ESTRADOT®
estradiol

Formas farmacêuticas e apresentações:
ESTRADOT 25 mcg, 50 mcg ou 100 mcg – embalagens contendo 8 sistemas adesivos transdérmicos.

USO ADULTO

Composição
O sistema adesivo transdérmico de ESTRADOT 25,0 mcg é um adesivo de 2,5 cm^2 contendo 0,390 mg de estradiol (na forma hemiidratada) 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 cm^2 contendo 0,780 mg de estradiol (na forma hemiidratada) 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 cm^2 contendo 1,560 mg de estradiol (na forma hemiidratada) 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 cloreto de vinila/polietileno.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento
ESTRADOT é um sistema adesivo transdérmico que contém estradiol em um adesivo. O sistema libera estradiol continuamente após aplicação sobre a pele íntegra e é um tratamento sistêmico eficaz de reposição estrogênica.

O que é ESTRADOT e para que ele é usado
ESTRADOT é um sistema adesivo transdérmico que deve ser aplicado diretamente na pele. Ele está disponível em cinco tamanhos, cada um deles contendo quantidades diferente de estradiol: 25 mcg, 50 mcg ou 100 mcg – embalagens contendo 8 sistemas adesivos transdérmicos.
Quando ESTRADOT é aplicado na pele, o adesivo libera pequenas quantidades de estradiol, as quais passam diretamente da pele para a corrente sanguínea. O estradiol é igual ao hormônio natural produzido pelos ovários antes da menopausa (período em que a menstruação acaba).
ESTRADOT é uma terapia de reposição hormonal (TRH), prescrita para o alívio dos sintomas da menopausa, ocorrida por causas naturais ou por cirurgia, e para a prevenção da osteoporose (afinamento dos ossos) após a menopausa.
Alívio dos sintomas da menopausa: ESTRADOT é usado para ajudar no alívio do disconforto que você pode vivenciar durante e após a menopausa. A menopausa ocorre naturalmente em todas as mulheres, geralmente entre 45 e 55 anos. Também pode ocorrer em mulheres mais jovens que tiveram seus ovários cirurgicamente removidos. Após a menopausa, seu corpo produz quantidades menores de estrogênios. Isto pode causar sintomas desagradáveis como calor no rosto, pescoço e peito, calores repentinos (ondas repentinas de calor e suor em todo o corpo), problemas para dormir, irritabilidade e depressão. Os estrogênios podem ser administrados para reduzir ou eliminar estes sintomas.

Prevenção da osteoporose: Após a idade de 40 anos, e especialmente após a menopausa, algumas mulheres desenvolvem osteoporose. É um afinamento dos ossos que os fazem mais fracos e mais prováveis de se quebrarem. Afeta os ossos da coluna vertebral, quadril e pulso em particular. O risco de osteoporose é aumentado pela falta de estrogênios. Tomar estrogênios após

a menopausa reduz a perda óssea e pode ajudar a prevenir a osteoporose. Você e o seu médico devem discutir os benefícios e os riscos de ESTRADOT e outras terapias alternativas.
ESTRADOT não deve ser usado para prevenir doenças cardíacas.
ESTRADOT não é um contraceptivo, e nem irá restabelecer a fertilidade.
Pergunte ao seu médico se você tem dúvidas sobre como ESTRADOT age ou por que esta medicação foi prescrita a você.

Cuidados de armazenamento
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).
ESTRADOT não deve ser refrigerado 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. Não use ESTRADOT após o prazo de validade impresso no cartucho. Não use ESTRADOT se a embalagem estiver danificada ou mostrar sinais de violação.

Prazo de validade
O prazo de validade está impresso no cartucho. Não use o medicamento com o prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação
Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. ESTRADOT não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

Cuidados de administração
Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. A face adesiva de ESTRADOT deve ser colocada em uma área limpa e seca do abdômen. **ESTRADOT não deve ser aplicado nas mamas.**

Leia cuidadosamente esta bula antes de começar a usar ESTRADOT
Guarde esta bula. Você pode precisar consultá-la novamente.
Este medicamento foi prescrito apenas a você. Não dê este medicamento para mais ninguém nem use este medicamento para outra indicação.
Se você tiver outras dúvidas, por favor, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

Antes de usar ESTRADOT
Siga as instruções do seu médico ou farmacêutico cuidadosamente.
Leia as informações a seguir antes de usar ESTRADOT.

Como usar ESTRADOT
Siga cuidadosamente as orientações do seu médico. Não exceda a dose recomendada.

Como começar o tratamento
Se médico dirá a você qual adesivo de ESTRADOT será mais adequado ao seu tratamento, embora a maioria das mulheres comece com ESTRADOT 50 (50 microgramas por dia). Durante o tratamento seu médico poderá ajustar a dose de acordo com suas necessidades pessoais.
Se você não fez histerectomia (operação para remover o útero), seu médico dará a você, em adição ao adesivo, comprimidos contendo outro hormônio chamado progesterona para inibir os efeitos do estrógeno na camada interna do útero. Seu médico explicará a você como tomar estes comprimidos.

Onde aplicar ESTRADOT
Aplicar o adesivo na parte inferior do abdômen, abaixo da altura da cintura. Evite aplicar ESTRADOT na altura da cintura, uma vez que as roupas podem causar atrito no adesivo fazendo com que ele caia.

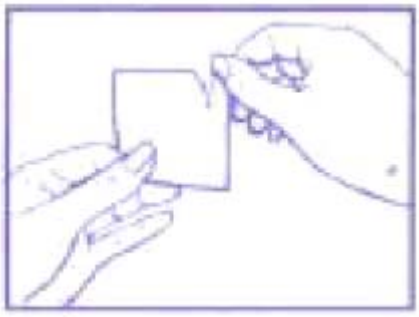
ESTRADOT não deve ser aplicado nas mamas.

Quando trocar o adesivo, duas vezes por semana, aplique o novo adesivo em local diferente. Não aplique o novo adesivo na mesma área do último adesivo em menos de uma semana.
Antes de aplicar ESTRADOT, certifique-se que sua pele está:

- Limpa, seca e fresca,
- Sem qualquer tipo de talco, óleo, hidratante ou loções,
- Sem cortes e/ou irritações.

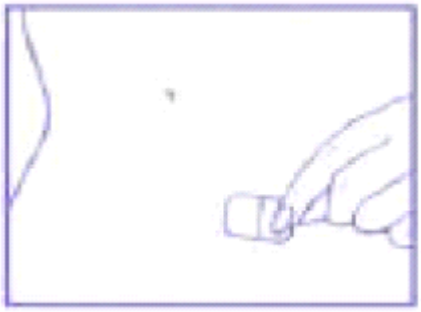
Como aplicar ESTRADOT

1- Cada sistema é embalado individualmente em um sachê protetor. Para abrir, rasgue o sachê no local identificado (não use tesouras para evitar danos ao adesivo) e remova o sistema.



2- Uma película firme de proteção cobre o lado adesivo do sistema. Este lado adesivo será o colocado sobre a pele. Deixe o adesivo com a película protetora voltada para você. Esta película deve ser removida antes de se aplicar o adesivo.

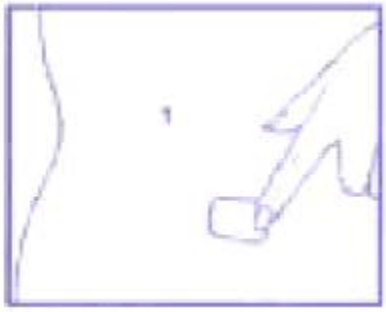
3- Retire um dos lados da película protetora e a descarte. Tente evitar tocar na porção adesiva com os seus dedos.



4- Segure o sistema pela outra metade da película e aplique o lado adesivo em uma área seca do abdômen.

5- Pressione e alise o sistema contra a pele.

6- Dobre a outra metade do sistema para expor o restante da película protetora. Segure a borda da película e retire-a do adesivo. Pressione o adesivo firmemente contra a pele.



Aplique o adesivo imediatamente após ter aberto o sachê e removido a película protetora.
ESTRADOT deverá ser usado continuamente até que seja hora de substituí-lo por um novo adesivo. Você deverá aplicar o adesivo em locais diferentes a cada troca para achar o local mais confortável para você e onde as roupas não entrem em atrito com o adesivo.
Tomar banho, nadar, ou se exercitar não deverão afetar o adesivo se ele tiver sido aplicado corretamente. Se o adesivo cair, agite-o para remover a água, seque a pele e reaplique o adesivo novamente.
Quando estiver tomando sol, certifique-se que o adesivo está coberto pela roupa.
Quando estiver nadando, você pode usar o adesivo por baixo de suas roupas de banho.

Quando aplicar ESTRADOT
O adesivo de ESTRADOT deverá ser substituído duas vezes por semana. É recomendável que o adesivo seja substituído nos mesmos dias da semana (por ex.: todas as segundas e quintas-feiras). A sua embalagem de ESTRADOT contém um calendário no verso para ajudá-la a lembrar o dia da troca. Marque os dois dias da semana que você planeja seguir e sempre troque o adesivo nestes dois dias que você marcou.
Quando estiver trocando o adesivo, remova-o, dobre-o e descarte-o no lixo comum. Qualquer cola do adesivo que permanecer em sua pele pode ser facilmente removida se a pele for friccionada. Só então, o novo adesivo de ESTRADOT deverá ser aplicado em um local diferente da pele. O

mesmo local da pele não deverá ser usado novamente por ao menos uma semana após a remoção do adesivo.
Se o adesivo cair, reaplique o mesmo adesivo em um local diferente da pele (veja "Onde aplicar ESTRADOT"). Certifique-se que o local que você escolheu está limpo, seco e livre de hidratantes e/ou loções. Se o adesivo não colar completamente em sua pele, use um novo adesivo. Independente do dia da semana que isso ocorrer, continue trocando os adesivos nos dias que você escolhera anteriormente.

Por quanto tempo você deve usar ESTRADOT
ESTRADOT deverá ser usado apenas enquanto for necessário.
Geralmente, você usará ESTRADOT durante vários meses ou mais. Isto o ajudará a controlar os sintomas e a prevenir a perda da massa óssea, ocorridos após a menopausa.
Periodicamente, você deverá discutir com seu médicos os possíveis riscos e benefícios associados à terapia de reposição hormonal (TRH) e se você ainda precisa do tratamento.
Mulheres que fazem terapia de reposição hormonal (TRH) podem elevar os riscos de desenvolvimento de coágulos sanguíneos, câncer de mama, de útero, doenças cardíacas, derrame, ou provável demência (redução da memória ou habilidade mental).
Se você não fez histerotomia (operação para remover o útero), seu médico dará a você, em adição ao adesivo, outro hormônio chamado progesterona para reduzir o risco de câncer de útero.
A redução do sangramento pode ocorrer no final no tratamento com a progesterona. Avise seu médico se seu ciclo menstrual está irregular e/ou com sangramento intenso.
Mulheres tomando estrogênios em monoterapia ou em combinação com progesterona por um longo período podem ter riscos aumentados de serem diagnosticadas com câncer de ovário, do que mulheres que não usam estrogênios.
Converse com seu médico sobre estes riscos e benefícios, levando em conta seu estado de saúde atual.

Se você esquecer de aplicar ESTRADOT
Se você esquecer de trocar o adesivo, substitua-o com outro adesivo assim que você se lembrar. Não importando em que dia isso acontecer, volte ao esquema habitual, mantendo o dia de troca do adesivo.

Se você usar mais ESTRADOT que o necessário
Por causa da sua forma de administração, é pouco provável que você use mais ESTRADOT que o necessário. Se isto acontecer, informe ao seu médico imediatamente.

Interrupção do tratamento
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas

Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

Possíveis efeitos colaterais
Como todos os medicamentos ESTRADOT pode causar efeitos colaterais, embora nem todas as pessoas os manisfetem.

Alguns efeitos colaterais podem ser sérios
Os sintomas abaixo necessitam de atendimento médico imediato:

- Sinais de reação alérgica: dificuldade repentina de respirar, pressão no peito, *rash* (erupção cutânea) generalizada, inchaço ou urticária;
- Sinais de icterícia: amarelamento dos olhos e da pele;

- Sinais ou sintomas de que coágulos possam ser formados em seu corpo: dor nas panturrilhas, coxas ou peito, encurtamento repentino da respiração, tosse com sangue ou tontura;
- Sinais ou sintomas de infarto: dor no peito, tontura, náuseas, encurtamento da respiração ou pulso irregular;
- Sinais ou sintomas de derrame: desmaios, formigamento ou fraqueza dos braços e pernas, cefaléia, tontura ou confusão mental, distúrbios visuais, dificuldade para engolir, fala vagarosa e perda da fala.

Pare de usar ESTRADOT e avise imediatamente seu médico se você apresentar qualquer um dos efeitos mencionados abaixo:

Outros efeitos adversos

Alguns efeitos adversos são comuns (afetam menos que 1 a cada 10 pacientes, e mais de 1 a cada 100 pacientes)

- Depressão
- Cefaléia
- Enxaqueca
- Tontura
- Náuseas
- Dores na abdômen
- Desconforto abdominal (inchaço)
- Sangramento vaginal ou esporádicos
- Alterações no corrimento vaginal
- Aumento das mamas
- Mudanças no peso
- Retenção de líquido (edema)

Se algum dos sintomas acima afetar você, **avise se médico.**

Alguns efeitos adversos são incomuns (afetam menos de 1 a cada 100 pacientes, e mais de 1 a cada 1.000 pacientes)

- Câncer de mama
- Vômitos
- Perda de cabelos
- Excesso de pêlos
- Candidíase vaginal (infecção fúngica com coceira intensa, corrimento vaginal)
- Mudanças interesse sexual
- Miomas (crescimento benigno no útero)

Se algum dos sintomas acima afetar você, **avise se médico.**

Outros efeitos colaterais que foram associados com tratamento de TRH

- Doença na vesícula biliar (tendência a formação de cálculos biliares)
- Piora da porfiria (condição que afeta o fígado)
- Redução da memória e da habilidade mental
- Movimentos espasmódicos incontroláveis (coréia: dança de São Vito)
- Desconforto ao usar lentes de contato
- Machas roxas na pele (púrpura)
- Escurecimento da pele, particularmente na face e no abdômen (melasma)

Se você notar qualquer outro efeito adverso não mencionado nesta bula, por favor informe seu médico ou farmacêutico

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias
Tomando outros medicamentos
Avise seu médico ou farmacêutico se você está tomando ou tomou recentemente qualquer outro medicamento.
Lembre-se também daqueles não prescritos por um médico.
Incluindo: medicamentos ansiolíticos (por ex.: meprobamato), anti-epilépticos (por ex.: fenobarbital, fenitoína e carbamazepina), fenilbutazona (antiinflamatório), antibióticos e outros medicamentos anti-virais (por ex.: rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirens, ritonavir, nelfinavir) e medicamentos fitoterápicos (por ex.: *Hypericum perforatum*).
Estes medicamentos podem ser afetados pelo ESTRADOT, ou vice-versa, eles podem afetar o bom funcionamento de ESTRADOT. Seu médico pode precisar ajustar a dose do seu tratamento.

Contra-indicações e precauções
Não use ESTRADOT:
- Se você é alérgico (sensível) ao ESTRADOT ou a qualquer um dos componentes do ESTRADOT, citados no começo desta bula.
- Se você tem ou teve recentemente câncer de mama, câncer de endométrio (camada interna do útero).
- Se você tem sangramento vaginal anormal.
- Se você tem problemas graves no fígado.
- Se você tem uma despigmentação sanguínea chamada porfiria.
- Se você teve problemas de formação de coágulos nos vasos sanguíneos recentemente ou já teve esse tipo de problema anteriormente. Isto pode causar uma inflamação dolorosa nas veias (tromboflebite) ou obstrução de um vaso sanguíneo da perna (trombose venosa profunda), dos pulmões (embolismo pulmonar), ou de outros órgãos.
- Se você já tem infarto cardíaco ou derrame cerebral.
- Se você está grávida ou planeja engravidar.
- Se você está amamentando.

Fale com seu médico se você tiver dúvidas ou se você acha que alguma das condições acima se aplica a você.
Se você acha que pode ser alérgico, fale com seu médico.

Tome cuidado especial com ESTRADOT:
Antes de começar a usar ESTRADOT, você discutirá com seu médico seu histórico médico pessoal e familiar. Você também será submetida à exames físicos e ginecológicos. Avise seu médico se você tem ou já teve alguma das condições a seguir:

- Casos de câncer de mama em sua família;
- Carosos nas mamas;
- Miomas ou outros tumores benignos;
- Endometriose (disordem da pélvis causando períodos menstruais dolorosos);
- Icterícia ou coceira relacionada ao uso de estrogênios ou durante a gravidez;
- Problemas no coração, fígado ou fígado;
- Doença na vesícula biliar;
- Hipertensão arterial;
- Asma;
- Epilepsia;
- Diabetes;
- Enxaqueca;
- Surdez aguda (perda da audição resultante de um problema com os ossos do ouvido).

Seu médico poderá requerer especial cuidado se você apresentar alguma dessas condições.
Certifique-se de avisar seu médico se você acha que seu risco de formação de coágulos nos vasos sanguíneos é alto. O risco é aumentado com a idade e também pode ser aumentado pelo seguinte fatores:

- Se você ou alguém da sua família já teve obstrução de um vaso sanguíneo das pernas ou dos pulmões;
- Se você já teve lúpus eritematoso sistêmico (uma doença no tecido conectivo);
- Se você está acima do peso;
- Se você já teve vários abortos;
- Se você tem varizes.

Se algum desses casos se aplicar a você, avise seu médico antes de usar ESTRADOT.

ESTRADOT e crianças
ESTRADOT não deve ser usado em crianças.

Gestantes
Não use ESTRADOT se você estiver grávida ou engravidar. O uso de ESTRADOT durante a gravidez pode ocasionar defeitos no feto. Consulte seu médico ou farmacêutico antes de usar qualquer medicação.
ESTRADOT não é um contraceptivo e não previne a gravidez.
Se você estiver tomando anticoncepcionais, ou usando outro método contraceptivo hormonal, você precisará usar um método contraceptivo não hormonal durante a terapia com ESTRADOT.
Seu médico discutirá com você os riscos potenciais.

Lactantes
Você não deverá amamentar durante a terapia com ESTRADOT.

Dirigir veículos e/ou operar máquinas
ESTRADOT não demonstrou efeitos na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Enquanto estiver usando ESTRADOT
Vá ao consultório do seu médico regularmente, ao menos uma vez ao ano para fazer um *check-up,* embora algumas mulheres necessitem ir mais freqüentemente. Você deverá conversar com seu médico da necessidade de ajustes de dose, ou da continuação do tratamento.
Seu médico irá examinar suas mamas e sua pélvis. É importante que você aprenda a examinar suas próprias mamas para fazer o auto-exame regularmente. Avise seu médico se você suspeitar de alguma anormalidade.
Avise seu médico com antecedência sobre qualquer hospitalização ou cirurgia esperadas. Se você necessitar ir a um hospital inesperadamente, avise ao médico que o atender que você está usando ESTRADOT. O risco de desenvolver coágulos nos vasos sanguíneos pode estar temporariamente aumentado devido à uma operação, ferimentos graves ou se você tiver que permanecer em repouso na cama por um período muito prolongado. A terapia com ESTRADOT não deverá ser retomada até que você esteja se movendo normalmente.
Avise seu médico ou farmacêutico o mais rápido possível se você não se sentir bem enquanto estiver usando ESTRADOT.
Pergunte ao seu médico ou farmacêutico caso tenha alguma dúvida.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica
Grupo farmacoterapêutico: estrogênios (código ATC: G03CA03).
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.

Farmacocinética
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.
Mais de 50% do estradiol se encontra ligado a proteínas plasmáticas como a globulina carreadora de esteróides sexuais e a albumina. É excretado na urina como sulfato e ésteres de glucuronídeos, juntamente com uma pequena proporção de estradiol e diversos outros metabólitos. Apenas uma pequena quantidade é excretada nas fezes.
Em estudos realizados em mulheres na pós-menopausa com aplicação de adesivos de ESTRADOT de 2,50; 3,75; 5,00 e 10,00 cm^2, os picos médios de estradiol nos níveis séricos ($C_{máx}$) foram de aproximadamente 25 pg/mL, 35 pg/mL, 50-55 pg/mL e 95-105 pg/mL, respectivamente. A administração transdérmica do estradiol tem demonstrado uma farmacocinética linear.
Como o estradiol possui uma meia-vida curta (aproximadamente uma hora), as concentrações plasmáticas de estradiol e estrona retornaram aos valores basais dentro de 24 horas após a remoção do adesivo.
No estado de equilíbrio (*steady-state*), após aplicações repetidas dos adesivos de ESTRADOT de 5 cm^2 (50 mcg/dia), os valores de $C_{máx}$ e C_{min} (57 e 28 pg/mL, respectivamente) foram similares àqueles do estudo com aplicação única do adesivo, ao passo que os valores de $C_{máx}$ e C_{min} foram menores (42 e 31 pg/mL, respectivamente).

Dados de segurança pré-clínicos
O perfil de toxicidade do estradiol foi bem estabelecido. A administração contínua de estrogênios naturais e sintéticos em certas espécies de animais aumentaram a freqüência de carcinomas de mama, útero, cérvix, vagina, testículos e fígado.

Indicações
- Terapia de reposição estrogênica para o tratamento dos sintomas da menopausa natural ou cirurgicamente induzida.
- Prevenção da osteoporose da pós-menopausa (ver “Posologia”, “Método de administração” e “Precauções e advertências”).

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

Contra-indicações
ESTRADOT não deve ser utilizado por mulheres com qualquer uma das seguintes condições:
- *Confirmação ou suspeita de câncer de mama;*
- *Histórico de câncer de mama;*
- *Confirmação ou suspeita de câncer no endométrio ou outra neoplasia estrogênio-dependente;*
- *Sangramento vaginal anormal não diagnosticado;*
- *Doença hepática grave;*
- *Histórico de ou tromboembolismo venoso corrente (por ex.: trombose venosa profunda, embolia pulmonar);*
- *Distúrbios trombofílicos ou tromboflebite conhecidos;*
- *Histórico de ou doença tromboembólica arterial corrente (por ex.: doença cardíaca coronariana, derrame);*

- *Porfiria;*
- *Hipersensibilidade conhecida aos estrogênios ou a qualquer um dos componentes de ESTRADOT;*
- *Confirmação ou suspeita de gravidez;*
- *Amamentação.*

Advertências e Precauções

Advertências

Osteoporose

Ao se iniciar a TRH 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 para a 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 TRH não deve ser utilizada para prevenção de doenças cardiovasculares.

*Amplos 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 TRH utilizados nesses estudos. A Iniciativa da Saúde da Mulher (WHI) foram estudos clínicos randomizados conduzidos com ambos, combinação oral contínua de estrogênios eqüinos conjugados (EEC) e acetato de medroxiprogesterona (MPA), com acompanhamento médio de 5,2 anos, ou com estrogênios eqüinos conjugados (EEC), com acompanhamento médio de 6,8 anos. No ensaio WHI de TRH 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 TRH e o risco relativo foi de 1,29. No ensaio WHI de TRH com estrógeno 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 mostrram um aumento na incidência de derrame. No estudo de combinação oral contínua de estrogênios eqüinos conjugados (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 TRH e o risco relativo foi de 1,41. O excesso de risco absoluto nos estudos de combinação oral contínua de estrogênios eqüinos conjugados (EEC) teve um adicional de 12 casos a cada 10.000 pessoas por ano (44* versus *32) em mulheres tratadas com TRH e o risco relativo foi de 1,39.*

O estudo do coração e reposição estrogênio/progestogênio (HERS), que é um estudo clínico controlado para prevenção secundária em mulheres na pós-menopausa com doença cardíaca documentada conduzida com EEC e MPA, mostrou um aumento no risco de eventos cardiovasculares no primeiro ano de uso e nenhum benefício cardiovascular após esse período.

Para produtos transdérmicos de TRH com estrogênio apenas e estrogênio-progestogênio combinados não há estudos randomizados controlados avaliando dados do uso de TRH associado ao risco de morbidade ou mortalidade cardiovascular, ou derrame. Portanto, não há dados que sustentem a conclusão de que a freqüência de eventos cardiovasculares e derrames é diferente com o uso de ESTRADOT.

Tromboembolismo venoso

O uso de TRH com estrogênio apenas ou com estrogênio-progestogênio combinados estão associados com um risco maior de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.

Três estudos randomizados controlados (WHI estrogênio apenas, WHI de TRH combinada e HERS), e estudos epidemiológicos encontraram um risco 2 a 3 vezes maior para usuárias comparado com não usuárias de TRH.
O estudo combinado e contínuo de WHI (ver "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 TRH 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 no primeiro ano 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 entre 50 e 59 anos de idade e 8 a cada 1.000 mulheres entre 60 e 69 anos de idade. É estimado, em mulheres saudáveis fazendo o uso de TRH por 5 anos, que o número adicional de casos de TEV seja entre 2 e 6 a cada 1.000 mulheres entre 50 e 59 anos de idade e entre 5 e 15 por 1.000 mulheres entre 60 e 69 anos de idade.
A relação risco/benefício deve, portanto, ser cuidadosamente avaliada em consulta com o paciente quando se prescrever TRH para mulheres com um fator de risco para a ocorrência de TEV, não mencionado em contra-indicações.
Os fatores de risco geralmente reconhecidos de TEV incluem: histórico pessoal ou familiar (a ocorrência de TEV em um parente direto e relativamente jovem pode indicar predisposição genética) de doença tromboembólica, obesidade severa (índice de massa corpórea > 30 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 TRH é visto como contra-indicado.
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 TRH, 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 TRH 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, dispnéia).
Se tromboembolismo venoso se desenvolver após o início da terapia, o uso da droga deve ser descontinuado.

Câncer de mama
Ensaios randomizados controlados e estudos epidemiológicos relataram um aumento no risco de câncer de mama em mulheres utilizando TRH. Mulheres utilizando TRH estrogênio-progestogênio combinados têm um risco possivelmente alto quando comparado com mulheres que utilizam estrogênios não opostos. O excesso de risco de câncer de mama aumenta com a duração da ingestão de TRH com estrogênio apenas e TRH com estrogênio-progestogênio combinados.
Há evidências surgindo do estudo WHI de combinação contínua (ver "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 TRH e um risco relativo de 1,26.*
Uma meta-análise re-analizou 51 estudos epidemiológicos conduzidos entre os anos de 1970 e início de 1990. A incidência cumulativa de câncer de mama entre os 50 e 70 anos em não-usuárias de TRH é aproximadamente 45 por 1.000 mulheres. O número em excesso cumulativo de câncer de mama diagnosticado, entre esta idade, por 1.000 mulheres que iniciaram o uso da TRH com a idade de 50 a 70 anos e utilizaram-na por 5, 10 e 15 anos, são estimadas por serem 2, 6 e 12 respectivamente.
O número de casos adicionais de câncer de mama é, em geral, similar para mulheres que iniciaram a TRH, apesar da idade com que iniciaram o tratamento (entre 45 e 65 anos).

O excesso de risco parece voltar aos valores basais no curso de aproximadamente 5 anos após a suspensão do tratamento.
Para produtos de TRH transdérmica de estrogênio apenas e de estrogênio-progestogênio combinados, não há grandes ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de TRH associado com o câncer de mama. Portanto, não há dados que sustentem a conclusão de que a freqüência de câncer de mama é diferente com o uso de ESTRADOT.

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 estrógena.

Câncer ovariano
Em alguns estudos epidemiológicos, o uso prolongado de estrogênios opostos e não opostos em mulheres histerectomizadas e não-histerectomizadas foi associado com um risco aumentado de se diagnosticar câncer ovariano.

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 eqüinos 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 5 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 71 anos, não se sabe se estes achados se aplicam a mulheres mais jovens na pós-menopausa.
Para produtos transdérmicos combinados estrogênios-progestogênios, não há muitos estudos clínicos randomizados que avaliem o risco de demência associada à TRH. Portanto, não há dados que suportem a conclusão de que a freqüência de provável demência é diferente com o uso de ESTRADOT.

Precauções
Antes de se iniciar ou restabelecer a TRH deve-se avaliar o histórico médico pessoal e familiar completos e exames físicos apropriados (incluindo pelves e mama) devem ser realizados (ver "Contra-indicações" e "Precauções e advertências"). Durante o tratamento, exames periódicos de adaptação à freqüência e natureza do tratamento são recomendados para cada mulher individualmente. Uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser feita periodicamente em mulheres tratadas com TRH e a necessidade dessa TRH deve ser reavaliada periodicamente.
As mulheres devem ser alertadas que alterações das mamas devem ser relatadas para seus médicos ou enfermeiras. Investigações, incluindo mamografia, devem ser realizadas de acordo com as práticas dos exames médicos atualmente aceitos e adaptadas às necessidades clínicas de cada mulher em particular.
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, freqüentemente há a ocorrência de sangramentos de escape e de spotting *durante os meses iniciais de tratamento.*

Em todos os casos de sangramento vaginal irregular ou persistente não diagnosticado, deve-se garantir medidas de diagnóstico adequadas, incluindo amostra endometrial quando indicado, para excluir anormalidades e o tratamento deve ser reavaliado.
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).
Se quaisquer das seguintes condições estiver presente ou ocorreram anteriormente (incluindo gravidez ou tratamento hormonal anterior), a mulher deve ser monitorada de perto, em particular: leiomioma (fibrose uterina) ou endometriose;doenças tromboembólicas;hipertensão arterial, falência cardíaca, distúrbios hepáticos (por ex.: adenoma no fígado), distúrbios renais; diabetes mellitus *com ou sem envolvimento vascular; colelitíase, 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.
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.
Se houver suspeita ou diagnóstico da piora de quaisquer dos efeitos citados durante a TRH,os benefícios e riscos do uso da TRH devem ser reavaliados em bases individuais.
A terapia deve ser interrompida nas seguintes situações: icterícia ou deterioração da função hepática, aumento significativo da pressão sangüínea, novo início de enxaqueca e gravidez, ou no desenvolvimento de uma das condições descritas em contra-indicações.
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 acompanhadas de perto durante TRH, desde que casos raros de grandes aumentos de triglicérides plasmáticos que levem a 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 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.
As mulheres devem ser advertidas que ESTRADOT não é um método contraceptivo, nem irá restaurar a fertilidade.

Gravidez e lactação
Gravidez
ESTRADOT não deve ser usado durante a gravidez. Ambos estrogênios e progestogênios podem causar dano fetal quando administrados em mulheres grávidas.
Lactação
ESTRADOT não deve ser usado durante a amamentação.

Efeitos sob a habilidade de dirigir e/ou operar máquinas
Nenhum efeito adverso sob a habilidade de dirigir ou operar máquinas foi relatado.

Interações Medicamentosas
O metabolismo de estrogênios e progestogênios pode ser aumentado pelo uso concomitante de substâncias conhecidas por induzir enzimas que metabolizam a droga, especialmente enzimas do citocromo P450, como os anticonvulsivantes (por ex.: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), meprobamato, fenilbutazona e antiinfecciosos (por ex.: rifampicina, rifabutina, nevirapine, efavirenz).
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 TRH transdérmica, o efeito de primeira passagem no fígado é evitado e, conseqüentemente o estrogênio 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 tireóide.

Reações adversas
As reações adversas (Tabela 1) estão listadas de acordo com a freqüência, a mais freqüente primeiro, usando a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raro (< 1/10.000), incluindo relatos isolados.

Tabela 1

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos)	
Incomum:	*Câncer de mama.*
Distúrbios do sistema imunológico	
Desconhecido(1):	*Hipersensibilidade.*
Distúrbios Psiquiátricos	
Comum:	*Depressão.*
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Comuns:	*Cefaléia, enxaqueca, tontura.*
Distúrbios Gastrintestinais	
Comuns:	*Náuseas, dor abdominal, distensão abdominal.*
Incomum:	*Vômitos.*
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Incomuns:	*Alopecia, hirsutismo.*
Desconhecidos(1):	*Eritema nodoso, eritema multiforme.*
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas	
Muito comum:	*Hipersensibilidade das mamas.*
Comuns:	*Distúrbios menstruais (mudanças no sangramento vaginal e no fluxo menstrual anormal), hemorragia do útero, secreção cervical, aumento do volume das mamas.*
Incomuns:	*Candidíase genital, leiomioma do uterino.*
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Aplicação	
Muito comuns:	*Reação no local da aplicação (no local de aplicação, observe a pele após ter removido o adesivo)*
Comuns:	*Alteração do peso, edema, prurido e* rash *(no local da aplicação).*
Incomuns:	*Aumento ou diminuição da libido.*

(1) Relatados na experiência pós-comercialização.
Outras reações adversas foram relatadas em associação com alguns tratamentos estrogênio-progestogênio:

- *Neoplasma estrogênio-dependente, benigno ou maligno, por ex.: câncer endometrial;*
- *Tromboembolismo venoso, por ex.: Trombose venosa profunda de pernas ou pelves e embolia pulmonar;*
- *Derrame;*
- *Infarto do miocárdio;*
- *Icterícia colestática;*
- *Doença na vesícula biliar;*

- *Agravamento da porfiria;*
- *Demência;*
- *Coréia (dança de São Vito);*
- *Intolerância a lentes de contato;*
- *Púrpura;*
- *Cloasma ou melasma;*
- *Diminuição da tolerância a carboidratos.*

Posologia

Adultas e idosas

Dosagem

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) envolvendo tanto a terapia de estrogênio apenas ou terapia estrogênio-progestogênio combinados só deve ser continuada a 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 usualmente é iniciado com um adesivo de ESTRADOT de 50 mcg/dia. 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 (p.ex. hipersensibilidade 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 um adesivo de ESTRADOT de 50 mcg/dia. Ajustes na dose podem ser feitos usando-se adesivos de ESTRADOT de outras potências. 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 (seqüência 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 de reposição hormonal oral, ou mais precocemente se os sintomas da menopausa reaparecerem dentro de uma semana.

Método de administração

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 de aplicar um adesivo, ela deve aplicar um novo adesivo o mais rápido possível. O adesivo subseqüente deve ser aplicado de acordo com o esquema de tratamento original. A interrupção do tratamento pode aumentar a probabilidade de recorrência dos sintomas.

Crianças
ESTRADOT não deve ser utilizado em crianças.

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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS: 1.0068.0895
Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873.

Lote, data de fabricação e de validade – Vide cartucho.

Fabricado por: Noven Pharmaceuticals Inc, S.A. , Miami, Flórida, EUA.
Importado por: Novartis Biociências S.A.
Av. Ibirama, 518 – Complexos 441/3 – Taboão da Serra – SP.
CNPJ: 56.994.502/0098-62 – Indústria Brasileira.

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

BPI 18.02.08

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com