

Estradot[®]
(estradiol)

Novartis Biociências SA
Adesivos transdérmicos
25 mcg, 50 mcg e 100 mcg

Bula Profissional

ESTRADOT[®]

estradiol

APRESENTAÇÕESEstradot[®] 25 mcg, 50 mcg ou 100 mcg – embalagens contendo 8 sistemas adesivos transdérmicos.**VIA TRANSDÉRMICA****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

O sistema adesivo transdérmico de Estradot[®] 25,0 mcg é um adesivo de 2,5 cm² contendo 0,390 mg de estradiol hemi-hidratado com uma taxa de liberação nominal in vivo de 25,0 mcg de estradiol por dia.

O sistema adesivo transdérmico de Estradot[®] 50,0 mcg é um adesivo de 5,00 cm² contendo 0,780 mg de estradiol hemi-hidratado com uma taxa de liberação nominal in vivo de 50,0 mcg de estradiol por dia.

O sistema adesivo transdérmico de Estradot[®] 100,0 mcg é um adesivo de 10,00 cm² contendo 1,560 mg de estradiol hemi-hidratado com uma taxa de liberação nominal in vivo de 100,0 mcg de estradiol por dia.

Excipientes: Matriz adesiva: adesivo acrílico, adesivo de silicone, álcool oleílico, dipropilenoglicol e povidona. Camada de suporte: copolímero de acetato de etileno de vinila/polietileno, copolímero de cloreto de vinilidina/cloreto de vinila.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

O tratamento com Estradot[®] possui as seguintes indicações:

- Terapia de reposição estrogênica para o tratamento dos sintomas da menopausa natural ou cirurgicamente induzida;
- Prevenção da osteoporose da pós-menopausa (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

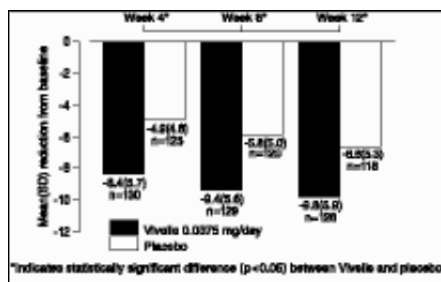
Em mulheres com o útero íntegro, o uso de estrogênios deve sempre ser acompanhado pela administração de progestogênios.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Estudos Clínicos****Efeitos nos sintomas vasomotores**

Em um estudo farmacocinético, o Estradot[®] demonstrou ser bioequivalente ao Vivelle. Em dois estudos clínicos controlados com Vivelle de 356 pacientes, as doses de 0,075 e 0,1 mg foram superiores ao placebo quanto ao alívio dos sintomas vasomotores na semana 4, e mantiveram a eficácia durante as semanas 8 e 12 de tratamento. No entanto, neste estudo original, as doses de 0,0375 e 0,05 mg foram iguais ao placebo até aproximadamente a semana 6, por isso, um estudo adicional de 12 semanas, placebo-controlado, com 255 pacientes foi realizado com Vivelle para estabelecer a eficácia da menor dose de 0,0375 mg. No baseline o número médio diário de ondas de calor nestes 255 pacientes foi de 11,5. Os resultados nas semanas 4, 8 e 12 de tratamento são mostrados na figura abaixo (vide Figura 1).

Figura 1

Alteração média (DP) a partir do baseline no número médio diário de ondas de calor com Vivelle® 0,375 mg versus Placebo em um estudo de 12 semanas.



A dose de 0,0375 mg foi superior ao placebo na redução da frequência e gravidade dos sintomas vasomotores na semana 4 e a eficácia foi mantida durante as semanas 8 e 12 de tratamento. Todas as doses de Vivelle (0,0375 mg, 0,05 mg, 0,075 mg e 0,1 mg) são eficazes para o controle dos sintomas vasomotores.

Efeitos na densidade mineral óssea

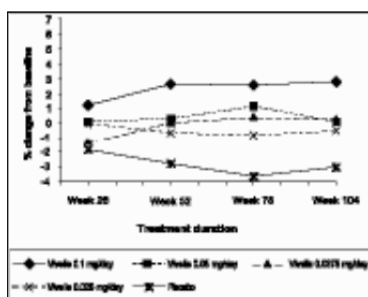
A eficácia e segurança de Vivelle na prevenção da osteoporose pós-menopausa foram avaliadas em um estudo de dois anos, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, de grupos paralelos. Foi incluído neste estudo um total de 261 mulheres hysterectomizadas (161) e não hysterectomizadas (100), com menopausa natural ou cirúrgica (até 5 anos de menopausa), sem apresentar evidência de osteoporose (densidade mineral óssea da coluna na região lombar dentro de 2 desvios padrão da média do pico de massa óssea, ou seja, $\geq 0,827$ g/cm²); 194 pacientes foram randomizados para receber uma das quatro doses de Vivelle (0,1, 0,05, 0,0375, ou 0,025 mg/dia e 67 pacientes para receber placebo. Durante 2 anos, os sistemas do estudo foram aplicados nas nádegas e no abdômen duas vezes por semana. As mulheres não hysterectomizadas receberam acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/dia) durante todo o estudo.

A população do estudo abrangeu mulheres com menopausa natural (82%) ou cirúrgica (18%), hysterectomizadas (61%) ou não hysterectomizadas (39%) sendo a média de idade igual a 52,0 anos (variação de 27 a 62 anos); a duração média da menopausa foi de 31,7 meses (variação de 2 a 72 meses). Duzentos e trinta e dois (89%) das pacientes randomizadas (173 recebendo o medicamento ativo, 59 recebendo placebo) forneceram dados para a análise da variação percentual na densidade mineral óssea (DMO) na AP da coluna na região lombar a partir do baseline, a variável de eficácia primária. As pacientes receberam dieta suplementar de cálcio (1.000 mg de cálcio elementar/dia), porém não receberam vitamina D suplementar. Houve um aumento na DMO na AP da coluna na região lombar em todos os grupos que receberam Vivelle; por outro lado, foi observada uma diminuição na DMO na AP da coluna na região lombar nas pacientes que receberam placebo. Vivelle em todas as doses foi significativamente superior ao placebo (p < 0,05) em todos os períodos, com exceção da dose de Vivelle de 0,05 mg/dia aos 6 meses. A dose mais alta de Vivelle foi superior às três doses mais baixas. Não houve diferença estatisticamente significativa em comparações pareadas entre as três doses mais baixas (vide Figura 2).

Figura 2

Densidade mineral óssea – AP da coluna na região lombar
Médias dos mínimos quadrados da variação percentual a partir do baseline

Todos os pacientes randomizados com pelo menos uma avaliação da pós-baseline disponível com a observação da pós-baseline mais recente



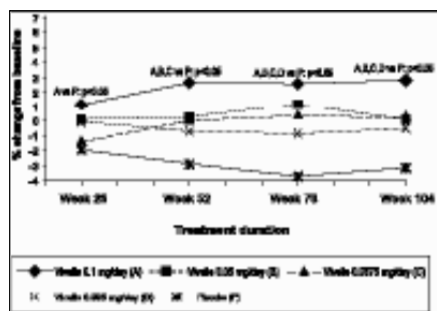
A análise da variação percentual na DMO do colo do fêmur, uma variável secundária de resultado de eficácia, mostrou resultados quantitativamente semelhantes; todas as doses de Vivelle foram significativamente superiores ao placebo ($p < 0,05$) em 24 meses. A dose mais alta de Vivelle foi superior ao placebo em todos os períodos. Uma mistura de resultados significativos e não significativos foram obtidos para os grupos de dose mais baixa em períodos anteriores. A dose mais alta de Vivelle foi superior às três doses mais baixas, e não foram observadas diferenças significativas entre as três doses mais baixas neste local do esqueleto (vide Figura 3).

Figura 3

Densidade mineral óssea – Colo do fêmur

Médias dos mínimos quadrados da variação percentual a partir do baseline

Todos os pacientes randomizados com pelo menos uma avaliação da pós-baseline disponível com a observação da pós-baseline mais recente



A média da osteocalcina sérica (um marcador da formação óssea) e a exceção urinária de telopeptídeos-N de ligação cruzada do colágeno tipo 1 (um marcador da reabsorção óssea) foram numericamente menores na maioria dos grupos de tratamento com o ativo em relação ao baseline. No entanto, a redução em ambos os marcadores foram inconsistentes nos grupos de tratamento e as diferenças entre os grupos que receberam o tratamento com o ativo e aqueles que receberam placebo não foram estatisticamente significativas.

Referências Bibliográficas

1 – Bula FDA (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/20538s024lbl.pdf)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: estrogênios (código ATC: G03CA03).

Farmacodinâmica

O princípio ativo de Estradot[®], 17 beta-estradiol, é química e biologicamente idêntico ao 17 beta-estradiol endógeno humano e é classificado como um estrogênio natural. Ele compensa a diminuição da produção de estrogênio em mulheres na menopausa e alivia os sintomas da menopausa. O estradiol previne a perda óssea após a menopausa ou após a ovariectomia.

O tempo estimado para início da ação farmacológica é de 4 horas após aplicação do adesivo transdérmico.

Farmacocinética

- Absorção

A administração transdérmica do estradiol permite que concentrações plasmáticas terapêuticas sejam alcançadas com uma dose total de estradiol menor do que a necessária para a administração oral. Os níveis plasmáticos de estrona e conjugados da estrona são também menores com a via transdérmica.

Em estudos realizados em mulheres na pós-menopausa com aplicação de adesivos de Estradot[®] de 2,50; 3,75; 5,00 e 10,00 cm², os picos médios de estradiol nos níveis séricos (C_{max}) foram de aproximadamente 25 picograma/mL, 35 picograma/mL, 50 a 55 picograma/mL e 95 a 105 picograma/mL, respectivamente. A administração transdérmica do estradiol tem demonstrado uma farmacocinética linear.

No estado de equilíbrio (steady state), após aplicações repetidas dos adesivos de Estradot[®] de 5 cm² (50 mcg/dia), os valores de C_{max} e C_{min} (57 e 28 picograma/mL, respectivamente) foram similares àqueles do estudo com aplicação única do adesivo, ao passo que os valores de C_{max} e C_{min} foram menores (42 e 31 picograma/mL, respectivamente).

- Distribuição

O estradiol liga-se a mais de 50% às proteínas plasmáticas, tais como globulina aos hormônios sexuais e à albumina. Apenas 2% permanecem livre e biologicamente ativos.

- Biotransformação/metabolismo

O estradiol aplicado pela via transdérmica é metabolizado da mesma forma como o hormônio endógeno. O estradiol é metabolizado principalmente no fígado formando estrona, e posteriormente aos estrogênios estriol, epioestriol e catecol, que são conjugados com sulfatos e glicuronídeos. As isoformas do citocromo 450 CYP1A2 e CYP3A4 catalisam a hidroxilação do estradiol formando estriol. O estriol é glicuronidado pelas UGT1A1 e UGT2B7 nos humanos. Os metabólitos do estradiol estão sujeitos à circulação entero-hepática.

- Eliminação

O sulfato e ésteres glicuronídeos, juntamente com uma pequena proporção de estradiol e vários outros metabólitos são excretados na urina. Apenas uma pequena quantidade é excretada nas fezes. Uma vez que o estradiol tem uma meia-vida curta (cerca de uma hora), as concentrações séricas de estradiol e estrona retornam aos valores basais dentro de 24 horas após a remoção do adesivo.

Dados de segurança pré-clínicos

O perfil de toxicidade do estradiol é bem estabelecido. A administração contínua de estrogênios naturais e sintéticos em certas espécies de animais aumentou a frequência de carcinomas de mama, útero, cérvix, vagina, testículos e fígado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Estradot[®] não deve ser utilizado por mulheres com qualquer uma das seguintes condições:

- Hipersensibilidade conhecida aos estrogênios ou a qualquer um dos excipientes de Estradot[®];
- Confirmação, passada ou suspeita de câncer de mama;
- Confirmação ou suspeita de neoplasia estrogênio-dependente, incluindo câncer no endométrio;
- Sangramento vaginal anormal não diagnosticado;
- Insuficiência hepática grave;
- Histórico de ou diagnóstico atual de tromboembolismo venoso (TEV) (ou seja, trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Distúrbios trombofílicos ou tromboflebite conhecidos;
- Histórico de ou diagnóstico atual de doença tromboembólica arterial (por ex.: doença cardíaca coronariana, derrame);
- Porfiria;
- Confirmação ou suspeita de gravidez;
- Amamentação.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez B, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Osteoporose

Ao se iniciar a TH para prevenção de osteoporose, considerações cautelosas devem ser feitas quanto aos benefícios versus os riscos para o indivíduo. Terapias alternativas devem ser consideradas se os riscos superarem os benefícios. É recomendada uma reavaliação periódica da continuação do tratamento.

Sensibilização por contato

É de conhecimento que a sensibilização por contato ocorre com todas as aplicações tópicas. Embora extremamente rara, mulheres que desenvolvem sensibilização por contato por qualquer um dos componentes do adesivo devem ser alertadas que uma reação de hipersensibilidade severa pode ocorrer com a exposição contínua ao agente causador.

Doenças cardiovasculares

A TH não deve ser utilizada para a prevenção de doenças cardiovasculares.

Amplios ensaios clínicos (estudo da Iniciativa da Saúde da Mulher e Estudo do Coração e Reposição estrogênio/progestogênio) avaliaram o risco de eventos cardiovasculares com os produtos da TH utilizados nesses estudos.

A Iniciativa da Saúde da Mulher (WHI) foram estudos clínicos randomizados conduzidos com ambos, combinação oral contínua de estrogênios equinos conjugados (EEC) e acetato de medroxiprogesterona (MPA), com acompanhamento médio de 5,2 anos, ou com EEC oral, com acompanhamento médio de 6,8 anos. No ensaio WHI de TH oral combinada contínua, o excesso de risco absoluto de doenças cardíacas coronarianas teve um adicional de 7 casos a cada 10.000 pessoas por ano (37 versus 30) em mulheres tratadas com TH e o risco relativo foi de 1,29. No ensaio WHI de TH com estrogênio apenas, o uso de EEC isoladamente não afetou na incidência de doenças cardíacas coronarianas em mulheres na pós-menopausa.

Além disso, ambos os estudos WHI mostraram um aumento na incidência de derrame. No estudo de combinação oral contínua de EEC e acetato de medroxiprogesterona (MPA), o excesso de risco absoluto teve um adicional de 8 casos a cada 10.000 pessoas por ano (29 versus 21) em mulheres tratadas com TH e o risco relativo foi de 1,41. O excesso de risco absoluto nos estudos de combinação oral contínua de EEC teve um adicional de 12 casos a cada 10.000 pessoas por ano (44 versus 32) em mulheres tratadas com TH e o risco relativo foi de 1,39.

O Estudo do Coração e Reposição Estrogênio/Progestogênio (HERS), um estudo clínico controlado que usa EEC e MPA para prevenção secundária em mulheres na pós-menopausa com doença cardíaca documentada, mostrou um aumento no risco de eventos cardiovasculares no primeiro ano de uso e nenhum benefício cardiovascular após esse período.

Não há estudos randomizados controlados para avaliar o risco de morbidade ou mortalidade cardiovascular, ou derrame, com produtos transdérmicos de TH estrogênio-progestogênio combinados. Portanto, não há dados que sustentem a conclusão de que a frequência de eventos cardiovasculares e derrames é diferente com o uso de Estradot®.

Tromboembolismo venoso

O uso de TH com estrogênio apenas ou combinação de estrogênio-progestogênio está associado com um risco maior de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.

Alguns estudos randomizados controlados (por ex.: WHI estrogênio apenas, WHI de TH combinada e HERS), e estudos epidemiológicos encontraram um risco 2 a 3 vezes maior para usuárias comparado com não usuárias de TH.

O estudo combinado e contínuo de WHI (vide “Doenças cardiovasculares”) mostrou um aumento na incidência de embolia pulmonar. O excesso de risco absoluto teve um adicional de 8 casos a cada 10.000 pessoas por ano (15 versus 7) em mulheres tratadas com TH e o risco relativo foi de 2,13.

O aumento do risco foi encontrado apenas em usuárias correntes e não persistiu em usuárias anteriores. O risco aparentou ser maior nos primeiros anos de uso quando comparado com anos seguintes.

Para não usuárias, é estimado que o número de casos de TEV que ocorrer após um período de 5 anos é de 3 a cada 1.000 mulheres de 50 a 59 anos de idade e 8 a cada 1.000 mulheres de 60 a 69 anos de idade. É estimado, em mulheres saudáveis fazendo o uso de TH por 5 anos, que o número adicional de casos de TEV seja entre 2 e 6 a cada 1.000 mulheres de 50 a 59 anos de idade e entre 5 e 15 a cada 1.000 mulheres de 60 a 69 anos de idade.

A relação risco/benefício deve, portanto, ser cuidadosamente avaliada em consulta com o paciente quando se prescrever TH para mulheres com um fator de risco para a ocorrência de TEV, não mencionado em “Contraindicações”.

Os fatores de risco geralmente reconhecidos de TEV incluem: histórico pessoal ou familiar de doença tromboembólica (a ocorrência de TEV em um parente direto e relativamente jovem pode indicar predisposição genética), obesidade (índice de massa corpórea $>30 \text{ kg/m}^2$) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). O risco de TEV também aumenta com a idade. Não há consenso sobre o possível papel de veias varicosas em TEV.

Um histórico de abortos espontâneos recorrentes deve ser investigado para excluir predisposição trombofílica. Em mulheres nas quais este diagnóstico é confirmado, o uso de TH é visto como contraindicado.

O risco de TEV pode ser temporariamente aumentado em casos de imobilização prolongada, cirurgia pós-traumática ou eletiva ou trauma maior. Em mulheres fazendo uso de TH, deve-se considerar cuidadosamente a adoção de medidas profiláticas para prevenir TEV após uma cirurgia. Dependendo da natureza do evento e da duração da imobilização, deve-se considerar parar temporariamente o uso da TH algumas semanas antes, se possível. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher tenha mobilidade completa.

As mulheres devem ser avisadas para entrar em contato com seus médicos imediatamente se vierem a perceber um sintoma tromboembólico potencial (por ex.: inchaço doloroso da perna, dor repentina no peito, dispneia).

Se tromboembolismo venoso se desenvolver após o início da terapia com Estradot®, o tratamento deve ser imediatamente descontinuado.

Câncer de mama

Ensaio randomizados controlados e estudos epidemiológicos relataram um aumento no risco de câncer de mama em mulheres utilizando TH. Mulheres utilizando TH combinada de estrogênio-progestogênio têm um risco possivelmente mais alto que mulheres que utilizam estrogênios não opostos. O excesso de risco de câncer de mama aumenta com a duração da ingestão de TH combinada com estrogênio apenas e TH combinada com estrogênio-progestogênio.

Há evidências surgindo do estudo WHI de combinação contínua (vide “Doenças cardiovasculares”) que mostram um excesso de risco absoluto de câncer de mama invasivo, um adicional de 8 casos em cada 10.000 pessoas por ano (38 versus 30) em mulheres tratadas com TH e um risco relativo de 1,26.

Numa meta-análise de 51 estudos epidemiológicos conduzidos entre os anos de 1970 e início de 1990, a incidência cumulativa de câncer de mama em não usuárias de TH entre 50 e 70 anos é aproximadamente 45 a cada 1.000 mulheres. O número em excesso cumulativo em casos de câncer de mama diagnosticado, a cada 1.000 mulheres que iniciaram o uso da TH com as idades entre 50 e 70 anos e utilizaram-na por 5, 10 ou 15 anos, é estimado por ser 2, 6 e 12 respectivamente.

O número de casos adicionais de câncer de mama é, em geral, similar entre mulheres que iniciaram a TH entre as idades de 45 e 65, apesar das suas idades no início do tratamento.

O excesso de risco parece voltar aos valores basais no curso de aproximadamente 5 anos seguintes a suspensão do tratamento.

Para produtos de TH transdérmica de estrogênio apenas e de estrogênio-progestogênio combinados, não há grandes ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de TH associado com o risco de câncer de mama. Portanto, não há dados que sustentem a conclusão de que a frequência de câncer de mama é diferente com o uso de Estradot®.

As mulheres devem ser advertidas de que as alterações nas mamas devem ser relatadas ao seu médico ou enfermeiro. Investigações, incluindo mamografia, devem ser realizadas em conformidade com as práticas de triagem atualmente aceitas e adaptadas às necessidades clínicas de cada mulher.

Câncer endometrial

O risco de câncer endometrial em usuárias de estrogênios não opostos que têm o útero íntegro, é maior do que em não usuárias e parece depender da duração do tratamento e da dose de estrogênio. Os maiores riscos parecem estar associados com o uso prolongado. Tem sido demonstrado que terapia adequada concomitante com progestogênio reduz a incidência de hiperplasia endometrial e, portanto o risco potencial de carcinoma endometrial associado com o uso prolongado de terapia estrogênica.

Em todos os casos não diagnosticados de sangramento vaginal persistente ou spotting, medidas diagnósticas adequadas, incluindo amostragem endometrial quando indicada, deve ser realizada para excluir anormalidade e o tratamento deve ser reavaliado.

Câncer ovariano

O subestudo de WHI (Women’s Health Initiative) com estrogênio mais progestina, randomizado, controlado por placebo, relatou um aumento estatisticamente não significativo no risco de câncer ovariano após um período médio de acompanhamento de 5,6 anos. Evidências epidemiológicas de uma meta-análise sugerem um aumento no risco de câncer ovariano em mulheres sob o uso de estrogênios opostos e não opostos, que se torna aparente no prazo de 5 anos de uso e diminui lentamente ao longo do tempo após a descontinuação.

Demência

Em um estudo de WHI auxiliar randomizado placebo-controlado da WHIMS (Women’s Health Initiative Memory Study), mulheres de 65 anos ou mais velhas (média de 71 anos de idade) tratadas com combinação oral contínua de estrogênios equinos conjugados (EEC) e acetato de medroxiprogesterona (MPA) com acompanhamento médio de 4 anos, apresentaram um risco 2 vezes aumentado de provável desenvolvimento de demência. O excesso de risco absoluto da provável demência foi de um adicional de 23 casos em cada 10.000 pessoas por ano (45 versus 22) em mulheres tratadas com EEC/MPA e o risco relativo foi de 2,05.

Em um estudo de WHI auxiliar randomizado placebo-controlado da WHIMS, de estrogênio apenas, o risco absoluto de provável demência após uma média de acompanhamento de 5,2 anos foi de 12 casos adicionais a cada 10.000 pessoas por ano (37 versus 25) em mulheres tratadas com EEC e o risco relativo foi de 1,49, que não alcançou significância estatística ($p = 0,18$) quando comparado ao placebo.

Uma vez que ambos os estudos foram conduzidos em mulheres entre 65 e 79 anos, não se sabe se estes achados se aplicam a mulheres mais jovens na pós-menopausa.

Para produtos transdérmicos de estrogênio apenas ou combinados estrogênios-progestogênios, não há muitos estudos clínicos randomizados que avaliem o risco de demência associada à TH até a presente data. Portanto, não há dados que suportem a conclusão de que a frequência de provável demência é diferente com o uso de Estradot®.

Reações anafiláticas/anafilactoides graves e angioedema

Casos de reações anafiláticas/anafilactoides, que se desenvolveram a qualquer momento durante o tratamento com estradiol e requereram monitoração médica de emergência, foram relatados no período de pós-comercialização. Foram

observadas complicações de pele (urticária, prurido, inchaço da face, garganta, lábios, língua, pele e edema periorbital) e do trato respiratório (comprometimento respiratório) ou do trato gastrointestinal (dor abdominal, vômitos).

Angioedema com necessidade de intervenção médica envolvendo olhos/pálpebras, face, laringe, faringe, língua e extremidades (mãos, pernas, tornozelos e dedos) com ou sem urticária ocorreu na pós-comercialização com a utilização de estradiol. Se o angioedema envolver a língua, glote ou laringe, pode ocorrer obstrução das vias aéreas. Os pacientes que desenvolverem angioedema após o tratamento com estradiol não devem receber Estradot[®] novamente.

Estrogênios podem induzir ou exacerbar sintomas de angioedema, em particular em mulheres com angioedema hereditário.

Precauções antes do início do tratamento com Estradot[®]

Antes de se iniciar ou restabelecer a TH deve-se avaliar o histórico médico pessoal e familiar completo e exames físicos apropriados (incluindo pelvis e mama) devem ser realizados (vide “Contraindicações” e “Advertências e precauções”). Durante o tratamento, exames periódicos de adaptação à frequência e natureza do tratamento são recomendados para cada mulher individualmente. Uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser feita em mulheres tratadas com TH e a necessidade dessa TH deve ser reavaliada periodicamente.

Considerações devem ser feitas para a menor dose e duração mais curta de uso.

Quando a terapia com Estradot[®] for combinada com a administração cíclica de progestogênios, frequentemente há a ocorrência de sangramentos de escape e de spotting durante os meses iniciais de tratamento.

Mulheres histerectomizadas que requerem terapia hormonal pós-menopausa devem receber terapia de reposição de estrogênio apenas, a menos que seja indicado o contrário (ex.: endometriose).

A estimulação com estrogênios não opostos pode levar a uma transformação pré-maligna ou maligna em focos residuais da endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição de estrogênios é recomendada em mulheres que foram submetidas à histerectomia e que sabem ter endometriose residual.

Aconselha-se cautela quando fatores de risco para tumores dependentes de estrogênios (por ex.: parentes de sangue de primeiro grau que já tiveram câncer de mama) estiverem presentes.

As mulheres devem ser advertidas que Estradot[®] não é um método contraceptivo, nem irá restaurar a fertilidade.

Monitoramento durante o tratamento com Estradot[®]

Durante o tratamento, avaliações periódicas de natureza e frequência adaptadas a cada mulher são recomendadas. A avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser feita ao longo do tempo em mulheres tratadas com TH e a necessidade de TH reavaliada periodicamente.

Se qualquer das seguintes condições estiver presente ou ocorreu anteriormente (incluindo durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior), a mulher deve ser monitorada de perto, em particular: leiomioma (mioma uterino) ou endometriose; distúrbios tromboembólicos; hipertensão arterial, falência cardíaca, distúrbios hepáticos (por ex.: adenoma no fígado), distúrbios renais; diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular; colestase, enxaqueca ou dor de cabeça grave, lúpus eritematoso sistêmico, hiperplasia endometrial, epilepsia, asma; otosclerose, doenças na vesícula biliar, icterícia relacionada a estrogênio e prurido.

Deve-se levar em consideração que estas condições podem reaparecer ou serem agravadas durante o tratamento com estrogênios.

Se houver suspeita ou diagnóstico da piora de quaisquer dos efeitos citados durante a TH, os benefícios e riscos do uso da TH devem ser reavaliados em bases individuais.

Os estrogênios podem causar retenção de líquidos e, sendo assim, mulheres com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente monitoradas.

Mulheres com hipertrigliceridemia devem ser monitoradas de perto durante a TH, já que casos raros de grandes aumentos de triglicérides plasmáticos causando pancreatite, foram relatados com terapia oral de estrogênios nessas mulheres.

Embora os dados de observação sugiram que estrogênios, incluindo estradiol transdérmico, não prejudicam o metabolismo de carboidratos, mulheres diabéticas devem ser monitoradas durante o início da terapia, até que outras informações estejam disponíveis.

A função da tireoide deve ser monitorada regularmente em pacientes que necessitam de terapia de reposição hormonal da tireoide e que também estejam tomando estrogênio, a fim de assegurar que os níveis de hormônio tireoideano permaneçam dentro de uma faixa aceitável.

Interrupção do tratamento com Estradot[®]

A terapia deve ser interrompida nas seguintes situações: icterícia ou deterioração da função hepática, aumento significativo da pressão sanguínea, novo início de enxaqueca e gravidez ou no desenvolvimento de uma das condições descritas em “Contraindicações”.

Gravidez e lactação**- Mulheres com potencial de engravidar**

Não aplicável.

- Gravidez

Estradot[®] não deve ser usado durante a gravidez. Estrogênios podem causar dano fetal quando administrados em mulheres grávidas (vide “Contraindicações”).

- Lactação

Estradot[®] não deve ser usado durante a amamentação (vide “Contraindicações”).

- Fertilidade

Não aplicável.

Crianças: Estradot[®] não deve ser utilizado em crianças.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Nenhum efeito conhecido.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metabolismo de estrogênios e progestogênios pode ser aumentado pelo uso concomitante de substâncias conhecidas por induzir enzimas que metabolizam o fármaco, especialmente enzimas do citocromo P450, como os anticonvulsivantes (por ex.: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), meprobamato, fenilbutazona e anti-infecciosos (por ex.: rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

O estradiol é predominantemente metabolizado pela CYP3A4; a administração concomitante de inibidores da CYP3A4, tais como cetoconazol, eritromicina ou ritonavir, pode, portanto, resultar em um aumento de aproximadamente 50% na exposição de estradiol.

Deve-se ter cautela em pacientes que estão recebendo inibidores de protease (por ex.: ritonavir e nelfinavir), que são conhecidos por serem fortes inibidores de enzimas do citocromo P450, e por apresentarem propriedades contrastantes de indução quando usados concomitantemente com hormônios esteroidais.

Preparações de ervas contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogênios e progestogênios.

Clinicamente o aumento do metabolismo de estrogênios e progestogênios pode levar a uma redução do efeito e das alterações no perfil do sangramento uterino.

Com a administração da TH transdérmica, o efeito de primeira passagem no fígado é evitado e, conseqüentemente o estrogênio e progestogênio aplicado transdermicamente pode ser menos afetado por indutores enzimáticos que os hormônios orais.

Alguns testes laboratoriais podem ser influenciados pela terapia estrogênica, como os testes de tolerância à glicose ou função da tireoide.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Estradot[®] não deve ser armazenado na geladeira ou congelado.

Uma vez aberto, os adesivos não devem ser armazenados, devendo ser aplicados imediatamente após a remoção do sachê protetor. O adesivo não deve ser exposto à luz direta.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas

Forma: retângulo arredondado.

Um sistema transdérmico sensível à pressão com um suporte polimérico translúcido de um lado e com uma película protetora do outro. O sistema transdérmico está contido em um envelope termosselado (papel/polietileno/folha metálica/polietileno).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de aplicação

A face adesiva de Estradot[®] deve ser colocada em uma área limpa e seca do abdômen. **Estradot[®] não deve ser aplicado nas mamas.**

Estradot[®] deve ser trocado duas vezes por semana. Os locais de aplicação devem ser alternados, com um intervalo de no mínimo 1 semana entre aplicações em um mesmo local em particular. A área selecionada não pode estar oleosa, ferida ou irritada. A região da cintura deve ser evitada, uma vez que roupas justas podem descolar o adesivo. O sistema deve ser aplicado imediatamente após se abrir o sachê e remover a película protetora. O adesivo deve ser pressionado firmemente no local com a palma da mão por cerca de 10 segundos, assegurando-se de que haja bom contato, especialmente ao redor das bordas.

No caso do adesivo se desprender, o mesmo adesivo pode ser reaplicado. Se necessário, um novo adesivo pode ser aplicado. Em qualquer caso, o esquema de tratamento original deve ser continuado.

Se uma paciente esquecer-se de aplicar um adesivo, ela deve aplicar um novo adesivo o mais rápido possível. O adesivo subsequente deve ser aplicado de acordo com o esquema de tratamento original. A interrupção do tratamento pode aumentar a probabilidade de recorrência dos sintomas.

Instruções de uso e manuseio

Após o uso, o adesivo de Estradot[®] deve ser dobrado (superfícies adesivas pressionadas juntas) e descartado, de forma a mantê-lo fora do alcance e da vista das crianças.

Posologia

Adultas e pacientes geriátricas

A Terapia Hormonal (TH) envolvendo tanto a terapia de estrogênio isolado ou terapia estrogênio-progestogênio combinados só deve ser continuada à medida que os benefícios superem os riscos para o indivíduo.

Estradot[®] deve ser aplicado a cada três ou quatro dias (ou seja, duas vezes por semana).

Sintomas do climatério

O tratamento deve ser iniciado com a menor dose. Dependendo da resposta clínica, a dose deve ser ajustada às necessidades individuais da mulher. Se após três meses houver uma resposta insuficiente no alívio dos sintomas, a dose deve ser aumentada. Se surgirem sintomas de superdose (por ex.: sensibilidade das mamas), a dose deve ser diminuída. A terapia de manutenção deve sempre utilizar a menor dose terapeuticamente eficaz.

Prevenção da osteoporose na pós-menopausa

O tratamento deve ser iniciado com a menor dose. Ajustes na dose podem ser feitos usando-se outras concentrações de Estradot[®]. Para terapia de manutenção deve-se utilizar a menor dose terapeuticamente eficaz.

Instruções gerais

Estradot[®] é administrado como uma terapia contínua (aplicação ininterrupta duas vezes por semana). Em mulheres com útero intacto, Estradot[®] deve ser combinado com progestogênio aprovado para adição ao tratamento com estrogênio, como se segue:

O progestogênio é adicionado nos últimos 12 a 14 dias de cada ciclo de 4 semanas (sequência contínua) ou todos os dias sem interrupção (combinação contínua).

Em mulheres que não estão fazendo uso de estrogênios orais ou em mulheres que estejam mudando de terapia transdérmica com estradiol, o tratamento com Estradot[®] pode ser iniciado a qualquer momento. Em mulheres que estão fazendo uso de estrogênios por via oral, o tratamento com Estradot[®] deve ser iniciado uma semana após a interrupção da terapia hormonal oral ou mais precocemente se os sintomas da menopausa reaparecerem dentro de uma semana.

Populações especiais

- Pacientes com insuficiência renal e/ou hepática

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal e hepática.

Todas as formulações de estrogênio são contraindicadas em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Contraindicações”).

- Pacientes pediátricas

Estradot[®] não é indicado para crianças.

Este medicamento não deve ser cortado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ao medicamento de várias fontes, incluindo estudos clínicos e da experiência pós-comercialização (Tabela 1), estão listadas de acordo com a classe de órgão do sistema MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão ordenadas por frequência, com as mais frequentes primeiro. Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a frequência correspondente usando a seguinte convenção (CIOMS III) também é fornecida para cada reação adversa: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ e < 1.000); muito raro ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados e desconhecidos.

Tabela 1 – Reações adversas

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)	
Incomum:	Câncer de mama.
Distúrbios do sistema imunológico	
Desconhecidas (*):	Reação anafilática, reação anafilatoide, hipersensibilidade.
Distúrbios psiquiátricos	
Comum:	Depressão.
Desconhecidas (*):	Nervosismo, instabilidade emocional.
Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns:	Enxaqueca, dor de cabeça, tontura.
Distúrbios cardíacos	
Desconhecidas (*):	Embolismo, hipertensão.
Distúrbios gastrintestinais	
Comuns:	Náuseas, dor abdominal, distensão abdominal.
Incomum:	Vômitos.
Desconhecidas (*):	Colelitíase, exames anormais da função hepática, diarreia.
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Incomuns:	Alopecia, hirsutismo.
Desconhecidas (*):	Angioedema, eritema multiforme, eritema nodoso, rash generalizado, prurido generalizado, urticária, dermatite de contato, cloasma.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Desconhecidas (*):	Dor nas costas, dor nas extremidades.
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	
Muito comum:	Sensibilidade das mamas.
Comuns:	Distúrbio menstrual (mudanças no sangramento vaginal e no fluxo menstrual anormal), hemorragia do útero, secreção cervical, aumento do volume das mamas.
Incomuns:	Leiomioma uterino, candidíase genital.
Desconhecidas (*):	Hiperplasia endometrial, desconforto nas mamas, dor nas mamas, dismenorreia, doença fibrocística da mama, corrimento mamário.
Distúrbios gerais e condições no local de aplicação	
Muito comuns:	Reação no local da aplicação(**) (no local de aplicação, observe após a remoção do adesivo se há descamação da pele).
Comuns:	Flutuação do peso, edema, prurido e rash (no local da aplicação).
Incomuns:	Aumento ou diminuição da libido.

(*) Relatadas na experiência pós-comercialização.

(**) Reações no local de aplicação incluem sangramento localizado, hematoma, queimação, desconforto, secura, eczema, edema, eritema, inflamação, irritação, dor, pápulas, parestesia, prurido, erupção cutânea, descoloração da pele, pigmentação da pele, inchaço, urticária e bolhas.

As seguintes reações adversas foram relatadas em associação com alguns tratamentos estrogênio-progestogênio:

- Neoplasma estrogênio-dependente, benigno ou maligno, por ex.: câncer endometrial;
- Embolismo venoso, por ex.: trombose venosa profunda de pernas ou pelves e embolia pulmonar;

- Acidente vascular cerebral;
- Infarto do miocárdio;
- Icterícia colestática;
- Doença na vesícula biliar;
- Agravamento da porfiria;
- Demência;
- Coreia (dança de São Vito);
- Intolerância a lentes de contato (olhos secos e mudanças na composição do filme lacrimal);
- Púrpura;
- Diminuição da tolerância a carboidratos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Devido ao modo de administração, a superdose aguda é improvável de ocorrer. Os sintomas mais comuns de superdose no uso clínico são sensibilidade das mamas e/ou sangramento vaginal. Se tais sintomas ocorrerem, deve-se considerar uma redução na dosagem. Os efeitos da superdose podem ser rapidamente revertidos pela remoção do adesivo.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0068.0895

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo – SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Noven Pharmaceuticals Inc, S.A., Miami, Flórida, EUA.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 08.08.16
2016-PSB/GLC-0828-s
VPS4

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2013	0276086/13-0	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	0276086/13-0	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	NA	VP2	- 0,390 MG ADS TRANSD (25 MCG/DIA) CT ENV AL LAM x 8
							NA	VPS2	- 0,780 MG ADS TRANSD (50 MCG/DIA) CT ENV AL LAM x 8 - 1,560 MG ADS TRANSD (100 MCG/DIA) CT ENV AL LAM x 8
11/03/2014	0172613/14-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/03/2014	0172613/14-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/03/2014	- Advertências e precauções - Reações adversas - Dizeres legais	VP3	- 0,390 MG ADS TRANSD (25 MCG/DIA) CT ENV AL LAM x 8
							- Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Reações adversas - Dizeres legais	VPS3	- 0,780 MG ADS TRANSD (50 MCG/DIA) CT ENV AL LAM x 8 - 1,560 MG ADS TRANSD (100 MCG/DIA) CT ENV AL LAM x 8
31/08/2016	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2016	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2016	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Dizeres legais	VP4	- 0,390 MG ADS TRANSD (25 MCG/DIA) CT ENV AL LAM x 8 - 0,780 MG ADS TRANSD (50 MCG/DIA) CT ENV AL LAM x 8
							- Características farmacológicas - Advertências e precauções - Dizeres legais	VPS4	- 1,560 MG ADS TRANSD (100 MCG/DIA) CT ENV AL LAM x 8