	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS após um período de dez anos
<b>THS com estrogénio isolado</b>			
50	26,6	1.3	7,1
<b>Combinação estrogénio e progestagénio</b>			
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 de mama varia nos países da UE, o número de casos adicionais de cancro de 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	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS mais de cinco anos

	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	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 THS 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 em pós-menopausa com útero

O risco de cancro do endométrio é de aproximadamente 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 epidemiológicos variou de entre 5 a 55 casos extra diagnosticados em cada 1000 mulheres com idades entre os 50 e 65 anos.

A adição de progestagénio na terapêutica com estrogénios durante pelo menos 12 dias por ciclo previne o aumento de risco. No Million Women Study a utilização de THS combinada durante 5 anos (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 apenas ou combinação estrogénio e progestagénio- 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 a um aumento de 1.3 – 3 vezes o risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), i.e. trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um destes efeitos é mais provável no primeiro ano de utilização de THS (ver secção 4.4). Apresentam-se os resultados dos estudos WHI:

Estudos WHI – Risco adicional de TEV após 5 anos de utilização

Intervalo de idade (anos)	Incidência em 1000 mulheres no braço placebo em 5 anos	Relação risco e 95% IC	Casos adicionais em 1000 utilizadoras de THS
<b>Estrogénio oral apenas *</b>			
50 - 59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)
<b>Associação oral estrogénio e progestagénio</b>			
50-59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	(1-13)

\*Estudo em mulheres sem útero

Risco de doença arterial coronária

- O risco de doença arterial coronária aumenta ligeiramente em utilizadoras de THS combinada com estrogénios e progestagénios, acima dos 60 anos de idade (ver secção 4.4).

Risco de acidente vascular cerebral isquémico

- A utilização de terapêutica só com estrogénios+ progestagénios está associada a um aumento de 1.5 vezes o risco relativo de enfarte do miocárdio isquémico. O risco de enfarte hemorrágico não aumenta com a utilização de THS. Este risco relativo não depende da idade ou da duração de utilização, mas como o risco de base depende fortemente da idade, o risco de enfarte global em mulheres que utilizam THS irá aumentar com a idade, ver secção 4.4.

Estudo WHI combinado – 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)	(1-5)

\*Não foi feita nenhuma diferenciação entre AVC 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 cutâneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.

Provável demência, acima de 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 do 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. 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: G03CA03

A substância ativa, o 17  $\beta$ -estradiol sintético é química e biologicamente idêntico ao estradiol endógeno humano. Compensa a perda de produção de estrogénio nas mulheres na menopausa e alivia os sintomas da menopausa.  
Os estrógenos impedem a perda óssea da menopausa ou ovariectomia.

Informação dos ensaios clínicos:

Alívio dos sintomas de deficiência de estrogénios e padrões de hemorragia:  
Durante o tratamento com FemSete, o alívio dos sintomas da menopausa foi alcançado nas primeiras semanas de tratamento. Em mulheres não hysterectomizadas, o perfil de sangramento depende do tipo e da dose do progestágeno e da duração usada em combinação com FemSete.

Prevenção da osteoporose

A deficiência de estrogénio na menopausa está associada a um aumento da alteração óssea e ao declínio da massa óssea.

O efeito dos estrogénios sobre a densidade mineral óssea é dose-dependente. A proteção parece ser eficaz desde que o tratamento continue. Após a interrupção da THS, a massa óssea é perdida a uma taxa semelhante à das mulheres não tratadas. Evidências dos ensaios WHI e meta-analisados mostram que a utilização atual de THS sozinha ou em associação com um progestagénio - dado a mulheres predominantemente saudáveis - reduz o risco de fraturas de quadril, vertebral e outras osteoporoses. THS também pode prevenir fraturas em mulheres com baixa densidade óssea e / ou estabelecida osteoporose, mas a evidência para que é limitado.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a aplicação do sistema transdérmico contendo estradiol, as concentrações terapêuticas de estradiol são alcançadas em 3 horas. Estas concentrações são mantidas durante todo o tempo que o sistema permanece aplicado (7 dias). O pico de concentração plasmática de estradiol (Cmax) varia de 59 a 155 pg/ml (linha de base corrigida pela média geométrica = 92 pg/ml) e valores de AUC<sub>0-168h</sub> entre 2478 e 10694 h\*pg/ml (linha de base corrigida pela média geométrica = 5188 h\*pg/ml). A concentração plasmática média (Cmed) é 42 pg/ml (intervalo entre 20-145 pg/ml) e a concentração plasmática mínima (concentração antes da aplicação do sistema seguinte) é 29 pg/ml. Após a remoção do sistema transdérmico, as concentrações do estradiol regressam aos valores basais (abaixo dos 10 pg/ml) nas 12 horas.

A administração transdérmica proporcionada pelo FemSete evita o efeito de primeira passagem hepática, pelo que o estradiol absorvido atinge a corrente sanguínea diretamente, sem ser metabolizado e em níveis fisiológicos. O FemSete proporciona concentrações de estradiol semelhantes às do início e do meio da fase folicular.

O fígado é o local mais importante para a metabolização do estradiol. Os metabolitos primários são a estrona e o estriol e os seus conjugados (glucuronido e sulfato). O estradiol é excretado na urina sobretudo como glucuronido e sulfato. A excreção urinária aproxima-se dos níveis de pré-tratamento nas 24 horas após a remoção do sistema.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos em animais com estradiol demonstraram os efeitos estrogénicos esperados. Não existem dados pré-clínicos relevantes para além dos já incluídos nas outras secções do RCM (ver nomeadamente secção 4.6.).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Camada de suporte: Folha transparente de tereftalato de polietileno (PET)  
Matriz adesiva: Copolímero de estireno-isopreno, Ésteres de glicerina de resinas totalmente hidrogenadas.

### 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

A embalagem (acondicionamento primário) consiste numa saqueta laminada e selada, constituída por camadas de um copolímero de etileno/alumínio/polietileno/papel de classe alimentar. Apresentações: embalagens de 4 e 12 sistemas

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Depois de retirar o sistema da respetiva saqueta laminada, descole as duas partes da película protetora destacável procurando não tocar na zona de colagem. Cole a face adesiva na parte superior direita ou esquerda da nádega numa zona da pele limpa e seca. Com a palma da mão, pressione o sistema à pele durante, pelo menos, 30 segundos, de modo a assegurar uma colagem ótima.

Os locais do corpo mais recomendáveis para a aplicação do sistema são as áreas limpas, secas e intactas da pele no corpo abaixo da cintura. O FemSete não deve ser aplicado na mama ou na sua proximidade. Após a remoção do sistema usado, este deve ser dobrado e colocado no lixo doméstico.

### 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. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 2638682 – 4 sistemas transdérmicos, 50 microgramas/24 horas, saqueta.

N.º de registo: 2638781 – 12 sistemas transdérmicos, 50 microgramas/24 horas, saqueta.

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

Data da primeira autorização: 13 Novembro 1998

Data da última renovação: 19 Maio 2009

### 10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO