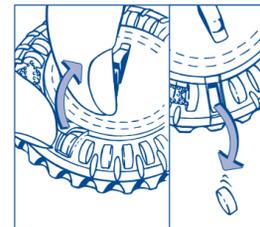
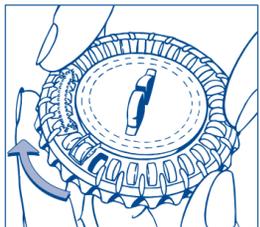


Instruções para o uso do estojo calendário

1. Ajuste o marcador de dias: Gire o disco interno para ajustar o dia da semana oposto à pequena lingueta plástica.



2. Como administrar o primeiro comprimido: Quebre a lingueta plástica e retire o primeiro comprimido.



3. Todo dia: Simplesmente mova um espaço da tampa plástica transparente, em sentido horário como indicado pela seta. Retire o próximo comprimido. A tampa plástica transparente só pode ser movida após o comprimido ser retirado da abertura.



Estrofem® 1 mg

estradiol

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido. Embalagem contendo estojo calendário com 28 comprimidos.

USO ADULTO

Cada comprimido revestido contém: estradiol..... 1 mg
Excipientes q.s.p. 1 comprimido
Excipientes: lactose monoidratada, amido, gelatina, silicato de magnésio, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, propilenoglicol e óxido de ferro vermelho.

8-2877-68-041-1

INFORMAÇÕES À PACIENTE

- Ação esperada do medicamento:** ESTROFEM® (estradiol) é um medicamento utilizado para suplementar ou substituir a produção de estrogênios endógenos pelos ovários. O alívio dos sintomas da menopausa é alcançado durante as primeiras semanas de tratamento.
- Cuidados de armazenamento:** ESTROFEM® (estradiol) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 - 30 °C), em local seco e ao abrigo da luz.
- Prazo de validade:** 48 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto. Verifique sempre o prazo de validade do medicamento antes de usá-lo. Nunca use medicamento com o prazo de validade vencido, pois pode ser prejudicial à sua saúde.
- 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. Você não deve tomar ESTROFEM® (estradiol) se estiver grávida ou com suspeita de gravidez e se estiver amamentando.

- Cuidados de administração:** Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Antes de utilizar o medicamento, confira o nome no rótulo, para não haver enganos. Não utilize ESTROFEM® (estradiol) caso haja sinais de violação e/ou danificações da embalagem. Tome um comprimido de ESTROFEM® (estradiol) ao dia, de preferência sempre no mesmo horário, sem interrupção. Caso você tenha esquecido de tomar um comprimido, descarte o comprimido esquecido e continue o tratamento como antes. Para pacientes não-histerectomizadas o esquecimento de um comprimido pode aumentar a probabilidade de sangramento de privação e de escape.

- Interrupção do tratamento:** Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
- Reações adversas:** Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. As reações adversas mais freqüentemente relatadas são: sensibilidade/dor nas mamas, dor abdominal, edema e dor de cabeça.
- Contra-indicações e Precauções:** ESTROFEM® (estradiol) está contra-

Code start
Code: 100% Direction
Length: Max. 29 mm (100%)



- indicação para pacientes com hipersensibilidade (alergia) ao estradiol ou a qualquer outro componente do medicamento. Você não deve tomar ESTROFEM® (estradiol) se você:
 - tem, suspeita ter, ou teve câncer de mama;
 - tem ou suspeita ter um tumor dependente de hormônio (como o da parede uterina);
 - tem sangramento vaginal anormal;
 - tem ou teve trombose venosa profunda ou embolia pulmonar (formação de coágulos de sangue nos vasos sanguíneos das pernas ou dos pulmões);
 - tem ou teve recentemente eventos tromboembólicos nas suas artérias;
 - tem uma doença aguda no fígado ou uma história de doença no fígado onde os testes de função hepática não tenham retornado ao normal;
 - tem hiperplasia endometrial não-tratada (crescimento anormal da parede do útero);
 - tem porfiria (uma doença metabó-



Code start
Code: 100% Direction
Length: Max. 29 mm (100%)



lica com produção anormal de um pigmento sanguíneo);

- estiver grávida ou com suspeita de gravidez e se estiver amamentando.

“Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez”.

ESTROFEM® (estradiol) não apresenta efeito contraceptivo. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento com ESTROFEM® (estradiol).

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Estradiol: o componente ativo, 17β-estradiol sintético, é química e biologicamente idêntico ao estradiol endógeno humano. Ele repõe a perda da produção de estrogênio na mulher na pós-menopausa e alivia os sintomas da mesma. Estrógenos previnem a perda óssea decorrentes da menopausa ou ovariectomia.

O alívio dos sintomas da menopausa é alcançado durante as primeiras semanas de tratamento. A deficiência estrogênica na menopausa está associada com um aumento da reabsorção óssea e declínio na massa óssea. O efeito dos estrogênios sobre a densidade mineral óssea é dose-dependente. O estudo WHI e estudos de meta-análise demonstraram que o uso corrente de TH combinada com um progestogênio ou não, administrada predominantemente em mulheres saudáveis, reduz o risco de fraturas no quadril, vértebras e outras fraturas osteoporóticas. A TH pode também prevenir fraturas em mulheres com baixa densidade mineral óssea e/ou osteoporose estabilizada, mas a evidência para esses fatos é limitada.

Farmacocinética

Após a administração oral de 17β-estradiol na forma micronizada, ocorre absorção rápida a partir do trato gastrointestinal. Sofre extenso metabolismo de primeira passagem

no fígado e outros órgãos entéricos e a concentração plasmática de pico de aproximadamente 44 pg/ml (faixa de 30-53 pg/ml) ocorre dentro de 6 horas após a ingestão de 2 mg. A meia-vida do 17β-estradiol é aproximadamente 18 horas. O 17β-estradiol circula ligado à globulina aglutinante de hormônios sexuais - SHBG (37%) e à albumina (61%), enquanto somente cerca de 1-2 % circula na forma livre. O metabolismo do 17β-estradiol ocorre principalmente no fígado e intestino, mas também em órgãos alvo, e envolve a formação de metabólitos menos ativos ou inativos, incluindo estrona, catecolestrogênios e vários sulfatos de estrogênios e glicuronídeos. Os estrogênios são excretados com a bile, onde são hidrolisados e reabsorvidos (circulação entero-hepática), e eliminados principalmente na urina na forma biologicamente inativa.

INDICAÇÕES

Terapia Hormonal (TH) para sintomas da deficiência estrogênica, em mulheres na pós-menopausa.

Como terapêutica de segunda escolha na prevenção da osteoporose, em mulheres na pós-menopausa, que apresentam um risco aumentado de fraturas futuras, que são intolerantes ou apresentam contra-indicação ao uso de outros produtos aprovados para a prevenção da osteoporose. ESTROFEM® (estradiol) é particularmente indicado para mulheres histerectomizadas, que não necessitam de terapia combinada com progestogênio. Para mulheres com útero intacto, deve ser considerada a terapia combinada com progestogênio, durante pelo menos, 10 a 12 dias em cada ciclo. A experiência de tratamento de mulheres com mais de 65 anos é limitada.

CONTRA-INDICAÇÕES

- hipersensibilidade conhecida ao estradiol ou aos demais componentes do produto;
- conhecimento, histórico anterior ou suspeita de câncer de mama;
- conhecimento ou suspeita de tumores dependentes de estrogênio, por exemplo câncer do endométrio;

- sangramento vaginal não-diagnosticado;
 - hiperplasia endometrial não-tratada;
 - tromboembolismo venoso idiopático prévio ou atual (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
 - eventos tromboembólicos arteriais ativos ou recentes;
 - doença hepática aguda ou histórico de doença hepática, desde que os testes de função hepática não tenham retornado ao normal;
 - porfiria.
- PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** Para tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a TH somente deve ser instituída para sintomas que adversamente afetem a qualidade de vida. Em todos os casos, uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios deve ser realizada, pelo menos anualmente e a terapia somente deverá ser continuada se os benefícios superarem os riscos.
- Exame médico/monitoramento:* Antes de iniciar ou reinstaurar a Terapia Hormonal (TH), deve-se realizar exame físico minucioso e levantamento completo do histórico médico

pessoal e familiar da paciente. Exames físicos (incluindo pélvico e das mamas) devem ser realizados. Durante o tratamento são recomendados exames periódicos, com freqüência e natureza adaptadas a cada paciente. As pacientes devem relatar aos seus médicos quaisquer mudanças em suas mamas. Exames incluindo mamografia devem ser realizados.

Condições que precisam de supervisão: Se qualquer uma das seguintes condições estiver presente, ocorreu previamente e/ou foi agravada durante gravidez ou tratamento hormonal prévio, a paciente deve ser supervisionada de perto. Deve-se levar em consideração que estas condições podem recorrer ou ser agravadas durante o tratamento com ESTROFEM® (estradiol), em particular:

- leiomioma (fibromas uterinos) ou endometriose;
- histórico de, ou fatores de risco para desordens tromboembólicas (vide abaixo);
- fatores de risco para tumores dependentes de estrogênio;
- hipertensão;

- desordens do fígado (p. ex. adenoma do fígado);
 - diabetes mellitus, com ou sem envolvimento vascular;
 - colelitíase;
 - enxaqueca ou cefaléia (severa);
 - lúpus eritematoso sistêmico;
 - histórico de hiperplasia endometrial (vide abaixo);
 - epilepsia;
 - asma;
 - otosclerose.
- Razões para suspensão imediata da terapia:*
- icterícia ou deterioração da função hepática;
 - aumento significativo da pressão sanguínea;
 - aparecimento de cefaléia tipo enxaqueca;
 - gravidez.
- Hiperplasia endometrial:* Mulheres com útero intacto com sangramento anormal de etiologia desconhecida ou mulheres com útero intacto que foram previamente tratadas exclusivamente com estrogênios, devem ser examinadas com atenção especial para se determinar uma possível hiperplasia ou processo maligno

do endométrio, antes do início do tratamento com ESTROFEM® (estradiol). O risco de hiperplasia endometrial e carcinoma é aumentado quando estrogênios são administrados sozinhos, por períodos prolongados. A adição de um progestogênio por pelo menos 12 dias por ciclo, em mulheres não-histerectomizadas reduz muito este risco. Para dose oral de estradiol maior que 2 mg, a adição de progestogênio, para a proteção do endométrio não foi estudada. Sangramento de privação e de escape podem ocorrer durante os primeiros meses de tratamento em mulheres com o útero intacto. Se sangramento de privação e de escape aparecerem após algum tempo da terapia, ou continuarem após o tratamento ter sido descontinuado, a razão deve ser investigada, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a possibilidade de um processo maligno no endométrio. Monoterapia com estrogênio pode levar a transformação pré-maligna ou maligna no foco residual de endometriose. Entretanto, a adição de progestogênio para a terapia de reposição estrogênica deve ser considerada

em mulheres hysterectomizadas devido à endometriose, nos casos em que há endometriose residual.

Câncer de mama:

Um estudo randomizado placebo-controlado, the Women's Health Initiative study (WHI), e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Woman Study* (MWS), demonstraram um aumento no risco de câncer de mama em mulheres que receberam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para TH por vários anos. Para todas formas de TH, este risco aumenta com a duração do tratamento, mas tende a retornar ao normal após a interrupção do mesmo, até no máximo 5 anos após o término.

No estudo MWS, o risco relativo de câncer de mama com a utilização de estrógenos conjugados ou estradiol, foi maior quando se adicionou à terapia um progestogênio, independente da utilização ser contínua ou seqüencial. Não houve evidências de diferenças no risco entre as diferentes vias de administração. No estudo WHI, a utilização contínua combinada de estrógenos e medroxi-

progesterona foi associada à maior incidência de metástases para linfonodos locais, quando comparada ao placebo.

A TH, especialmente a combinada (estrogênio-progestogênio), pode aumentar a densidade das imagens na mamografia, dificultando o diagnóstico radiológico do câncer de mama.

Tromboembolismo venoso:

A TH está associada a um risco relativamente alto de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.

Um estudo randomizado controlado e estudos epidemiológicos verificaram um risco duas a três vezes maior para usuárias comparado com não-usuárias. Para não-usuárias estima-se que o número de casos de TEV, que irá ocorrer em um período superior a 5 anos é aproximadamente 3 em 1000 mulheres, com idade entre 50 e 59 anos e 8 em 1000 mulheres com idade entre 60 e 69 anos. Estima-se que em mulheres saudáveis que utilizam TH por 5 anos, o número de casos adicional de TEV, superior a um

período de 5 anos, estará entre 2 e 6 em 1000 mulheres, com idade entre 50 e 59 anos e entre 5 e 15 em 1000 mulheres, com idade entre 60 e 69 anos. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano da TH do que depois.

Fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem uma história pessoal ou história familiar, obesidade severa (IMC > 30 kg/m²) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Não há qual-

quer consenso sobre o possível papel de veias varicosas no TEV. Pacientes com uma história de TEV ou estado trombofílico conhecido têm um risco aumentado de TEV. A TH pode aumentar este risco. Forte história pessoal ou familiar de tromboembolismo, ou aborto espontâneo recorrente, devem ser investigados a fim de excluir uma predisposição trombofílica. Até que uma avaliação completa de fatores trombofílicos seja feita ou tratamento anticoagulante iniciado, o uso de TH em tais pacientes deve ser visto como contra-indicado. Aquelas mulheres já sob tratamento anticoagulante requerem avaliação cuidadosa do risco-benefício do uso de TH.

O risco de TEV pode ser temporariamente aumentado com imobilização prolongada, trauma ou cirurgia de grande porte. Todos os pacientes no pós-operatório, requerem atenção minuciosa e instituição de medidas profiláticas para prevenir TEV. Se houver imobilização prolongada após cirurgia eletiva, particularmente cirurgia abdominal ou ortopédica nos membros inferiores, deve-se considerar interromper temporariamente a TH 4 a 6 semanas antes, se possível. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher esteja totalmente mobilizada.

Se o TEV se desenvolver após o início da terapia, a droga deve ser descontinuada. As pacientes devem ser avisadas à contatarem seus médicos imediatamente quando elas estiverem cientes de um sintoma tromboembólico potencial (p. ex. inchaço doloroso de uma perna, dor súbita no peito, dispnéia).

Doença arterial coronariana:

Estudos clínicos controlados não demonstraram benefícios cardiovasculares com a TH contínua combinada (estrogênios e acetato de medroxipro-

gesterona). Dois grandes estudos (WHI e *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* - HERS) demonstraram um possível aumento do risco de morbidade cardiovascular no primeiro ano de tratamento, sem benefício adicional. Para outros produtos de TH, os dados dos estudos clínicos, em relação a morbimortalidade cardiovascular são inconclusivos e portanto, não deveriam ser extrapolados.

Acidente vascular cerebral:

O estudo WHI demonstrou, como objetivo secundário, um aumento no risco de acidente vascular cerebral isquêmico em mulheres saudáveis, durante o tratamento combinado contínuo com estrógenos conjugados e medroxiprogesterona. Na população de mulheres que não utilizam TH, estima-se uma incidência de acidente vascular cerebral de aproximadamente 3 para cada 1000 mulheres entre 50 e 59 anos e de 11 para cada 1000 mulheres entre 60 e 69 anos, em um período de 5 anos. Entre as mulheres que utilizam a TH combinada, a incidência aumenta de 1 a 3 casos, na população entre 50 e 59 anos, e de 1 a 9 casos entre 60 e 69 anos.

Estes resultados não deveriam ser extrapolados para os outros produtos para TH.

Câncer ovariano:

A utilização isolada de estrogênios em mulheres hysterectomizadas, por longos períodos (5 a 10 anos), tem sido associada com um aumento no risco de câncer ovariano em alguns estudos epidemiológicos. Não se sabe, porém, se a terapêutica combinada confere um risco diferente quando comparada à reposição estrogênica isolada.

Outras condições:

Os estrogênios podem causar retenção hídrica, portanto os pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente monitorados. Nos pacientes com insuficiência renal grave, os níveis séricos de estrogênios circulantes podem aumentar. Mulheres com hipertrigliceridemia prévia, devem ser acompanhadas durante a terapia de reposição estrogênica ou TH, já que em raros casos, a elevação dos níveis plasmáticos de triglicérides podem levar a pancreatite. Os estrogênios aumentam a tireoglobulina, levando a um aumento nos níveis séricos de hormônio tireoide-

ano. As concentrações de T3 e T4 livres permanecem inalteradas.

Algunas proteínas de ligação podem estar elevadas no plasma, podendo levar a um aumento dos níveis de corticosteróides e esteróides sexuais plasmáticos. O substrato renina-angiotensinogênio, a alfa-1-anti-tripsina e a ceruloplasmina, podem ter suas concentrações plasmáticas aumentadas. Não há evidências conclusivas na melhora da função cognitiva. O estudo WHI demonstrou um provável aumento do risco de demência em mulheres que utilizaram a terapêutica combinada (estrogênio e progestogênio) após os 65 anos de idade. Estes dados não deveriam ser extrapolados para mulheres de menor faixa etária.

Uso durante a gravidez e lactação:

ESTROFEM® (estradiol) não é indicado durante a gravidez e lactação. Se ocorrer gravidez, o tratamento deve ser imediatamente interrompido.

"Este medicamento causa malformação fetal."

Estas reações adversas mais frequentemente relatadas são: sensibilidade/dor nas mamas, dor abdominal, edema e cefaléia.

As reações adversas listadas abaixo podem ocorrer durante o tratamento com ESTROFEM® (estradiol):

Comum (frequência > 1/100 e < 1/10):

- depressão;
- cefaléia;
- dor abdominal, náusea;
- câibras nas pernas;
- sensibilidade, aumento ou dor nas mamas;
- edema;
- aumento de peso.

Incomum (frequência > 1/1000 e < 1/100):

- visão anormal;
- embolismo venoso;
- dispepsia, vômito, flatulência;
- colestase;
- rash cutâneo, urticária.

Experiência de pós-comercialização:

Em adição às reações adversas acima mencionadas, as apresentadas abaixo tem sido relatadas espontaneamente, e podem estar relacionadas ao tratamento com ESTROFEM® (estradiol). A frequência de relatos dessas reações adversas espontâneas é muito rara (< 1/10.000 pacientes/ano), podendo ocorrer:

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metabolismo de estrogênios pode ser aumentado com o uso concomitante de substâncias conhecidas como indutoras enzimáticas, especificamente enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (p. ex.: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (p. ex.: rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como inibidores fortes, ao contrário, exibem propriedades indutoras quando usados concomitantemente com hormônios esteróides.

Preparações vegetais contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem influenciar o metabolismo dos estrógenos.

Clinicamente, um metabolismo aumentado do estrógeno e progestógeno pode levar a um efeito diminuído e alterações no perfil de sangramento uterino.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais frequentemente relatadas são: sensibilidade/dor nas mamas, dor abdominal, edema e cefaléia.

As reações adversas listadas abaixo podem ocorrer durante o tratamento com ESTROFEM® (estradiol):

Comum (frequência > 1/100 e < 1/10):

- sangramento vaginal irregular;
- piora do quadro de enxaqueca, derrame cerebral, tontura, depressão;
- diarreia;
- alopecia;
- aumento da pressão sanguínea.

- dor abdominal, náusea;
- câibras nas pernas;
- sensibilidade, aumento ou dor nas mamas;
- edema;
- aumento de peso.

Incomum (frequência > 1/1000 e < 1/100):

- insônia;
- epilepsia;
- alterações na libido;
- piora no quadro de asma;
- provável demência.

*em mulheres não-histerectomizadas

Para início e continuação do tratamento dos sintomas da menopausa, a dose efetiva mais baixa, com curta duração deve ser utilizada. Uma mudança para dose mais alta ou menor dose de ESTROFEM® (estradiol) pode ser indicada, se após três meses de tratamento, a resposta para o alívio dos sintomas da menopausa ou a tolerabilidade ao tratamento apresentarem-se insatisfatórios.

Obtém-se inibição suficiente da perda do conteúdo mineral ósseo com administração de dose diária de 1 - 2 mg de ESTROFEM® (estradiol). Deve-se administrar diariamente, por via oral, 1 comprimido de ESTROFEM® (estradiol), sem interrupção.

O tratamento de pacientes hysterectomizadas e das pós-menopáusicas pode ser iniciado em qualquer dia. Se a paciente menstrua, o tratamento deverá ser iniciado no 5º dia após o início do sangramento. Em pacientes não-hysterectomizadas (com útero intacto), a combinação com progestógeno deve ser considerada.

Para pacientes não-histerectomizadas o esquecimento de um comprimido pode aumentar a probabilidade de sangramento de privação e de escape.

Para pacientes não-histerectomizadas o esquecimento de um comprimido pode aumentar a probabilidade de sangramento de privação e de escape.

Para pacientes não-histerectomizadas o esquecimento de um comprimido pode aumentar a probabilidade de sangramento de privação e de escape.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para início e continuação do tratamento dos sintomas da menopausa, a dose efetiva mais baixa, com curta duração deve ser utilizada. Uma mudança para dose mais alta ou menor dose de ESTROFEM® (estradiol) pode ser indicada, se após três meses de tratamento, a resposta para o alívio dos sintomas da menopausa ou a tolerabilidade ao tratamento apresentarem-se insatisfatórios.

SUPERDOSE

Superdose pode ser manifestada por náusea e vômito. Não existe antídoto específico e o tratamento deverá ser sintomático.

PACIENTES IDOSAS

A experiência de tratamento de mulheres com mais de 65 anos é limitada.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.0181.0324
Farm. Resp.: Dra. Clarice Mitie Sano Yui
CRF-SP nº 5.115

NÚMERO DO LOTE - DATA DE FABRICAÇÃO - PRAZO DE VALIDADE: VIDE CARTUCHO

Importado e distribuído por:
MEDLEY S. A. Indústria Farmacêutica
Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP
C.N.P.J.: 50.929.710/0001-79
Indústria Brasileira

SIM - Serviço de Informações Medley
0800-13.0666
www.medley.com.br

© 2004

Fabricado por:
Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd
Dinamarca

