

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

FYLREVVY 14,2 mg comprimidos revestidos por película
FYLREVVY 18,9 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

FYLREVVY 14,2 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 14,2 mg de estetrol (como estetrol mono-hidratado).

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 42,9 mg de lactose mono-hidratada.

FYLREVVY 18,9 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 18,9 mg de estetrol (como estetrol mono-hidratado).

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 37,9 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

FYLREVVY 14,2 mg comprimidos revestidos por película

O comprimido revestido por película é laranja, com 6 mm de diâmetro, redondo, biconvexo, com uma gravação em forma de gota numa das faces.

FYLREVVY 18,9 mg comprimidos revestidos por película

O comprimido revestido por película é amarelo, com 6 mm de diâmetro, redondo, biconvexo, com uma gravação em forma de gota numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Terapêutica de substituição hormonal (TSH) para sintomas de deficiência de estrogénio em mulheres pós-menopáusicas hysterectomizadas.

Terapêutica de substituição hormonal (TSH) para sintomas de deficiência de estrogénio em mulheres pós-menopáusicas não hysterectomizadas com pelo menos 12 meses desde a última menstruação.

4.2 Posologia e modo de administração

FYLREVVY é um medicamento apenas com estrogénio.

Posologia

Deve ser tomado um comprimido por via oral, uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora, com ou sem alimentos, se necessário, com uma pequena quantidade de água.

Recomenda-se administração contínua.

Para início e continuação do tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa durante o menor tempo possível (ver também secção 4.4).

Mulheres com útero

O tratamento deve ser iniciado com FYLREVVY 14,2 mg. Se a resposta for insuficiente em termos de alívio dos sintomas, a dose pode ser aumentada para FYLREVVY 18,9 mg.

Deve ser adicionado continuamente um progestagénio aprovado para associação ao tratamento com estrogénio.

Mulheres histerectomizadas

A dose deve ser FYLREVVY 18,9 mg.

Salvo diagnóstico prévio de endometriose, não se recomenda a adição de progestagénio em mulheres histerectomizadas.

Início ou alteração do tratamento

Em mulheres que não estejam a fazer TSH ou que mudem de um medicamento apenas com estrogénio ou de um medicamento combinado contínuo, o tratamento pode ser iniciado em qualquer dia conveniente. Em mulheres que mudam de um regime cíclico ou sequencial de TSH, o tratamento deve começar no dia seguinte à conclusão do regime anterior.

Gestão de comprimidos esquecidos

Se um comprimido for esquecido, deve ser tomado assim que possível. Se tiverem passado mais de 12 horas, o tratamento deve continuar com o comprimido seguinte, sem tomar o comprimido esquecido.

A omissão de comprimidos pode aumentar a probabilidade de hemorragia de privação ou *spotting* em mulheres com útero.

Compromisso hepático

O estetrol está contraindicado em mulheres com compromisso hepático grave enquanto os valores da função hepática não regressarem ao normal (ver secção 4.3).

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 5.2).

Compromisso renal

O estetrol não é recomendado em mulheres com compromisso renal moderado ou grave.

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de estetrol na população pediátrica para a indicação de TSH para sintomas de deficiência de estrogénio em mulheres pós-menopáusicas.

População idosa

O estetrol não foi estudado quanto à segurança e eficácia em mulheres que iniciam o tratamento com mais de 65 anos de idade.

Não pode ser feita qualquer recomendação de dose para esta população.

Modo de administração

Via oral.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Cancro da mama conhecido, anterior ou suspeito;
- Tumores malignos dependentes de estrogénio conhecidos, anteriores ou suspeitos (p. ex: cancro do endométrio);
- Hemorragia genital não diagnosticada;
- Hiperplasia endometrial não tratada;
- Tromboembolismo venoso anterior ou atual (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Distúrbios trombofílicos conhecidos (p. ex: deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina, ver secção 4.4);
- Doença arterial tromboembólica ativa ou recente (p. ex: angina, enfarte do miocárdio);
- Presença ou história de doença hepática grave enquanto os valores da função hepática não regressarem ao normal;
- Porfíria.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A percentagem de hemorragia vaginal foi de 66,8% e de endométrio proliferativo desordenado foi de 5,4% no estudo principal de fase 3 em mulheres não hysterectomizadas com pelo menos 12 meses desde a última menstruação tratadas com estetrol 18,9 mg combinado continuamente com progesterona (P4) 100 mg (ver também secção 4.8). Doses superiores de P4 ou outro progestagénio aprovado para associação ao tratamento com estrogénio podem ser utilizados, contudo, não existem dados de segurança e tolerabilidade em combinação com estetrol.

Para o tratamento dos sintomas pós-menopáusicos, o estetrol só deve ser iniciado para sintomas que afetem negativamente a qualidade de vida. Em todos os casos, deve ser feita uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios pelo menos anualmente, e a TSH só deve ser continuada enquanto o benefício superar o risco.

A evidência sobre os riscos associados à TSH no tratamento da menopausa prematura é limitada. Contudo, devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres mais jovens, o balanço entre benefícios e riscos pode ser mais favorável nestas mulheres do que em mulheres mais velhas.

Exame médico/seguimento

Antes de iniciar ou reiniciar a TSH, deve ser feita uma história clínica pessoal e familiar completa. O exame físico (incluindo pélvico e mamário) deve ser orientado por esta história e pelas contraindicações e advertências de uso. Durante o tratamento, são recomendados *check-ups* periódicos com frequência e natureza adaptadas à mulher em questão. As mulheres devem ser aconselhadas sobre que alterações mamárias devem comunicar ao médico ou enfermeiro (ver “Cancro da mama” abaixo). Devem ser realizados exames, incluindo técnicas de imagiologia apropriadas, p. ex. mamografia, de acordo com as práticas de rastreio atualmente aceites, adaptadas às necessidades clínicas individuais.

Condições que requerem supervisão

Se alguma das seguintes condições estiver presente, tiver ocorrido anteriormente e/ou se tiver agravado durante a gravidez ou tratamento hormonal prévio, a doente deve ser cuidadosamente

supervisionada. Deve ser tido em conta que estas condições podem recorrer ou agravar-se durante o tratamento com estretol, em particular:

- Leiomioma (miomas uterinos) ou endometriose;
- Fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (ver abaixo);
- Fatores de risco para tumores dependentes de estrogénios, ex: história familiar de 1º grau de cancro da mama;
- Hipertensão;
- Doenças hepáticas (ex: adenoma hepático);
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular;
- Colelitíase;
- Enxaqueca ou cefaleia (grave);
- Lúpus eritematoso sistémico;
- História de hiperplasia endometrial (ver abaixo);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerose.

Motivos para interrupção imediata da terapêutica

A terapêutica deve ser interrompida caso seja descoberta uma contraindicação e nas seguintes situações:

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

Hiperplasia e carcinoma do endométrio

Em mulheres com útero intacto, o risco de hiperplasia e carcinoma do endométrio aumenta quando os estrogénios são administrados isoladamente durante períodos prolongados. O aumento notificado do risco de cancro do endométrio entre utilizadoras de estrogénios isolados varia entre 2 a 12 vezes em comparação com não utilizadoras, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogénio (ver secção 4.8). Após a interrupção do tratamento, o risco pode permanecer elevado durante pelo menos 10 anos.

A adição de um progestagénio em regime combinado contínuo com estrogénio em mulheres não hysterectomizadas previne o risco acrescido associado à TSH apenas com estrogénio.

Podem ocorrer hemorragias de privação e *spotting* durante os primeiros meses de tratamento. Se surgirem hemorragias de privação e *spotting* após algum tempo de terapêutica ou persistirem após a descontinuação do tratamento, deve ser investigada a causa, podendo incluir biópsia endometrial para excluir malignidade.

A estimulação por estrogénios não compensada pode levar à transformação pré-maligna ou maligna de focos residuais de endometriose. Assim, a adição de progestagénios à terapêutica de substituição com estrogénios deve ser considerada em mulheres submetidas a hysterectomia por endometriose, caso se saiba que existe endometriose residual.

Cancro da mama

A evidência global mostra um risco aumentado de cancro da mama em mulheres a fazer TSH combinada estrogénio-progestagénio ou apenas com estrogénio, dependente da duração da toma de TSH.

Terapêutica apenas com estrogénio

O ensaio *Women's Health Initiative* (WHI) não encontrou aumento do risco de cancro da mama em mulheres hysterectomizadas a utilizar TSH apenas com estrogénio. Estudos observacionais notificaram, na maioria, um pequeno aumento do risco na ocorrência de cancro da mama diagnosticado que é substancialmente inferior ao encontrado em utilizadoras de combinações estrogénio-progestagénio (ver secção 4.8).

Resultados de uma grande meta-análise mostraram que, após a descontinuação do tratamento, o risco acrescido diminui com o tempo, e o tempo necessário para o regresso ao risco basal depende da duração prévia da TSH. Quando a TSH foi utilizada por mais de 5 anos, o risco pode persistir durante 10 anos ou mais.

A TSH, especialmente em regime combinado estrogénio-progestagénio, aumenta a densidade das imagens mamográficas, o que pode afetar negativamente a deteção 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 a utilizar TSH apenas com estrogénio ou combinada, que se torna aparente nos primeiros 5 anos de uso e diminui com o tempo após a descontinuação.

Alguns outros estudos, incluindo o ensaio WHI, sugerem que o uso de TSH combinada pode estar associado a um risco semelhante ou ligeiramente inferior (ver secção 4.8).

Tromboembolismo venoso

A TSH está associada a um risco 1,3 a 3 vezes superior de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência deste acontecimento é mais provável no primeiro ano de TSH do que posteriormente (ver secção 4.8).

Doentes com estados trombofílicos conhecidos têm risco aumentado de TEV e a TSH pode agravar este risco. Por isso, a TSH está contraindicada nestas doentes (ver secção 4.3).

Fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem: uso de estrogénios, idade avançada, grande cirurgia, imobilização prolongada, obesidade (índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²), gravidez/pós-parto, lúpus eritematoso sistémico (LES) e cancro. Não existe consenso sobre o possível papel das veias varicosas no TEV.

Como em todos os doentes pós-operatórios, devem ser consideradas medidas profiláticas para prevenir TEV após cirurgia. Se ocorrer imobilização prolongada após cirurgia eletiva, recomenda-se a suspensão temporária da TSH 4 a 6 semanas antes. O tratamento não deve ser reiniciado até a mulher estar completamente mobilizada.

Em mulheres sem história pessoal de TEV, mas com familiar de primeiro grau com história de trombose em idade jovem, pode ser oferecido rastreio após aconselhamento cuidadoso sobre as limitações (apenas uma proporção dos defeitos trombofílicos é identificada pelo rastreio). Se for identificado um defeito trombofílico que se associa à trombose em familiares ou se o defeito for “grave” (ex: deficiência de antitrombina, proteína S ou proteína C, ou combinação de defeitos), a TSH está contraindicada.

Mulheres já em tratamento anticoagulante crónico requerem avaliação cuidadosa do benefício-risco do uso de TSH.

Se ocorrer TEV após início da TSH, o medicamento deve ser descontinuado. As doentes devem ser instruídas a contactar o médico imediatamente se se aperceberem de sintomas potenciais de tromboembolismo (ex: inchaço doloroso de uma perna, dor súbita no peito, dispneia).

Doença arterial coronária (DAC)

Os ensaios clínicos controlados e aleatorizados não apresentaram evidências de proteção contra o enfarte do miocárdio em mulheres com ou sem DAC existente que tenham recebido TSH combinada estrogénio-progestagénio ou apenas com estrogénio.

Apenas estrogénio

Dados de ensaios clínicos controlados e aleatorizados não demonstraram aumento do risco de DAC em mulheres histerectomizadas a utilizar terapêutica apenas com estrogénio.

Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico

A terapêutica combinada estrogénio-progestagénio e apenas com estrogénio está associada a um aumento até 1,5 vezes do risco de AVC isquémico. O risco relativo não se altera com a idade ou tempo desde a menopausa. No entanto, como o risco basal de AVC depende fortemente da idade, o risco global de AVC em mulheres que utilizam TSH aumentará com a idade (ver secção 4.8).

Outras condições

Os estrogénios podem causar retenção de líquidos, pelo que as doentes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente monitorizadas.

Mulheres com hipertrigliceridémia preexistente devem ser acompanhadas atentamente durante a terapêutica de substituição com estrogénios ou terapêutica de substituição hormonal, pois foram notificados casos raros de aumentos acentuados dos triglicéridos plasmáticos levando a pancreatite com a terapêutica estrogénica nesta condição.

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

Os estrogénios aumentam a globulina fixadora de tiroxina (TGB), levando ao aumento das hormonas tiroideias totais circulantes, conforme medido por iodo ligado à proteína (PBI), níveis de tiroxina (T4) (por coluna ou radioimunoensaio) ou triiodotironina (T3) (por radioimunoensaio). A captação de resina T3 diminui, refletindo o aumento da TBG. As concentrações de T4 e T3 livres permanecem inalteradas. Outras proteínas de ligação podem ser elevadas no soro, isto é, globulina de ligação aos corticoides (CBG), globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG), levando ao aumento dos corticosteroides e esteroides sexuais circulantes, respetivamente. As concentrações de hormonas livres ou biologicamente ativas permanecem inalteradas. Outras proteínas plasmáticas podem ser aumentadas (angiotensinogénio/substrato da renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

O uso de TSH não melhora a função cognitiva. Há alguma evidência de aumento do risco de demência provável em mulheres que iniciam TSH contínua combinada ou apenas com estrogénio após os 65 anos de idade.

Elevações de alanina aminotransferase (ALT)

Durante ensaios clínicos em doentes tratados para infeção por vírus da hepatite C (VHC) com o regime combinado ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, elevações de ALT superiores a 5 vezes o limite superior normal (LSN) foram significativamente mais frequentes em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, como contraceptivos hormonais combinados (CHC). Adicionalmente, também em doentes tratados com glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, foram observadas elevações de ALT em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, como os CHCs. Mulheres a utilizar medicamentos contendo estrogénios diferentes do etinilestradiol, como estradiol, e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina apresentaram uma taxa de elevação de ALT semelhante à das mulheres que não recebiam estrogénios; contudo, devido ao número limitado de mulheres a tomar estes outros estrogénios, recomenda-se precaução na coadministração com os seguintes regimes combinados:

ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Ver secção 4.5.

Excipientes

Lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre o estetrol

O estetrol é predominantemente glucuronizado pela enzima UDP-glucuronosiltransferase (UGT) 2B7. Não foi observada interação clinicamente relevante entre estetrol e o forte inibidor de UGT, ácido valproico.

As enzimas do citocromo P450 (CYP450) não desempenham um papel importante no metabolismo do estetrol. Assim, é improvável uma interação do estetrol com substâncias conhecidas por induzir ou inibir as enzimas CYP450.

Efeitos do estetrol sobre outros medicamentos

Com base em estudos de inibição *in vitro*, é improvável que o estetrol interfira no metabolismo de outras substâncias ativas.

Interações farmacodinâmicas

Durante ensaios clínicos com o regime combinado para o vírus da hepatite C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, elevações de ALT superiores a 5 vezes o limite superior normal (LSN) foram significativamente mais frequentes em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, como os CHCs. Adicionalmente, também com glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, foram observadas elevações de ALT em mulheres a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol, como os CHCs.

Mulheres a utilizar medicamentos contendo estrogénios diferentes do etinilestradiol, como estradiol, e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina apresentaram uma taxa de elevação de ALT semelhante à das mulheres que não recebiam estrogénios; contudo, devido ao número limitado de mulheres a tomar estes outros estrogénios, recomenda-se precaução na coadministração com os seguintes regimes combinados: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

FYLREVVY não está indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o tratamento, o tratamento deve ser imediatamente descontinuado.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Com base na experiência animal, não se podem excluir efeitos nocivos devido à ação hormonal da substância ativa.

Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos realizados até à data sobre exposição fetal inadvertida a estrogénios não indicam efeitos teratogénicos ou fetotóxicos.

Amamentação

FYLREVVY não está indicado durante o aleitamento.

Fertilidade

FYLREVVY não está indicado em mulheres com potencial para engravidar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de FYLREVVY sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes notificadas em mulheres pós-menopáusicas não hysterectomizadas com pelo menos 12 meses desde a última menstruação, expostas ao estetrol juntamente com progesterona, incluíram espessamento endometrial (> 4 mm, 71,3%), hemorragia vaginal (66,8%) e endométrio proliferativo desordenado (EPD) (5,4%). As outras reações adversas mais frequentes em mulheres com ou sem útero foram sensibilidade mamária (8,7%) e dor mamária (5,6%). Exceto pelas reações adversas relacionadas com o útero, não houve outras diferenças no perfil de segurança entre mulheres com ou sem útero.

Tabela de reações adversas

A segurança do estetrol foi avaliada num estudo de fase 2 e dois estudos de fase 3 (Estudo 1 e Estudo 2) que incluíram 2606 mulheres pós-menopáusicas (1290 tratadas com estetrol 14,2 mg ou 18,9 mg isoladamente, 463 tratadas com placebo e 853 com pelo menos 12 meses desde a última menstruação tratadas com estetrol 18,9 mg combinado continuamente com P4 100 mg).

As reações adversas observadas durante os ensaios clínicos estão listadas na Tabela 1 e classificadas de acordo com a frequência e o sistema de órgãos. As frequências são definidas como muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito rara ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas

Sistema de órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente
Infeções e infestações		Candidíase vulvovaginal	
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)		Leiomioma uterino	
Doenças do sistema nervoso		Tonturas	
Vasculopatias			Tromboembolismo venoso
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal inferior ^a , Dor abdominal, Distensão abdominal,	

		Náuseas, Obstipação	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor nos membros	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Hemorragia vaginal ^b , Espessamento endometrial	Endométrio proliferativo desordenado, Dor mamária, Sensibilidade mamária, Dor no mamilo, Espasmo uterino, Corrimento vaginal, Prurido vulvovaginal	Hiperplasia endometrial, Pólipo endometrial ^c , Adenomiose, Massa mamária ^d , Edema mamário ^e , Quisto ovárico
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia	Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	

^a Inclui dor pélvica

^b Inclui hemorragia uterina e hemorragia intermenstrual

^c Inclui pólipo cervical e pólipo uterino

^d Inclui tumor de Phyllodes, quisto mamário, exame mamário anormal

^e Inclui aumento mamário, ingurgitamento mamário

Descrição de reações adversas selecionadas

Risco de cancro da mama

- Foi notificado um aumento até 2 vezes do risco de diagnóstico de cancro da mama em mulheres que utilizam terapêutica combinada estrogénio-progestagénio durante mais de 5 anos.
- O risco acrescido em utilizadoras de terapêutica apenas com estrogénio é inferior ao observado em utilizadoras de combinações estrogénio-progestagénio.
- O nível de risco depende da duração de utilização (ver secção 4.4).
- Estimativas absolutas de risco baseadas nos resultados do maior ensaio aleatorizado controlado por placebo (estudo WHI) e da maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospetivos são apresentadas.

Maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospetivos

Risco adicional estimado de cancro da mama após 5 anos de uso em mulheres com IMC 27 (kg/m²)

Idade ao iniciar TSH (anos)	Incidência por 1000 não utilizadoras de TSH em 5 anos (50-54 anos)*	Rácio de risco	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de TSH após 5 anos
Apenas estrogénio			
50	13,3	1,2	2,7
Combinada estrogénio-progestagénio			
50	13,3	1,6	8,0

*Baseado nas taxas de incidência basais em Inglaterra em 2015 em mulheres com IMC = 27 (kg/m²)

Nota: Como a incidência de base de cancro da mama difere entre países da UE, o número de casos de cancro da mama adicionais também varia proporcionalmente.

Risco adicional estimado de cancro da mama após 10 anos de uso em mulheres com IMC 27 (kg/m²)

Idade ao iniciar TSH (anos)	Incidência por 1000 não utilizadoras de TSH em 10 anos (50-59 anos)*	Rácio de risco	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de TSH após 10 anos
Apenas estrogénio			
50	26,6	1,3	7,1
Combinada estrogénio-progestagénio			
50	26,6	1,8	20,8

*Baseado nas taxas de incidência basais em Inglaterra em 2015 em mulheres com IMC = 27 (kg/m²)

Nota: Como a incidência de base de cancro da mama difere entre países da UE, o número de casos de cancro da mama adicionais também varia proporcionalmente.

Estudos WHI dos EUA – Risco adicional de cancro da mama após 5 anos de uso

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres no grupo placebo em 5 anos	Rácio de risco & IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de TSH em 5 anos (IC 95%)
CEE apenas estrogénio			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA estrogénio & progestagénio‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*Estudo WHI em mulheres sem útero, que não mostrou aumento do risco de cancro da mama

‡Quando a análise foi restrita a mulheres que não tinham usado TSH antes do estudo, não houve aumento de risco aparente durante os primeiros 5 anos de tratamento; após 5 anos, o risco foi superior ao de não utilizadoras.

Risco de cancro do endométrio

- Mulheres pós-menopáusicas com útero

O risco de cancro do endométrio é de cerca de 5 em cada 1000 mulheres com útero que não utilizam TSH.

Em mulheres com útero, o uso de TSH apenas com estrogénio não é recomendado, pois aumenta o risco de cancro do endométrio (ver secção 4.4).

Dependendo da duração do uso apenas de estrogénio e da dose de estrogénio, o aumento do risco de cancro do endométrio em estudos epidemiológicos variou entre 5 e 55 casos adicionais diagnosticados em cada 1000 mulheres entre os 50 e os 65 anos.

A adição de um progestagénio à terapêutica apenas com estrogénio durante pelo menos 12 dias por ciclo pode prevenir este risco acrescido. No estudo *Million Women*, o uso de cinco anos de TSH combinada (sequencial ou contínua) não aumentou o risco de cancro do endométrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Risco de cancro do ovário

O uso de TSH apenas com estrogénio ou combinada estrogénio-progestagénio está associado a um ligeiro aumento do risco de diagnóstico de cancro do ovário (ver secção 4.4).

Uma meta-análise de 52 estudos epidemiológicos indicou um aumento do risco em mulheres atualmente a utilizar TSH comparativamente a mulheres que nunca utilizaram (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). Para mulheres dos 50 aos 54 anos a utilizar TSH durante 5 anos, isto resulta em cerca de 1 caso adicional por 2000 utilizadoras. Em mulheres dos 50 aos 54 anos que não utilizam TSH, cerca de 2 mulheres em 2000 serão diagnosticadas com cancro do ovário num período de 5 anos.

Risco de tromboembolismo venoso

A TSH está associada a um aumento relativo de risco de 1,3-3 vezes para desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência deste acontecimento é mais provável no primeiro ano de utilização de TSH (ver secção 4.4). Resultados dos estudos *Women's Health Initiative* (WHI) são apresentados:

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

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres no grupo placebo em 5 anos	Rácio de risco & IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de TSH
Estrogénio oral apenas*			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Estrogénio-progestagénio oral combinado			
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 aumentado em utilizadoras de TSH combinada estrogénio-progestagénio com mais de 60 anos (ver secção 4.4).

Risco de AVC isquémico

- O uso de terapêutica apenas com estrogénio e combinada estrogénio-progestagénio está associado a um aumento relativo de risco até 1,5 vezes para AVC isquémico. O risco de AVC hemorrágico não está aumentado durante o uso de TSH.
- Este risco relativo não depende da idade ou da duração de uso, mas como o risco basal depende fortemente da idade, o risco global de AVC em mulheres que utilizam TSH aumentará com a idade (ver secção 4.4).

Estudos WHI combinados – Risco adicional de AVC isquémico após 5 anos de uso*

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres no grupo placebo em 5 anos	Rácio de risco & IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de TSH em 5 anos
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

*não foi feita diferenciação entre AVC isquémico e hemorrágico.

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 sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).*

4.9 Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem de medicamentos contendo estrogénios podem incluir náuseas, vômitos, sensibilidade mamária, tonturas, dor abdominal, sonolência/fadiga, e pode ocorrer hemorragia de privação. Com base em estudos realizados com dose única de 94,4 mg e doses múltiplas de 37,8 mg de estetrol, podem também ocorrer sintomas como dor no mamilo e dor pélvica. Não existe antídoto específico, e o tratamento deve ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas sexuais e moduladores do sistema genital, estrogénios naturais e semissintéticos, simples, código ATC: G03CA10

Mecanismo de ação

O componente ativo, estetrol sintético, é quimicamente e biologicamente idêntico ao estetrol endógeno produzido durante a gravidez pelo fígado fetal humano.

O estetrol substitui a perda de produção de estrogénios em mulheres menopáusicas e alivia os sintomas da menopausa, incluindo os sintomas vasomotores (VMS).

Informação dos ensaios clínicos

A eficácia clínica e segurança do estetrol 14,2 mg e estetrol 18,9 mg foram avaliadas em dois ensaios clínicos multicêntricos de fase 3 (Estudo 1 e Estudo 2). Ambos os ensaios tiveram duas partes: Parte 1 (randomizada, duplo-cega, controlada por placebo), focada principalmente na eficácia, e Parte 2 (aberta, braço único) na segurança.

Alívio dos sintomas de deficiência de estrogénio

A eficácia do estetrol para o alívio dos VMS foi avaliada em mulheres pós-menopáusicas com VMS moderados a graves nos Estudos 1 e 2, Parte 1. No total, 628 mulheres hysterectomizadas (das quais 419 tratadas com estetrol 14,2 mg ou 18,9 mg e 209 tratadas com placebo) e 591 mulheres não hysterectomizadas (das quais 392 tratadas com estetrol 14,2 mg ou 18,9 mg e 199 tratadas com placebo) foram randomizadas.

Os quatro *endpoints* de eficácia co-primários para ambos os ensaios foram a alteração em relação ao valor basal na frequência semanal e gravidade média dos VMS moderados a graves às 4 e 12 semanas.

O alívio dos sintomas da menopausa foi alcançado nas primeiras semanas de tratamento e mantido durante o período de tratamento.

Em ambos os ensaios clínicos pivotais, incluindo mulheres não hysterectomizadas com pelo menos 12 meses desde a última menstruação e mulheres hysterectomizadas, doses orais diárias únicas de estetrol 14,2 mg e 18,9 mg mostraram redução estatisticamente significativa na frequência semanal de VMS moderados a graves às 4 semanas em comparação com placebo. A redução estatisticamente significativa foi mantida às 12 semanas de tratamento.

Doses orais diárias únicas de estetrol 18,9 mg mostraram redução estatisticamente significativa na gravidade dos VMS moderados a graves às 4 e 12 semanas em comparação com placebo. Também foi observada redução estatisticamente significativa na gravidade dos VMS com estetrol 14,2 mg em ambos os momentos no Estudo 1, mas não no Estudo 2.

Os resultados (análises *post-hoc*) da alteração na frequência semanal e gravidade média dos VMS moderados a graves dos Ensaios 1 Parte 1 e 2 Parte 1 são apresentados na Tabela 2 para estetrol 14,2 mg e na Tabela 3 para estetrol 18,9 mg.

Tabela 2: Efeito do estetrol 14,2 mg na frequência semanal e gravidade média dos VMS moderados a graves na semana 4 e semana 12 – Mulheres não hysterectomizadas com pelo menos 12 meses desde a última menstruação e mulheres hysterectomizadas (Ensaio 1, Parte 1 e Ensaio 2, Parte 1)

Parâmetro	Ensaio 1, Parte 1		Ensaio 2, Parte 1	
	Estetrol 14,2 mg	Placebo	Estetrol 14,2 mg	Placebo
	N=200	N=200	N=185	N=185
Frequência dos VMS				
Valor basal				
Média (SD)	78,54 (37,832)	76,87 (35,327)	80,32 (51,991)	79,67 (41,013)
Alteração do basal à semana 4				
LS Média (SE)	-43,31 (2,984)	-32,17 (3,103)	-42,09 (2,736)	-32,38 (2,801)
Diferença LS Média vs. placebo (SE)	-11,14 (4,299)	-	-9,71 (3,916)	-
IC 95%	(-20,64, -1,65)	-	(-18,36, -1,05)	-
valor- <i>p</i> vs. placebo	0,0181	-	0,0249	-
Alteração do basal à semana 12				
LS Média (SE)	-59,33 (3,098)	-41,81 (3,238)	-58,34 (2,806)	-45,01 (2,916)
Diferença LS Média vs. placebo (SE)	-17,52 (4,475)	-	-13,32 (4,047)	-
IC 95%	(-27,41, -7,64)	-	(-22,26, -4,38)	-
valor- <i>p</i> vs. placebo	0,0002	-	0,0020	-
Gravidade dos vms				
Valor basal				
Média (SD)	2,43 (0,280)	2,38 (0,270)	2,46 (0,284)	2,47 (0,236)
Alteração do basal à semana 4				
LS Média (SE)	-0,65 (0,071)	-0,37 (0,073)	-0,42 (0,063)	-0,35 (0,065)
Diferença LS Média vs. placebo (SE)	-0,29 (0,102)	-	-0,08 (0,091)	-
IC 95%	(-0,51, -0,06)	-	(-0,28, 0,12)	-
valor- <i>p</i> vs. placebo	0,0096	-	0,5901	-
Alteração do basal à semana 12				
LS Média (SE)	-1,25 (0,074)	-0,71 (0,077)	-0,73 (0,066)	-0,69 (0,068)
Diferença LS Média vs. placebo (SE)	-0,54 (0,107)	-	-0,04 (0,095)	-
IC 95%	(-0,78, -0,30)	-	(-0,25, 0,17)	-
valor- <i>p</i> vs. placebo	<0,0001	-	0,8533	-

Tabela 3: Efeito do estetrol 18,9 mg na frequência semanal e gravidade média dos VMS moderados a graves na semana 4 e semana 12 – Mulheres não hysterectomizadas com pelo menos 12 meses desde a última menstruação e mulheres hysterectomizadas (Ensaio 1, Parte 1 e Ensaio 2, Parte 1)

Parâmetro	Ensaio 1, Parte 1		Ensaio 2, Parte 1	
	Estetrol 18,9 mg	Placebo	Estetrol 18,9 mg	Placebo
	N=197	N=200	N=186	N=185
Frequência dos SVM				
Valor basal				
Média (SD)	82,32 (50,093)	76,87 (35,327)	79,69 (50,816)	79,67 (41,013)
Alteração do basal à semana 4				
LS Média (SE)	-48,45 (2,852)	-32,17 (3,103)	-42,83 (2,699)	-32,38 (2,801)
Diferença LS Média vs. placebo (SE)	-16,28 (4,219)	-	-10,44 (3,889)	-

IC 95%	(-25,60, -6,96)	-	(-19,04, -1,85)	-
valor- <i>p</i> vs. placebo	0,0002	-	0,0138	-
Alteração do basal à semana 12				
LS Média (SE)	-64,46 (2,984)	-41,81 (3,238)	-60,61 (2,789)	-45,01 (2,916)
Diferença LS Média vs. placebo (SE)	-22,65 (4,408)	-	-15,59 (4,035)	-
IC 95%	(-32,39, -12,92)	-	(-24,51, -6,67)	-
valor- <i>p</i> vs. placebo	<0,0001	-	0,0002	-
Gravidade dos SVM				
Valor basal				
Média (SD)	2,40 (0,273)	2,38 (0,270)	2,47 (0,223)	2,47 (0,236)
Alteração do basal à semana 4				
LS Média (SE)	-0,69 (0,068)	-0,37 (0,073)	-0,61 (0,063)	-0,35 (0,065)
Diferença LS Média vs. placebo (SE)	-0,33 (0,100)	-	-0,26 (0,090)	-
IC 95%	(-0,55, -0,10)	-	(-0,46, -0,06)	-
valor- <i>p</i> vs. placebo	0,0022	-	0,0075	-
Alteração do basal à semana 12				
LS Média (SE)	-1,36 (0,072)	-0,71 (0,077)	-1,12 (0,066)	-0,69 (0,068)
Diferença LS Média vs. placebo (SE)	-0,65 (0,106)	-	-0,43 (0,095)	-
IC 95%	(-0,89, -0,42)	-	(-0,64, -0,22)	-
valor- <i>p</i> vs. placebo	<0,0001	-	<0,0001	-

IC: intervalo de confiança; LS Média: alteração média quadrática mínima estimada por modelo MMRM; MMRM: Modelo de Efeitos Mistos para Medidas Repetidas; SD: desvio padrão; SE: erro padrão

Segurança endometrial

A segurança endometrial do estetrol 18,9 mg, combinado continuamente com P4 100 mg, foi avaliada em 346 mulheres pós-menopáusicas não hysterectomizadas num ensaio aberto de 1 ano (Ensaio 1 Parte 2), das quais 325 realizaram biópsia endometrial avaliável após 1 ano. Na subpopulação de mulheres com pelo menos 12 meses desde a última menstruação, a segurança endometrial foi avaliada em 316 mulheres, das quais 298 realizaram biópsia endometrial avaliável após 1 ano.

Durante o ensaio clínico, as avaliações das biópsias endometriais realizadas aos 12 meses ou na interrupção precoce do ensaio revelaram 1 caso de hiperplasia endometrial sem atipia, nenhum caso de hiperplasia endometrial com atipia e nenhum caso de cancro do endométrio (N=1/325, 0,3%; IC bilateral 95%: 0,0 – 1,7%). Na análise *post-hoc* da subpopulação de mulheres não hysterectomizadas com pelo menos 12 meses desde a última menstruação (n=298), a estimativa pontual foi de 0,3% (IC bilateral 95%: 0,0 – 1,9%).

Padrões de hemorragia

No Ensaio 1 Parte 2, 853 mulheres não hysterectomizadas com pelo menos 12 meses desde a última menstruação receberam estetrol 18,9 mg com P4 100 mg continuamente durante até 53 semanas. Ausência de hemorragia ou *spotting* foi observada em 37,8% das mulheres durante os meses 10-12 de tratamento. Hemorragia e/ou *spotting* ocorreram em 77,2% das mulheres durante os primeiros três meses de tratamento e em 62,2% durante os meses 10-12 de tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O estetrol é rapidamente absorvido após a ingestão. Após a administração de estetrol nas doses de 14,2 mg e 18,9 mg em comprimidos, as concentrações plasmáticas máximas médias de 17,9 ng/ml e 17,3-20,75 ng/ml, respetivamente, são atingidas entre 0,47-0,63 horas após a ingestão única. A extensão da exposição ao estetrol é semelhante independentemente da ingestão de alimentos. A concentração plasmática máxima (C_{max}) observada de estetrol é reduzida em cerca de 50% após ingestão com alimentos. O tempo para atingir a concentração máxima é mais curto em jejum do que após refeição (mediana do tempo para alcançar concentração plasmática máxima (T_{max}) observada de 0,5 h em jejum comparativamente a 1 hora após refeição).

Com base nos resultados do estudo de balanço de massa, a biodisponibilidade do estetrol foi estimada em pelo menos 69%.

Após doses múltiplas de estetrol 14,2 mg uma vez por dia durante 14 dias, a mediana de $T_{max,ss}$ é aproximadamente 0,5 horas. O estado estacionário é atingido após 6-8 dias. No estado estacionário, a C_{max} , a concentração média e concentração mínima (nível basal) são 16,69 ng/ml, 3,08 ng/ml e 1,42 ng/ml, respetivamente.

Após doses múltiplas de estetrol 18,9 mg uma vez por dia durante 8 dias, a mediana de $T_{max,ss}$ é aproximadamente 0,5 horas. O estado estacionário é atingido após 6-8 dias. No estado estacionário, a C_{max} , concentração média e concentração mínima (nível basal) são 19,6 ng/ml, 3,50 ng/ml e 1,59 ng/ml, respetivamente.

Distribuição

A farmacocinética do estetrol caracteriza-se por uma fase de distribuição rápida; é distribuído e provavelmente reabsorvido por circulação entero-hepática durante as primeiras 18 horas após administração oral. O volume de distribuição determinado após administração oral de uma dose única de 14,2 mg foi elevado, indicando que o estetrol é distribuído amplamente nos tecidos.

O estetrol não se liga à SHBG. Apresenta ligação moderada às proteínas plasmáticas humanas (45,5 a 50,4%). O estetrol distribui-se igualmente entre os glóbulos vermelhos e o plasma.

Estudos *in vitro* indicaram que o estetrol é substrato dos transportadores da glicoproteína-P (P-gp) e da proteína de resistência ao cancro de mama (BCRP). Contudo, é improvável que a coadministração de fármacos que afetem a atividade da P-gp e BCRP resulte numa interação clinicamente relevante com o estetrol.

Biotransformação

Após administração oral, o estetrol sofre metabolismo extensivo de fase 2 para formar conjugados de glucuronido e sulfato. Os dois principais metabolitos, estetrol-3-glucuronido e estetrol-16-glucuronido, têm atividade estrogénica negligenciável. UGT2B7 é a isoforma dominante envolvida na biotransformação do estetrol em glucuronido direto. O estetrol sofre sulfatação principalmente por sulfotransferase de estrogénio específica (SULT1E1).

Eliminação

A semivida terminal de eliminação ($t_{1/2}$) do estetrol foi observada ser cerca de 24 horas, tanto após administração única como em estado de estacionário.

Após administração de uma solução oral única de 15 mg de [^{14}C]-estetrol, aproximadamente 69% da radioatividade total recuperada foi detetada na urina e 21,9% nas fezes.

Linearidade/não linearidade

Os níveis plasmáticos de estetrol não apresentam desvios relevantes à proporcionalidade da dose num intervalo de doses de 4,7 mg até 94,4 mg (administração única).

Condições de estado estacionário

O estado estacionário é atingido após 6 a 8 dias. Após administração oral repetida diária única de estetrol 14,2 mg ou 18,9 mg, as concentrações plasmáticas máximas do estetrol são cerca de 16,69 ng/ml e 19,60 ng/ml, respetivamente, e são atingidas entre 0,18-2 horas após a administração. As concentrações plasmáticas médias são 3,08 ng/ml e 3,50 ng/ml, respetivamente. A acumulação é muito limitada, com a área sob a curva (AUC) diária em estado estacionário 60% superior à de uma dose única e sem aumento observado em C_{max} .

Populações especiais

Compromisso hepático

Foi realizado um estudo com uma dose oral única de estetrol 18,9 mg administrada em mulheres com função hepática normal, compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) e compromisso hepático grave (Child-Pugh C).

Os resultados mostram que os rácios de C_{max} e AUC_{inf} para estetrol foram $\sim 1,7x$ e $\sim 1,1x$, respetivamente, no compromisso hepático ligeiro versus função hepática normal; $\sim 1,9x$ e $\sim 1x$, respetivamente, no compromisso hepático moderado versus função hepática normal; e $\sim 5,4x$ e $\sim 1,9x$, respetivamente, no compromisso hepático grave versus função hepática normal (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Foi realizado um estudo para avaliar o efeito da doença renal na farmacocinética do estetrol, com dose oral única de estetrol 18,9 mg administrada em mulheres com função renal normal, compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular absoluta (TFG) < 90 a ≥ 60 ml/min), compromisso renal moderado (TFG < 60 a ≥ 30 ml/min) e compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min).

C_{max} e AUC_{inf} para estetrol foram $\sim 1,1x$ e $\sim 1,7x$, respetivamente, no compromisso renal ligeiro versus função renal normal; $\sim 1,8x$ e $\sim 2,3x$, respetivamente, no compromisso renal moderado versus função renal normal; e $\sim 1,5x$ e $\sim 2,3x$, respetivamente, no compromisso renal grave versus função renal normal.

A depuração renal (CLr) foi reduzida em 20% no grupo com compromisso renal ligeiro, 40% no grupo com compromisso renal moderado e 71% no grupo com compromisso renal grave comparativamente ao grupo com função renal normal.

Os resultados do estudo indicam que o aumento da exposição plasmática ao estetrol em indivíduos com compromisso renal moderado e grave comparativamente a indivíduos com função renal normal pode ter relevância clínica (ver secção 4.2).

Outras populações especiais

Grupos étnicos

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do estetrol entre mulheres japonesas e caucasianas após administração de dose única de estetrol 14,2 mg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade de dose repetida com estetrol indicaram efeitos estrogénicos esperados. Em particular, os estudos de toxicidade reprodutiva revelaram efeitos embrionários e fetotóxicos em animais, que são considerados específicos da espécie.

O estetrol não é considerado genotóxico. No entanto, é conhecido que, devido à sua ação hormonal, os esteroides sexuais podem promover o crescimento de determinados tecidos e tumores dependentes de hormonas.

Os estudos de avaliação de risco ambiental mostraram que o estetrol pode representar risco para o ambiente aquático e para o compartimento das águas subterrâneas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Glicolato de amido de sódio (Tipo A)
Amido de milho
Povidona K30
Estearato de magnésio (E572)

Revestimento do comprimido

Hipromelose (E464)
Hidroxipropilcelulose (E463)
Talco (E553b)
Óleo de semente de algodão, hidrogenado
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/alumínio transparente contendo 28 comprimidos revestidos por película em embalagem com estojo.

Tamanhos de embalagem

28, 84 ou 168 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Este medicamento pode representar risco para o ambiente (ver secção 5.3).

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

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

FYLREVVY 14,2 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/26/2020/001

EU/1/26/2020/002

EU/1/26/2020/003

FYLREVVY 18.9 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/26/2020/004

EU/1/26/2020/005

EU/1/26/2020/006

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Hungria

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

FYLREVVY 14,2 mg comprimidos revestidos por película
estetrol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 14,2 mg de estetrol (como estetrol mono-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2020/001
EU/1/26/2020/002
EU/1/26/2020/003

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

fylrevy 14,2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

FYLREVY 14,2 mg comprimidos revestidos por película
estetrol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gedeon Richter Plc.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ESTOJO

ESTOJO

Fylrevy

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

FYLREVVY 18,9 mg comprimidos revestidos por película
estetrol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 18,9 mg de estetrol (como estetrol mono-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2020/004
EU/1/26/2020/005
EU/1/26/2020/006

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

fylrevy 18,9 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

FYLREVVY 18,9 mg comprimidos revestidos por película
estetrol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gedeon Richter Plc.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ESTOJO

ESTOJO

Fylrevy

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

FYLREVVY 14,2 mg comprimidos revestidos por película
FYLREVVY 18,9 mg comprimidos revestidos por película
estetrol

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é FYLREVVY e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar FYLREVVY
3. Como tomar FYLREVVY
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar FYLREVVY
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é FYLREVVY e para que é utilizado

FYLREVVY é uma terapêutica de substituição hormonal (TSH). Contém o estrogénio natural, estetrol. FYLREVVY é utilizado em:

- Mulheres pós-menopáusicas às quais foi removido o útero (fizeram histerectomia) e;
- Mulheres pós-menopáusicas com útero intacto (não fizeram histerectomia) e que não tiveram um período menstrual natural há pelo menos 12 meses.

Alívio dos sintomas que ocorrem após a menopausa

Durante a menopausa, a quantidade de estrogénio produzido pelo corpo da mulher diminui. Isto pode causar sintomas como calor no rosto, pescoço e peito (os chamados “afrontamentos”). FYLREVVY alivia estes sintomas após a menopausa. FYLREVVY só lhe será receitado se os seus sintomas afetarem significativamente a sua vida diária.

2. O que precisa de saber antes de tomar FYLREVVY

História clínica e consultas regulares

A utilização de TSH acarreta riscos que devem ser considerados ao decidir iniciar ou continuar o tratamento.

A experiência no tratamento de mulheres com menopausa prematura (devida a falência ovárica ou cirurgia) é limitada. Se tem menopausa prematura, os riscos de utilização de TSH podem ser diferentes. Por favor, fale com o seu médico.

Antes de iniciar (ou reiniciar) a TSH, o seu médico perguntará sobre a sua história clínica pessoal e familiar. O médico pode decidir realizar um exame físico. Isto pode incluir um exame mamário e/ou um exame interno, se necessário.

Depois de iniciar FYLREVVY, deve consultar regularmente o seu médico (pelo menos uma vez por ano). Nestas consultas, discuta com o médico os benefícios e riscos de continuar com FYLREVVY.

Faça o rastreio mamário regularmente, conforme recomendado pelo seu médico.

Não tome FYLREVVY

Se alguma das situações seguintes se aplica a si. Se não tiver a certeza sobre algum dos pontos abaixo, **fale com o seu médico** antes de tomar FYLREVVY.

Não tome FYLREVVY:

- Se tem **alergia** (hipersensibilidade) ao estetrol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- Se tem ou alguma vez teve **cancro da mama**, ou se existe suspeita de que o tem;
- Se tem **cancro sensível aos estrogénios**, como cancro do revestimento do útero (endométrio), ou se existe suspeita de que o tem;
- Se tem **hemorragia vaginal inexplicada**;
- Se tem **espessamento excessivo do revestimento do útero** que não está a ser tratado;
- Se tem ou alguma vez teve um **coágulo de sangue numa veia** (trombose), como nas pernas (trombose venosa profunda) ou nos pulmões (embolia pulmonar);
- Se tem um **distúrbio da coagulação do sangue** (como deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina);
- Se tem ou recentemente teve uma doença causada por coágulos nas artérias, como **ataque cardíaco, AVC ou angina**;
- Se tem ou alguma vez teve uma **doença do fígado** e os seus testes de função hepática não regressaram ao normal;
- Se tem uma doença rara do sangue chamada porfíria que é transmitida de geração em geração nas famílias (hereditária).

Se alguma das condições acima aparecer pela primeira vez enquanto toma FYLREVVY, pare logo de o tomar e contacte imediatamente o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar FYLREVVY.

Informe o seu médico se alguma vez teve algum dos problemas seguintes antes de iniciar o tratamento, pois podem regressar ou piorar durante o tratamento com FYLREVVY. Nesse caso, deve consultar o seu médico mais frequentemente para *check-ups*:

- miomas no seu útero;
- crescimento do revestimento do útero fora do seu útero (endometriose) ou história de crescimento excessivo do revestimento do útero (hiperplasia endometrial);
- risco aumentado de desenvolver coágulos sanguíneos (ver “Coágulos de sangue numa veia (trombose)”);
- risco aumentado de desenvolver cancro sensível aos estrogénios (tal como ter mãe, irmã ou avó que teve cancro da mama);
- tensão arterial elevada;
- uma doença do fígado, como tumor benigno do fígado;
- diabetes;
- pedras na vesícula;
- enxaqueca ou dores de cabeça graves;
- uma doença do sistema imunitário que afeta muitos órgãos do corpo (lúpus eritematoso sistémico, LES);
- epilepsia;
- asma;
- uma doença que afeta o tímpano e a audição (otosclerose);
- um nível muito alto de gorduras no sangue (triglicéridos);
- retenção de líquidos devido a problemas cardíacos ou renais;

- angioedema hereditário ou adquirido.

Pare de tomar FYLREVVY e consulte um médico imediatamente

Se notar qualquer um dos seguintes ao tomar TSH:

- qualquer uma das condições mencionadas na secção “Não tome FYLREVVY”;
- amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia). Podem ser sinais de uma doença do fígado;
- inchaço da face, língua e/ou garganta, e/ou dificuldade em engolir, ou urticária, juntamente com dificuldade em respirar, que são sugestivos de angioedema;
- um aumento grande da tensão arterial (sintomas podem ser dor de cabeça, cansaço, tonturas);
- dor de cabeça tipo enxaqueca que surgem pela primeira vez;
- se ficar grávida;
- se notar sinais de coágulo de sangue, tais como:
 - inchaço doloroso e vermelhidão nas pernas;
 - dor súbita no peito;
 - dificuldade em respirar.

Para mais informação, ver “Coágulos de sangue numa veia (trombose)”.

Nota: FYLREVVY não é um contraceptivo. Se passaram menos de 12 meses desde o seu último período menstrual ou tem menos de 50 anos, pode ainda necessitar de utilizar contraceção adicional para prevenir a gravidez. Fale com o seu médico para aconselhamento.

TSH e cancro

Espessamento excessivo do revestimento do útero (hiperplasia endometrial) e cancro do revestimento do útero (cancro do endométrio)

Tomar TSH apenas com estrogénio aumenta o risco de espessamento excessivo do revestimento do útero (hiperplasia endometrial) e cancro do revestimento do útero (cancro do endométrio).

Tomar um progestagénio além do estrogénio durante pelo menos 12 dias de cada ciclo de 28 dias protege contra este risco acrescido. Assim, se ainda tem útero, o seu médico irá receitar um progestagénio em separado. Se já removeu o seu útero (uma histerectomia), discuta com o seu médico se pode tomar este medicamento sem progestagénio de forma segura.

Em mulheres com útero e que não tomam TSH, em média, 5 em cada 1000 serão diagnosticadas com cancro do endométrio entre os 50 e 65 anos.

Para mulheres dos 50 aos 65 anos com útero que tomam TSH apenas com estrogénio, entre 10 e 60 em cada 1000 serão diagnosticadas com cancro do endométrio (ou seja, entre 5 e 55 casos adicionais), dependendo da dose e da duração da toma.

FYLREVVY contém uma dose de estrogénios mais elevada do que outros medicamentos de TSH apenas com estrogénio. O risco de cancro do endométrio quando utilizado em conjunto com progestagénio é desconhecido.

Cancro da mama

Há evidência de que tomar TSH combinada estrogénio-progestagénio ou apenas com estrogénio aumenta o risco de cancro da mama. O risco adicional depende do tempo de utilização da TSH. O aumento do risco torna-se evidente dentro de 3 anos de uso. Após parar a TSH, o risco adicional diminui com o tempo, mas o risco pode persistir por 10 anos ou mais se utilizou TSH por mais de 5 anos.

Comparação

Mulheres dos 50 aos 54 anos que não tomam TSH, em média, 13 a 17 em cada 1000 serão diagnosticadas com cancro da mama ao longo de um período de 5 anos.

Mulheres de 50 anos que iniciam TSH apenas com estrogénio durante 5 anos, 16-17 casos por 1000 utilizadoras (isto é, 0–3 casos adicionais).

Mulheres de 50 anos que iniciam TSH combinada estrogénio-progestagénio durante 5 anos, existirão 21 casos por 1000 utilizadoras (isto é, 4–8 casos adicionais).

Mulheres dos 50 aos 59 anos que não tomam TSH, em média, 27 em cada 1000 serão diagnosticadas com cancro da mama ao longo de 10 anos.

Mulheres de 50 anos que iniciam TSH apenas com estrogénio durante 10 anos, existirão 34 casos por 1000 utilizadoras (isto é, 7 casos adicionais).

Mulheres de 50 anos que iniciam TSH combinada estrogénio-progestagénio durante 10 anos, existirão 48 casos por 1000 utilizadoras (isto é, 21 casos adicionais).

Examine regularmente os seus seios. Consulte o médico se notar alterações como:

- covinhas na pele;
- alterações no mamilo;
- qualquer nódulo que possa ver ou sentir.

Adicionalmente, deverá participar nos programas de rastreio por mamografia quando lhe forem oferecidos. No rastreio por mamografia, é importante informar o enfermeiro/profissional de saúde que realiza o raio-X que utiliza TSH, pois esta medicação pode aumentar a densidade dos seus seios, o que pode afetar o resultado da mamografia. Quando a densidade mamária está aumentada, a mamografia pode não detetar todos os nódulos.

Cancro do ovário

O cancro do ovário é raro, muito mais raro do que o cancro da mama. O uso de TSH apenas com estrogénio ou combinada estrogénio-progestagénio tem sido associado a um ligeiro aumento do risco de cancro do ovário.

O risco de cancro do ovário varia com a idade. Por exemplo, em mulheres de 50 a 54 anos que não utilizam TSH, cerca de 2 em 2000 serão diagnosticadas com cancro do ovário ao longo de 5 anos. Para mulheres que tomam TSH durante 5 anos, haverá cerca de 3 casos por 2000 utilizadoras (isto é, aproximadamente 1 caso adicional).

Efeitos da TSH no coração e circulação

Coágulos de sangue numa veia (trombose)

O risco de **coágulos nas veias** é cerca de 1,3 a 3 vezes superior em utilizadoras de TSH do que em não utilizadoras, especialmente durante o primeiro ano da toma.

Coágulos de sangue podem ser graves e, se um migrar para os pulmões, podem causar dor no peito, falta de ar, desmaio ou mesmo morte.

Será mais provável ter um coágulo de sangue nas veias à medida que envelhece e se alguma das seguintes situações se aplique a si. Informe o seu médico se alguma destas situações se aplica a si:

- está impossibilitada de andar por longo tempo devido a grande cirurgia, lesão ou doença (ver também secção 3, “Se necessitar de cirurgia”);
- tem obesidade grave (IMC > 30 kg/m²);
- tem algum problema de coagulação que requer tratamento prolongado com um medicamento utilizado para prevenir coágulos de sangue;
- algum familiar próximo teve alguma vez um coágulo na perna, pulmão ou outro órgão;
- tem lúpus eritematoso sistémico (LES);
- tem cancro.

Ver “ Pare de tomar FYLREVVY e consulte um médico imediatamente” para sinais de um coágulo no sangue.

Comparação

Mulheres na casa dos 50 anos que não tomam TSH, em média, ao longo de um período de 5 anos, em 4 a 7 em cada 1000 será expectável ter um coágulo de sangue numa veia.

Mulheres na casa dos 50 anos que tomam TSH combinada estrogénio-progestagénio há mais de 5 anos, existirão 9 a 12 casos em 1000 utilizadoras (isto é, 5 casos adicionais).

Mulheres na casa dos 50 anos que removeram o útero e que tomam TSH apenas com estrogénio há mais de 5 anos, existirão 5 a 8 casos em 1000 utilizadoras (isto é, 1 caso adicional).

Doença cardíaca (ataque cardíaco)

Não há evidência de que a TSH previna ataque cardíaco.

Mulheres com mais de 60 anos que utilizam TSH combinada estrogénio-progestagénio têm ligeiramente maior probabilidade de desenvolver doença cardíaca do que mulheres que não utilizam TSH.

Mulheres que removeram o útero e que utilizam terapêutica apenas com estrogénio não têm aumento do risco de desenvolver doença cardíaca.

Acidente vascular cerebral (AVC)

O risco de AVC é cerca de 1,5 vezes superior em utilizadoras de TSH do que em não utilizadoras. O número de casos adicionais devido à utilização de TSH aumenta com a idade.

Comparação

Mulheres na casa dos 50 anos que não tomam TSH, em média, em 8 em cada 1000 será expectável ter um AVC ao longo de um período de 5 anos. Mulheres na casa dos 50 anos que tomam TSH, existirão 11 casos por 1000 utilizadoras, ao longo de 5 anos (isto é, 3 casos adicionais).

Outras condições

A TSH não previne perda de memória. Há alguma evidência de risco mais elevado de perda de memória em mulheres que iniciam TSH após os 65 anos. Fale com o seu médico para aconselhamento.

Crianças e adolescentes

FYLREVVY não deve ser tomado por crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e FYLREVVY

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem prescrição médica, medicamentos à base de plantas ou outros produtos naturais.

Alguns medicamentos podem interferir no efeito de algumas TSH. FYLREVVY tem um baixo potencial de interação com outros medicamentos.

A TSH pode afetar o modo como alguns outros medicamentos atuam:

- Medicamentos para o vírus da hepatite C (VHC) (tais como regimes combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir podem causar aumentos nos resultados dos exames de sangue da função hepática (aumento da enzima hepática alanina aminotransferase (ALT)) em mulheres que utilizam CHCs contendo etinilestradiol. FYLREVVY contém estetrol em vez de etinilestradiol. Não se sabe se pode ocorrer um aumento da enzima hepática ALT quando se utiliza FYLREVVY com este regime combinado para o VHC.

Exames laboratoriais

Se precisar fazer um exame de sangue, informe o seu médico ou a equipa do laboratório que está a tomar FYLREVVY, pois este medicamento pode afetar os resultados de alguns exames.

FYLREVVY com alimentos e bebidas

FYLREVVY pode ser tomado com ou sem alimentos, se necessário, com uma pequena quantidade de água.

Gravidez e amamentação

FYLREVVY destina-se apenas a mulheres na pós-menopausa. Se engravidar, pare de tomar FYLREVVY e contacte o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de FYLREVVY sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

FYLREVVY contém lactose e sódio

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar FYLREVVY

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá prescrever a dose mais baixa possível para tratar os seus sintomas durante o período mais curto necessário.

Em mulheres sem útero, deve ser utilizado FYLREVVY 18,9 mg.

Fale com o seu médico se achar que esta dose é demasiado forte ou não é suficientemente forte.

Tome um comprimido por dia, aproximadamente à mesma hora, com um pouco de água, se necessário.

Recomenda-se a administração contínua.

As mulheres com útero intacto podem experienciar sangramento vaginal irregular ou *spotting* (perdas mínimas de sangue que requerem, no máximo, um tampão) durante o tratamento com FYLREVVY, principalmente durante os primeiros 3 meses de tratamento. Em caso de sangramento vaginal persistente ou significativo, fale com o seu médico.

Se ainda tiver útero, FYLREVVY deve ser tomado em combinação com um progestogénio de forma contínua, conforme prescrito pelo seu médico.

Se tomar mais FYLREVVY do que deveria

Não há relatos de resultados prejudiciais graves decorrentes da ingestão excessiva de comprimidos de FYLREVVY.

Se tomar vários comprimidos de FYLREVVY de uma só vez, poderá sentir náuseas, dor na parte inferior do abdómen, dor nos mamilos, vómitos ou sangramento vaginal.

Se tomou comprimidos de FYLREVVY em excesso ou se descobriu que uma criança tomou alguns, consulte o seu médico ou farmacêutico para aconselhamento.

Caso se tenha esquecido de tomar FYLREVVY

Se se esqueceu de tomar um comprimido na hora habitual, deve tomá-lo assim que possível. Se já passaram mais de 12 horas, não tome o comprimido esquecido e tome o próximo comprimido na hora habitual. Não tome um comprimido extra para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

A falha de comprimidos pode aumentar a probabilidade de sangramento intermenstrual ou *spotting* em mulheres com útero.

Se parar de tomar FYLREVVY

Pode parar de tomar FYLREVVY a qualquer momento. Deve falar com o seu médico antes de parar de tomar FYLREVVY.

Se necessitar de cirurgia

Se vai ser submetida a uma cirurgia, informe o cirurgião que está a tomar FYLREVVY. Pode ser necessário parar de tomar FYLREVVY cerca de 4 a 6 semanas antes da operação para reduzir o risco de formação de coágulos sanguíneos (ver secção 2, Coágulos sanguíneos numa veia). Pergunte ao seu médico quando pode recomeçar a tomar FYLREVVY.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

As seguintes doenças foram comunicadas mais frequentemente em mulheres que utilizam TSH comparativamente com mulheres que não usam TSH:

- cancro da mama;
- crescimento anormal ou cancro do revestimento do útero (hiperplasia do endométrio ou cancro);
- cancro do ovário;
- coágulos sanguíneos nas veias das pernas ou pulmões (tromboembolismo venoso);
- doença cardíaca
- AVC;
- perda de memória provável se a TSH for iniciada depois dos 65 anos.

Não há experiência com TSH contendo estetrol.

Para mais informações sobre estes efeitos indesejáveis, consulte a secção 2.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados durante o uso de FYLREVVY:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10):

- sangramento vaginal;
- espessamento do revestimento do útero (espessamento endometrial);

Frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 10):

- infeção fúngica vaginal (candidíase);
- crescimento não canceroso do útero (leiomioma uterino);
- tonturas;
- dor na parte inferior da barriga (abdominal),
- dor na barriga (abdominal);
- inchaço abdominal;
- enjoo (náusea);
- prisão de ventre;
- dor nos braços ou pernas (dor nas extremidades);
- crescimento anormal do revestimento do útero (endométrio proliferativo desordenado);
- dor nos seios;
- seios sensíveis;
- dor nos mamilos;
- contrações do útero;
- corrimento vaginal;

- comichão na vulva ou vagina (prurido vulvovaginal);
- cansaço extremo (astenia);
- aumento de peso.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 100):

- coágulos sanguíneos prejudiciais numa veia, por exemplo:
 - numa perna ou pé (trombose venosa profunda)
 - num pulmão (isto é, embolia pulmonar)
- erupção na pele com comichão (urticária);
- espessamento excessivo do revestimento do útero (hiperplasia endometrial);
- pólipos (pequenas massas) no útero;
- crescimento do revestimento do útero (endométrio) na camada muscular do útero (adenomiose);
- nódulo nos seios;
- seios inchados;
- saco de líquido nos ovários (quisto ovariano);
- inchaço nos braços ou pernas (inchaço periférico).

Os seguintes efeitos indesejados foram notificados com outras TSH:

- doença da vesícula biliar;
- várias problemas de pele:
 - descoloração da pele, especialmente do rosto ou pescoço, conhecida como “manchas da gravidez” (cloasma);
 - nódulos na pele avermelhados e dolorosos (eritema nodoso);
 - erupção na pele com vermelhidão ou feridas em forma de alvo (eritema multiforme).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).* Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar FYLREVVY

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de FYLREVVY

- A substância ativa é estetrol.

FYLREVVY 14,2 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 14,2 mg de estetrol (na forma de mono-hidrato de estetrol).

FYLREVY 18,9 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 18,9 mg de estetrol (na forma de mono-hidrato de estetrol).

- Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: Lactose mono-hidratada, glicolato de amido de sódio (ver secção 2, “FYLREVY contém lactose e sódio”), amido de milho, povidona K30, estearato de magnésio (E572).

Revestimento do comprimido: hipromelose (E464), hidroxipropilcelulose (E463), talco (E553b), óleo de semente de algodão hidrogenado, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de FYLREVY e conteúdo da embalagem

FYLREVY 14,2 mg comprimidos revestidos por película

Os comprimidos revestidos por película são laranja, com 6 mm de diâmetro, redondos, biconvexos, com uma gravação em forma de gota num dos lados.

FYLREVY 18,9 mg comprimidos revestidos por película

Os comprimidos revestidos por película são amarelos, com 6 mm de diâmetro, redondos, biconvexos, com uma gravação em forma de gota num dos lados.

FYLREVY é apresentado em blisters transparentes de PVC/alumínio com 28 comprimidos revestidos por película, embalados numa caixa de cartão com um estojo de armazenamento.

Tamanhos de embalagem. 28, 84 ou 168 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Hungria

Fabricante

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

Hungria

Haupt Pharma Münster GmbH

Schleebrüggenkamp 15

48159 Münster

Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.