

RISELLE[®]

estradiol

Forma farmacêutica e apresentação

Implante – uso subcutâneo.

RISELLE 25 mg - embalagem com 1 implante (6 mm de comprimento, 2,1 mm de diâmetro), 1 aplicador e 1 pinça.

USO ADULTO**Composição**Cada implante de RISELLE contém 25 mg de 17 β -estradiol.

Não contém excipientes.

Informação ao Paciente**Leia cuidadosamente esta bula antes de iniciar o tratamento com esse medicamento**

- Guarde esta bula. Você pode precisar ler as informações novamente em outra ocasião.
- Se você tiver alguma dúvida, peça auxílio ao seu médico ou farmacêutico.
- Esse medicamento foi receitado para você e não deve ser fornecido a outras pessoas, pois pode ser prejudicial a elas, mesmo que os sintomas que elas apresentem sejam iguais aos seus.

Ação esperada do medicamento

RISELLE é um implante que contém estradiol, um dos hormônios femininos que o corpo fabrica. Durante e após o climatério (menopausa), a produção de estrogênio pelo seu organismo diminui. Se os ovários são retirados cirurgicamente antes do período climatérico, a diminuição da produção de estrogênio ocorre muito bruscamente. Essa diminuição pode levar ao aparecimento de ondas de calor, perda de massa óssea, irritação vaginal, infecções urinárias recorrentes e incontinência urinária. RISELLE pode ser prescrito para o tratamento de tais queixas. Após a inserção sob a pele, o estradiol é liberado lentamente e absorvido pelo sangue. RISELLE substitui a produção natural do hormônio, exercendo uma ação uniforme e de longo prazo no alívio dos sintomas da menopausa e na prevenção da osteoporose relacionada à menopausa natural ou cirúrgica.

Informações adicionais sobre RISELLE

A substância ativa de RISELLE é o estradiol, um dos estrogênios naturais (hormônio sexual feminino). Os estrogênios são produzidos principalmente pelos ovários. Eles são necessários para o desenvolvimento sexual normal da mulher e para regular o ciclo menstrual durante os anos em que a mulher é fértil. Quando a mulher fica mais velha, os ovários gradativamente produzem menos estrogênios. O período em que isso acontece (usualmente por volta dos 50 anos de idade) é chamado de climatério ou menopausa. Se os ovários são retirados cirurgicamente (ovariectomia) antes desse período, a diminuição da produção de estrogênio ocorre bruscamente.

Os estrogênios também desempenham um papel importante na formação dos ossos, que é completada na juventude e o pico da massa óssea é atingido entre os 20 e 30 anos. Depois dessa idade, a massa óssea diminui, primeiro lentamente mas, mais tarde a perda óssea é acelerada, especialmente depois da menopausa.

A diminuição na produção de hormônio frequentemente leva ao aparecimento dos conhecidos sintomas da menopausa, tais como ondas de calor e suores noturnos. A diminuição de estrogênios pode fazer com que a parede da vagina se torne mais fina e seca. A deficiência de estrogênio pode, também, causar problemas como incontinência urinária e cistite recorrente. A utilização de medicamentos contendo estrogênios pode, frequentemente, melhorar essas queixas. Pode demorar vários dias ou até semanas antes que você note a melhora.

Um problema que, frequentemente, passa despercebido é a perda acelerada da massa óssea nos anos ao redor e depois da menopausa. Gradativamente, os ossos se tornam frágeis e podem fraturar facilmente (osteoporose), especialmente da coluna vertebral, quadril e punhos. A

osteoporose também pode causar dor nas costas, perda de estatura e costas curvadas. RISELLE pode prevenir a osteoporose.

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e da umidade.

Prazo de validade

O nº de lote, a data de fabricação e a data de validade estão indicados na embalagem externa do produto.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pois seu efeito pode não ser o desejado.

Gravidez e lactação

O uso de RISELLE é contra-indicado durante a gravidez. Isso se baseia na evidência epidemiológica de que o uso durante a gravidez é perigoso para o feto.

Os implantes de estradiol também não são recomendados para mulheres que estão amamentando.

Não utilize RISELLE caso você esteja grávida ou amamentando.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração

RISELLE só pode ser colocado ou retirado por seu médico.

Quando RISELLE é inserido

A dose usual é de um implante a cada 6 meses. Algumas pacientes podem necessitar de dois implantes ao mesmo tempo. Em geral, são inseridos novos implantes quando os sintomas da menopausa reaparecem (geralmente depois de 4 a 8 meses).

Se o intervalo entre o implante prévio e o próximo for inferior a 4 meses, o médico poderá solicitar um exame de sangue para verificar a concentração de estradiol.

Como o implante é inserido

O implante deve ser inserido por via subcutânea, sob anestesia local utilizando o dispositivo de implantação descartável fornecido na embalagem do produto (*trocarte*), em uma área do corpo de pequena movimentação, tal como a parte externa superior da nádega ou da parede abdominal inferior.

Considerando que o implante gradativamente se dissolve completamente, não deixando resíduos, não é necessária a retirada.

Se você tiver a impressão de que o efeito de RISELLE está muito forte ou muito fraco, informe ao seu médico imediatamente.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Se você ainda tem útero, seu médico poderá continuar a lhe receitar um progestagênio oral quando você parar de usar RISELLE. Para evitar a estimulação contínua do útero, o tratamento com o progestagênio deve ser mantido até que cessem os sangramentos vaginais. Dependendo da duração e da dose utilizada, o sangramento vaginal pode continuar por até 1 - 2 anos após o uso do último implante.

Reações adversas

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

Assim como todos os medicamentos, RISELLE pode causar reações adversas. As reações adversas a seguir são, geralmente, atribuídas aos estrogênios de uma maneira geral, e poderiam ocorrer durante o uso de RISELLE:

- queixas mamárias (tensão, dor, inchaço e secreção nas mamas)

- retenção de fluido (normalmente percebida por inchaço dos pés e tornozelos) e ganho de peso,
- alterações na pele, como vermelhidão (eritema), erupção, manchas ou placas avermelhadas, manchas acastanhadas (cloasma),
- dor de cabeça, enxaqueca, cansaço, nervosismo e alterações do humor,
- demência (declínio da função mental marcado por perda de memória),
- enjojo, formação de gases no estômago ou no intestino, pedra na vesícula,
- pele ou olhos amarelados (icterícia),
- trombose (coágulo nas veias),
- pressão sanguínea elevada,
- ataque cardíaco e derrame,
- desconforto no uso de lentes de contato,
- tumores dependentes de hormônios (benignos e malignos), tais como câncer de mama e de endométrio,
- piora de endometriose.

Pode ocorrer, ocasionalmente, um extravasamento de sangue sob a pele no local do implante.

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis, especialmente se forem intensas ou persistentes.

Se você notar qualquer reação adversa não mencionada nesta bula, é importante que você informe ao seu médico ou farmacêutico.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Quando RISELLE for utilizado junto com determinados medicamentos, pode haver alteração do efeito, tanto de RISELLE quanto do outro medicamento. Avise seu médico se estiver usando ou for usar quaisquer outros medicamentos antes do início ou durante o tratamento, especialmente: medicamentos para epilepsia (fenobarbital, fenitoína e carbamazepina); tuberculose (rifampicina, rifabutina); infecções (nevirapina, efavirenz, ritonavir, nelfinavir, rifampicina); fitoterápicos contendo erva de São João (*St John's wort* ou *Hypericum Perforatum*).

Usando RISELLE com alimentos e bebidas

Você pode comer e beber normalmente enquanto estiver usando RISELLE.

Contra-indicações e Precauções

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Não utilize RISELLE caso você: seja alérgica ao estradiol; esteja grávida ou suspeite que esteja; esteja amamentando; tenha ou já tenha tido câncer de mama, ou se estiver com suspeita de câncer de mama; tenha ou tenha suspeita de um tumor dependente de estrogênio, tal como câncer na parede do útero; tenha um sangramento vaginal que não tenha sido avaliado por seu médico; tenha um crescimento anormal da parede do útero (hiperplasia do endométrio); tenha ou tenha tido um problema circulatório, como formação de coágulos (nas veias das pernas ou nos pulmões); tenha tido um problema cardíaco como angina ou ataque do coração; tenha ou tenha tido um problema no fígado, ou enquanto o funcionamento do fígado não voltar ao normal; tenha porfiria (um distúrbio hereditário).

Precauções especiais com RISELLE

A terapia de reposição hormonal (TRH) apresenta benefícios e alguns riscos que você deve considerar quando decidir iniciar ou continuar o tratamento.

Exames médicos periódicos (check ups)

Antes de iniciar a TRH, seu médico deverá perguntar sobre seu histórico médico e o de sua família. Seu médico poderá decidir examinar suas mamas e/ou seu abdome, bem como fazer um exame interno ginecológico. Uma vez iniciado o tratamento, ele deverá fazer *check ups* periódicos (pelo menos uma vez ao ano), especialmente exames das mamas.

Algumas condições podem piorar com o uso de TRH. Informe ao seu médico se você tem e/ou já teve quaisquer das condições mencionadas a seguir: fibroma uterino; endometriose; histórico de coágulos nos vasos sanguíneos; se alguém na sua família tiver tido um câncer dependente de estrogênio, como um parente próximo que tenha tido câncer de mama; pressão alta; problemas de fígado; diabetes; pedras na vesícula; enxaqueca ou dor de cabeça muito forte; lúpus eritematoso sistêmico (uma condição rara); história de hiperplasia do endométrio; epilepsia; asma; otosclerose (calcificação do ouvido).

Avise seu médico se você observar qualquer alteração enquanto estiver usando RISELLE.

Razões para interrupção imediata do uso de RISELLE

Caso você apresente qualquer uma das condições abaixo, deve contatar seu médico e o implante deverá ser retirado imediatamente: icterícia (sua pele fica amarelada); um aumento súbito na pressão sanguínea; se você tiver, pela primeira vez, enxaqueca ou dores de cabeça muito fortes; gravidez.

Efeitos sobre seu risco de desenvolver câncer

Câncer de endométrio (câncer da camada interna da parede do útero)

A terapia de reposição hormonal (TRH) apenas com estrogênio durante um período prolongado pode aumentar o risco de aumento de crescimento celular ou câncer da camada interna da parede do útero (o endométrio). O uso de progestagênio juntamente com o estrogênio ajuda a reduzir esse risco.

Se você ainda tem útero, seu médico prescreverá um progestagênio assim como o estrogênio. Nesse caso, os dois podem ser prescritos separadamente, ou sob a forma de um produto de reposição hormonal combinado.

Se você foi submetida à cirurgia para retirada do útero (histerectomia), seu médico discutirá com você sobre receber o estrogênio seguramente sem um progestagênio.

Se seu útero foi retirado por causa de uma endometriose, qualquer tratamento de endométrio que tenha permanecido no seu organismo poderá estar em risco. Assim, seu médico poderá recomendar a TRH que inclui um progestagênio e um estrogênio.

RISELLE é um produto que contém apenas estrogênio.

Observando mulheres que ainda têm o útero e que não estão recebendo TRH, em média, 5 em 1000 terão o diagnóstico de câncer de endométrio quando elas apresentarem a idade entre 50-65 anos. Para mulheres recebendo TRH apenas com estrogênio durante 5 anos, os dados serão de 9 em 1000 (isto é, 4 casos adicionais).

Observando mulheres recebendo TRH apenas com estrogênio, o aumento no risco de câncer do endométrio aumentará para 10 a 60 casos em 1000, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogênio.

A adição de um progestagênio à TRH apenas com estrogênio, reduz substancialmente o risco de câncer de endométrio.

Se você apresentar sangramento vaginal ou pequenas perdas de sangue (*spotting*), em geral, não deve ser preocupar, especialmente durante os primeiros meses do tratamento de reposição hormonal.

Entretanto, consulte o seu médico, se o sangramento ou *spotting*

- durar além dos primeiros poucos meses,

- iniciar depois que você já estiver usando a TRH por algum tempo,
- ocorrer mesmo depois que já tiver interrompido a TRH

Esses podem ser sinais de que seu endométrio se tornou mais espesso.

Câncer de mama

Mulheres que têm ou tiveram câncer de mama não devem receber tratamento de reposição hormonal.

A terapia de reposição hormonal (TRH) de estrogênio, ou de estrogênio e progestagênio combinados durante vários anos, aumenta o risco de câncer de mama. O risco aumenta com a duração da TRH e retorna ao normal dentro de cerca de cinco anos depois da interrupção da TRH. Mulheres recebendo TRH combinado apresentam um risco discretamente maior de desenvolver câncer de mama do que mulheres que recebem TRH apenas com estrogênio.

Observando mulheres na faixa de 50 anos que não estão recebendo TRH – em média, 32 em 1000 apresentarão diagnóstico de câncer de mama. Para 1000 mulheres na faixa de 50 anos, 2 a 6 casos adicionais podem ocorrer se elas receberem TRH durante 5 anos, e 5 a 19 casos adicionais podem ocorrer se elas receberem TRH por 10 anos.

Assegure-se de examinar regularmente suas mamas para verificar quaisquer alterações, tais como, retração da pele, alterações nos mamilos ou para detectar a presença de nódulos.

Câncer de ovário

O câncer de ovário é muito raro, mas é uma condição grave. Ele pode ser difícil de diagnosticar porque, frequentemente, não existem sinais evidentes da doença.

Alguns estudos indicaram que a administração de TRH apenas com estrogênio por mais de 5 anos pode aumentar o risco de câncer de ovário. Não se sabe se outros tipos de TRH aumentam o risco da mesma forma.

Efeitos sobre a circulação

Doença cardíaca

A TRH não é recomendada para mulheres que apresentem doenças do coração, ou tiveram doença cardíaca recentemente. Se você tem ou tiver tido doença do coração, informe ao seu médico para verificar se deve receber TRH.

A TRH não ajuda a prevenir doenças do coração.

Estudos com um tipo de TRH (contendo estrogênio conjugado e o progestagênio AMP) mostraram que mulheres estão discretamente mais sujeitas a apresentar doença cardíaca durante o primeiro ano de administração do medicamento. Para outros tipos de TRH, o risco é provavelmente semelhante, embora isso não tenha sido estabelecido.

Se você tiver:

- uma dor no peito que se irradia para o braço ou pescoço,

Procure o seu médico assim que possível, e não use mais TRH até que seu médico diga que pode fazê-lo. Essa dor pode ser um sinal de doença cardíaca.

Acidente vascular cerebral (derrame)

Pesquisa recente sobre um tipo de TRH (contendo estrogênio conjugado e o progestagênio AMP) mostrou um discreto aumento no risco de apresentar um derrame.

Observando mulheres na faixa dos 50 anos que não estão recebendo TRH – em média, durante um período de 5 anos, espera-se que 3 em 1000 apresentarão derrame. Para mulheres na faixa dos 50 anos que estão recebendo TRH, os dados serão de 4 em 1000.

Observando mulheres na faixa dos 60 anos que não estão recebendo TRH – em média, durante um período de 5 anos, espera-se que 11 em 1000 apresentarão derrame. Para

mulheres na faixa dos 60 anos que estão recebendo TRH, os dados serão de 15 em 1000.

Não se sabe se outros tipos de TRH aumentam o risco da mesma maneira.

Se você tiver:

- dores de cabeça do tipo enxaqueca não habituais, com ou sem alteração da visão, Procure o seu médico assim que possível, e não use mais TRH até que seu médico diga que pode fazê-lo. Essas dores de cabeça podem ser um sinal de advertência precoce de um derrame.

Coágulos de sangue

A TRH com estrogênio ou combinada de estrogênio e progestagênio pode aumentar o risco de coágulos de sangue nas veias (também chamada de trombose venosa profunda), especialmente durante o primeiro ano de tratamento. Não se sabe se RISELLE aumenta o risco da mesma forma.

Esses coágulos nem sempre são graves, mas se um deles se deslocar até os pulmões, poderá causar dor no peito, dificuldade para respirar, colapso ou, ainda, óbito. Essa condição é chamada embolia pulmonar.

A trombose venosa profunda e a embolia pulmonar são exemplos de uma condição chamada de tromboembolismo venoso.

Você estará mais propensa a apresentar um coágulo:

- se for gravemente obesa,
- se já teve um coágulo anteriormente,
- se alguém próximo, de sua família, teve coágulos,
- se você teve um ou mais abortos,
- se tem algum problema de coagulação que necessite de tratamento medicamentoso como a varfarina,
- se você está de repouso por algum tempo por causa de uma grande cirurgia, trauma ou doença,
- se você tem uma rara condição chamada de lúpus eritematoso sistêmico.

Se alguma dessas condições se aplicar ao seu caso, informe ao seu médico para verificar se pode receber TRH.

Observando mulheres na faixa dos 50 anos que não estão recebendo TRH – em média, durante um período de 5 anos, espera-se que 3 em 1000 apresentarão coágulo. Para mulheres na faixa dos 50 anos que estão recebendo TRH, os dados serão de 7 em 1000.

Observando mulheres na faixa dos 60 anos que não estão recebendo TRH – em média, durante um período de 5 anos, espera-se que 8 em 1000 apresentarão coágulo. Para mulheres na faixa dos 60 anos que estão recebendo TRH, os dados serão de 17 em 1000.

Se você tiver:

- inchaço doloroso na perna,
- dor súbita no peito,
- dificuldade para respirar,

Procure o seu médico assim que possível, e não use mais TRH até que seu médico diga que pode fazê-lo. Esses podem ser sinais de um coágulo.

Se você for se submeter a uma cirurgia, assegure-se que seu médico saiba disso. Você poderá precisar interromper a TRH por cerca de 4 a 6 semanas antes da cirurgia, para

reduzir o risco de coágulo. Seu médico informará quando você puder iniciar o TRH novamente.

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

Informação Técnica

Características

Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC: G03C A03.

O princípio ativo de RISELLE, 17 β -estradiol sintético, é química e biologicamente idêntico ao estradiol endógeno humano. Ele substitui a perda de produção de estrogênio nas mulheres na menopausa e alivia seus sintomas. Os estrogênios previnem a perda óssea após a menopausa ou ooforectomia.

Informações de estudos clínicos

- Alívio dos sintomas de deficiência de estrogênio
O alívio dos sintomas da menopausa foi conseguido durante a primeira semana de tratamento.
- Prevenção da osteoporose
A deficiência de estrogênio na menopausa está associada a um aumento da remodelação óssea e diminuição da massa óssea. O efeito dos estrogênios na densidade mineral óssea é dose-dependente. A proteção parece ser efetiva pelo tempo em que dura o tratamento. Após a descontinuação da terapia de reposição hormonal (TRH), a perda de massa óssea ocorre com um índice semelhante àquele de mulheres não tratadas.
Evidências do *Women's Health Initiative Study* e de estudos de meta-análise mostram que o uso de tratamento estrogênico, isolado ou combinado com um progestagênio - administrado predominantemente a mulheres saudáveis - reduz o risco de fraturas do quadril, vértebras e outras fraturas osteoporóticas. A TRH pode, também, prevenir fraturas em mulheres com baixa densidade óssea e/ou osteoporose estabelecida, mas a evidência disso é limitada.
Estudos relataram aumentos significantes na densidade mineral óssea da coluna vertebral e quadril após tratamento com implantes de estradiol (25 - 100 mg a cada 6 meses) por 1 a 15,5 anos.

Propriedades farmacocinéticas

Após a inserção de um implante no tecido adiposo subcutâneo, o nível de estradiol no plasma atinge o máximo de aproximadamente 400 pmol/L em poucos dias e mostra um declínio lento e gradual para aproximadamente 150 pmol/L aos 6 meses. Assim como ocorre com outros estrogênios e progestagênios, há grandes diferenças interindividuais nos níveis hormonais, porém, a variação intraindividual parece ser pequena.

Após a implantação repetida, os níveis de estradiol atingem valores mais altos do que após o início da primeira implantação, mas permanecem dentro do intervalo encontrado no período folicular em mulheres na pré-menopausa. Com dois implantes ao mesmo tempo e/ou com um intervalo de implante menor que 6 meses, podem ocorrer, ocasionalmente, níveis de estradiol mais altos. A administração subcutânea de estradiol evita a passagem pelo trato gastrointestinal onde, se administrado por via oral, é convertido em estrona. Além disso, evita o efeito de primeira passagem pelo fígado. Portanto, mais estradiol não conjugado torna-se disponível e uma relação mais fisiológica entre os níveis de estradiol e estrona é atingida em comparação com o tratamento com estradiol por via oral.

Indicações

Tratamento sintomas de deficiência estrogênica associados à menopausa; Prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa que apresentam alto risco de fraturas e que não toleram alternativas terapêuticas, ou em situações em que exista contraindicação aos outros medicamentos aprovados para a prevenção da osteoporose.

Contra-indicações

- câncer de mama conhecido ou suspeito, atual ou prévio ,
- caso confirmado ou suspeito de tumores malignos dependentes de estrogênio (ex. câncer de endométrio),
- sangramento vaginal não diagnosticado,
- tromboembolismo venoso atual ou prévio (trombose venosa profunda, embolia pulmonar),
- doença tromboembólica arterial ativa ou recente (ex. angina, infarto do miocárdio),
- hiperplasia endometrial não tratada,
- doença hepática aguda, ou história de doença hepática enquanto os testes de função hepática não retornarem aos níveis normais,
- Conhecida hipersensibilidade ao estradiol,
- porfiria.

Precauções e Advertências

Para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a TRH deve ser iniciada somente para os sintomas que afetam adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos anualmente e a TRH deve ser mantida enquanto os benefícios excederem os riscos.

Exame médico/ acompanhamento

Antes de iniciar ou reiniciar a TRH, deve ser realizada uma anamnese completa da paciente, incluindo antecedentes familiares. O exame físico (incluindo pélvico e mamas) deve ser guiado pela anamnese e pelas contra-indicações e advertências para uso.

Durante o tratamento são recomendadas avaliações clínicas periódicas (*check-ups*) em frequência e natureza adaptadas para cada mulher. As mulheres devem ser advertidas que as alterações em suas mamas devem ser relatadas ao seu médico ou enfermeira (ver “Câncer de mama” abaixo). Investigações, incluindo mamografia, devem ser realizadas de acordo com as práticas de verificação atualmente aceitas, modificadas para as necessidades clínicas individuais.

Condições que necessitam de monitoramento

Caso quaisquer das condições abaixo tenham ocorrido anteriormente, estejam presentes e/ou tenham sido agravadas durante a gravidez ou tratamento prévio com hormônios, a paciente deve ser cuidadosamente monitorada. Deve-se levar em consideração que essas condições podem ocorrer ou se agravar durante o tratamento com estradiol, em particular: leiomioma (fibroma uterino) ou endometriose; história de, ou fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (ver abaixo); fatores de risco para tumores dependentes de estrogênio, ex., 1º grau de hereditariedade para câncer de mama; hipertensão; distúrbios hepáticos (ex., adenoma hepático); *diabetes mellitus* com ou sem envolvimento vascular; colelitíase; enxaqueca ou cefaleia (grave); lúpus eritematoso sistêmico; história de hiperplasia endometrial (ver abaixo); epilepsia; asma; otosclerose.

Razões para interrupção imediata do tratamento

O tratamento deve ser descontinuado no caso de descoberta de alguma contra-indicação e nas seguintes condições:

- icterícia ou deterioração da função hepática;
- aumento significativo da pressão arterial;

- crise de cefaleia tipo enxaqueca pela primeira vez;
- gravidez.

Hiperplasia endometrial

- O risco de carcinoma e hiperplasia endometrial aumenta quando são administrados estrogênios isolados por longos períodos (ver “Reações adversas”). A adição de um progestagênio por pelos menos 12 dias por ciclo em mulheres não-histerectomizadas reduz grandemente esse risco.
- Durante os primeiros meses de tratamento, pode ocorrer sangramento de privação e/ou *spotting*. Caso ocorram após certo período, ou permaneçam após a descontinuação do tratamento, a razão deve ser investigada, o que pode incluir biópsia do endométrio para excluir malignidade endometrial.
- Estimulação estrogênica sem oposição pode levar a transformações pré-malignas ou malignas em focos residuais de endometriose. Assim, deve-se considerar a adição de progestagênios ao tratamento de reposição estrogênica em mulheres que foram submetidas à histerectomia em decorrência de endometriose, especialmente se elas, sabidamente, tiverem endometriose residual.

Câncer de mama

- Um estudo randomizado, controlado com placebo, o estudo *Women’s Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o estudo *Million Women (MWS)*, relataram um aumento do risco de câncer de mama em mulheres usando, por vários anos, estrogênios, combinações estrogênio-progestagênio ou tibolona para TRH (ver “Reações adversas”). Para toda TRH, um aumento no risco torna-se aparente dentro de poucos anos de uso e aumenta com a duração da administração, mas retorna aos valores basais dentro de poucos anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento.
- No estudo *MWS*, o risco relativo de câncer de mama com estrogênios equinos conjugados (EEC) ou estradiol (E2) foi maior quando um progestagênio foi adicionado, tanto sequencialmente quanto continuamente, sem considerar o tipo de progestagênio. Não houve evidências de diferença no risco entre as diferentes vias de administração.
- No estudo *WHI*, o uso contínuo do produto combinado contendo estrogênio equino conjugado e acetato de medroxiprogesterona foi associado com cânceres de mama ligeiramente maiores em tamanho e que apresentaram metástase nos nódulos linfáticos locais com maior frequência em comparação com o placebo.
- A TRH, especialmente o tratamento combinado de estrogênio-progestagênio, aumenta a densidade das imagens mamográficas, o que pode afetar adversamente a detecção radiológica do câncer de mama.

Tromboembolismo venoso

- A TRH com estrogênio ou estrogênio-progestagênio está associado com aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), ex. trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP). Um estudo controlado, randomizado, e estudos epidemiológicos encontraram um aumento de risco de 2 a 3 vezes em usuárias, se comparado com as não-usuárias. Para as não-usuárias, estima-se que o número de casos de TEV que ocorrerão em um período de cinco anos será de aproximadamente 3 em 1000 mulheres com idade entre 50 a 59 anos e de 8 em 1000 mulheres com idade entre 60 a 69 anos. Estima-se que, em mulheres

saudáveis que utilizaram a TRH durante 5 anos, o número de casos adicionais de TEV que ocorrerão durante um período de 5 anos será entre 2 e 6 (melhor estimativa = 4) em 1000 mulheres com idade entre 50 a 59 anos e entre 5 e 15 (melhor estimativa = 9) em 1000 mulheres com idade entre 60 a 69 anos. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano da TRH do que mais tarde.

- Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem história pessoal ou familiar, obesidade grave (índice de massa corpórea > 30 kg/m²) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Não existe consenso sobre o papel das veias varicosas no TEV.
- Pacientes com história de TEV ou estados trombofílicos conhecidos apresentam aumento de risco para TEV. A TRH pode ser aditiva para este risco. História pessoal ou familiar de tromboembolismo ou aborto espontâneo recorrente deve ser investigada a fim de excluir uma predisposição trombofílica. Até que uma avaliação minuciosa dos fatores trombofílicos seja realizada, ou que o tratamento com anticoagulante seja iniciado, o uso da TRH nessas pacientes deve ser visto como contraindicado. Mulheres que já estão em tratamento com anticoagulante requerem consideração cuidadosa da relação risco-benefício do uso da TRH.
- O risco de TEV pode ser temporariamente aumentado no caso de imobilização prolongada, grande trauma ou grande cirurgia. Como em todos os pacientes em fase pós-operatória, deve ser dada atenção às medidas profiláticas para prevenir o TEV pós-cirúrgico. Quando é provável que uma imobilização prolongada ocorra após uma cirurgia eletiva, particularmente cirurgia abdominal ou ortopédica dos membros inferiores, deve-se considerar a interrupção temporária da TRH, se possível. O tratamento deve ser reiniciado apenas quando a mulher não estiver mais imobilizada.
- Caso ocorra o desenvolvimento de TEV após o início do tratamento, o medicamento deve ser descontinuado e/ou instituído tratamento adequado com anticoagulantes. As pacientes devem ser aconselhadas a contatar o seu médico imediatamente caso percebam sintomas tromboembólicos potenciais (ex. edema doloroso de uma perna, dor torácica repentina, dispneia).

Doença arterial coronariana (DAC)

Estudos controlados, randomizados, não forneceram evidências de benefícios cardiovasculares com o uso contínuo de acetato de medroxiprogesterona (AMP) combinado a estrogênios conjugados. Dois grandes estudos clínicos (*WHI* e *HERS*, isto é, Estudo sobre o Coração e a Reposição Estrogênio/progestagênio) demonstraram um possível aumento no risco de morbidade cardiovascular no primeiro ano de uso e nenhum benefício global. Para os demais produtos de TRH, existem apenas dados limitados de estudos controlados randomizados investigando os efeitos na morbi e mortalidade cardiovascular. Portanto, é incerto se esses achados também se estendem aos demais produtos de TRH.

Acidente vascular cerebral

Um grande estudo clínico randomizado (estudo *WHI*) encontrou, como resultado secundário, um aumento de risco de AVC isquêmico em mulheres saudáveis durante o tratamento contínuo combinado de estrogênios conjugados com AMP. Para mulheres que não estão usando TRH, estima-se que o número de casos de AVC que ocorrerão num período de 5 anos é de aproximadamente 3 em 1000 mulheres com idade entre 50 a 59 anos e 11 em 1000 mulheres com idade entre 60 a 69 anos. Estima-se que, para mulheres que usam estrogênios conjugados e AMP durante 5 anos, o número de casos adicionais estará entre 0 e 3 (melhor estimativa = 1) em 1000 mulheres com idade entre 50-59 anos e entre 1 e 9 (melhor estimativa = 4) em 1000 mulheres com idade entre 60-

69 anos. É desconhecido se o aumento de risco é estendido aos demais produtos de TRH.

Câncer de ovário

O uso prolongado (no mínimo 5 a 10 anos) de medicamentos para TRH contendo apenas estrogênio em mulheres histerectomizadas foi associado com um aumento do risco de câncer de ovário em alguns estudos epidemiológicos. É incerto se o uso prolongado de TRH combinada confere às pacientes um risco diferente daquele dos medicamentos contendo apenas estrogênio.

Outras condições

- Os estrogênios podem causar retenção hídrica; portanto, pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas. Aquelas com insuficiência renal terminal devem ser cuidadosamente observadas, uma vez que se espera que o nível de princípio ativo circulante aumente com o uso de RISELLE.
- Mulheres com hipertrigliceridemia pré-existente devem ser acompanhadas de perto durante a reposição de estrogênios ou TRH, uma vez que raros casos de grande aumento dos triglicérides plasmáticos, levando à pancreatite, foram relatados durante o tratamento com estrogênios nessas condições.
- Os estrogênios aumentam a globulina transportadora de hormônio tireoideano (*TBG*), levando ao aumento do hormônio tireoideano total circulante, conforme medido pelo iodo ligado à proteína (*PBI*), níveis de T_4 (por coluna ou por radioimunoensaio) ou níveis de T_3 (por radioimunoensaio). A captação de T_3 por resina diminui, refletindo a elevação da *TBG*. Os níveis de T_3 e T_4 livres permanecem inalterados. Outras proteínas transportadoras podem estar elevadas no soro, por ex., a globulina transportadora de corticoide (*CBG*), a globulina transportadora de hormônios sexuais (*SHBG*), levando ao aumento dos corticosteroides e esteroides sexuais circulantes, respectivamente. As concentrações livres ou biológicas de hormônio ativo permanecem inalteradas. Outras proteínas plasmáticas podem se elevar (substrato angiotensinogênio/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).
- Não existe evidência conclusiva para a melhora da função cognitiva. Existem algumas evidências do estudo *WHI* de aumento do risco de provável demência em mulheres que iniciaram o tratamento contínuo combinado de estrogênios conjugados e MPA após os 65 anos de idade. É desconhecido se esses achados se aplicam a mulheres pós-menopausadas mais jovens ou a outros produtos de TRH.

Gravidez e lactação

O uso de RISELLE é contraindicado durante a gravidez. Caso ocorra gravidez durante o uso, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos disponíveis até o momento, relativos à exposição fetal inadvertida a estrogênios, não indicam efeitos teratogênico ou fetotóxico. RISELLE é contraindicado durante a lactação.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

RISELLE não é conhecido por apresentar qualquer efeito sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas.

Interações medicamentosas

O metabolismo dos estrogênios pode aumentar com o uso concomitante de substâncias que, sabidamente, induzem enzimas metabolizadoras de fármacos, especificamente as do citocromo

P450, tais como anticonvulsivantes (por ex., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (por ex., rifampicina, ritabutina, nevirapina, efavirenz). O ritonavir e nelfinavir, embora sabidamente fortes inibidores, apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteroides. Preparações à base de fitoterápicos contendo erva de São João (*St John's wort* ou *Hypericum Perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogênios.

Considerando que os implantes de estradiol são administrados por via parenteral, é evitado o efeito de primeira passagem pelo fígado e, assim, o estradiol poderia ser menos afetado por indutores enzimáticos do que hormônios administrados por via oral. Clinicamente, um aumento do metabolismo de estrogênios e progestagênios pode levar à diminuição do efeito e alterações no padrão de sangramento uterino.

Reações adversas

Recentemente, não foram conduzidos estudos clínicos com implantes de estradiol que permitissem uma estimativa confiável da porcentagem esperada de pacientes que experimentaríamos reações adversas. Dados da literatura e do monitoramento da comercialização do medicamento mostram uma prevalência menor que 1%. As seguintes reações adversas podem estar associadas ao tratamento com estrogênio-progestagênios:

Mamas:	tensão, dor, edema e secreção.
Geral:	retenção de líquido e ganho de peso.
Pele:	eritema ocasional, cloasma, erupção, púrpura vascular.
Sistema nervoso central:	cefaleia, enxaqueca, fadiga, nervosismo e alterações do humor, provável demência (ver "Precauções e Advertências").
Sistema gastrintestinal e fígado:	náusea, flatulência, colelitíase, icterícia colestática, alterações nos níveis séricos de enzimas hepáticas.
Área urogenital:	agravamento da endometriose.
Sistema cardiovascular:	tromboembolismo venoso, isto é, trombose venosa profunda pélvica ou nas pernas e embolia pulmonar, foram mais frequentes entre as usuárias de TRH do que entre as não-usuárias. Para maiores informações ver "Contra-indicações" e "Precauções e Advertências". Infarto do miocárdio e AVC.
Olhos:	desconforto no uso de lentes de contato.
Tumores:	tumores benignos e malignos dependentes de estrogênio, por ex., câncer de mama e de endométrio (ver abaixo).

Pode ocorrer, ocasionalmente, um hematoma subdérmico no local do implante.

Câncer de mama

De acordo com as evidências de um grande número de estudos epidemiológicos e de um estudo randomizado controlado com placebo, *WHI*, o risco global de câncer de mama aumenta com o aumento da duração do uso da TRH em usuárias atuais ou recentes.

Para a TRH com estrogênio isolado, as estimativas do risco relativo (RR) de uma reanálise dos dados originais de 51 estudos epidemiológicos (onde > 80% da TRH utilizada foi estrogênio isolado) e do estudo epidemiológico *MWS* (*Million Women Study*)

são similares a 1,35 (intervalo de confiança de 95%: 1,21 – 1,49) e 1,30 (intervalo de confiança de 95%: 1,21 – 1,40), respectivamente.

Para a TRH combinada estrogênio-progestagênio, diversos estudos epidemiológicos relataram, para esse grupo, um risco global mais elevado de câncer de mama em comparação com o estrogênio isolado.

O estudo *MWS* relatou que, comparado a não-usuárias, o uso de vários tipos de TRH combinada estrogênio-progestagênio estava associado ao maior risco de câncer de mama (RR = 2,00; intervalo de confiança de 95% de 1,88 - 2,12) do que com o uso de estrogênio isolado (RR = 1,30; intervalo de confiança de 95% de 1,21 – 1,40) ou tibolona (RR = 1,45; intervalo de confiança de 95% de 1,25 – 1,68).

O estudo *WHI* relatou um risco estimado de 1,24 (intervalo de confiança de 95%: 1,01 – 1,54) após 5,6 anos de uso de TRH combinada de estrogênio-progestagênio (EEC + AMP) em todas as usuárias, em comparação ao placebo.

Os riscos absolutos calculados a partir dos estudos *MWS* e *WHI* são apresentados a seguir.

O estudo *MWS* estimou, a partir da incidência média conhecida de casos de câncer de mama em países desenvolvidos, que:

- para mulheres que não estão utilizando TRH, em aproximadamente 32 de cada 1000 é esperado o diagnóstico de câncer de mama entre 50 e 64 anos de idade.
- Para 1000 usuárias de TRH habituais ou recentes, o número de casos *adicionais* durante o período correspondente será:
 - para usuárias de tratamento de reposição com estrogênio isolado: entre 0 e 3 (melhor estimativa = 1,5) para 5 anos de uso e entre 3 e 7 (melhor estimativa = 5) para 10 anos de uso.
 - Para usuárias de TRH combinada de estrogênio-progestagênio: entre 5 e 7 (melhor estimativa = 6) para 5 anos de uso e entre 18 e 20 (melhor estimativa = 19) para 10 anos de uso.

O estudo *WHI* estimou que após 5,6 anos de acompanhamento de mulheres entre 50 e 79 anos de idade, um *adicional* de 8 casos de câncer de mama invasivo por 10.000 mulheres/ano seria devido à TRH combinada de estrogênio-progestagênio (EEC + AMP).

De acordo com os cálculos dos dados do estudo, estima-se que:

- para 1000 mulheres do grupo do placebo:
 - aproximadamente 16 casos de câncer de mama invasivo seriam diagnosticados em 5 anos.
- Para 1000 mulheres que utilizaram TRH combinada de estrogênio-progestagênio (EEC + AMP), o número de casos *adicionais* seria:
 - entre 0 e 9 (melhor estimativa = 4) para 5 anos de uso.

O número de casos adicionais de câncer de mama em mulheres que utilizam TRH é similar para todas as mulheres que iniciaram a TRH, independentemente da idade de início do uso (entre 45 a 65 anos de idade) (ver “Precauções e Advertências”).

Câncer endometrial

Em mulheres com o útero intacto, o risco de hiperplasia e câncer endometrial aumenta com a duração do uso de estrogênios isolados. De acordo com dados de estudos epidemiológicos, a melhor estimativa do risco é que para mulheres que não utilizam TRH, espera-se que cerca de 5 em cada 1000 tenham diagnóstico de câncer do endométrio entre as idades de 50 e 65. Dependendo da duração do tratamento e da dose de

estrogênio, o aumento relatado no risco de câncer do endométrio dentre usuárias de estrogênios isolados é de 2 a 12 vezes maior quando comparado a não-usuárias. A adição de um progestagênio ao tratamento de estrogênio isolado diminui extremamente esse risco.

Posologia

Deve-se utilizar a menor dose eficaz tanto para o início quanto para a continuação do tratamento de sintomas da menopausa.

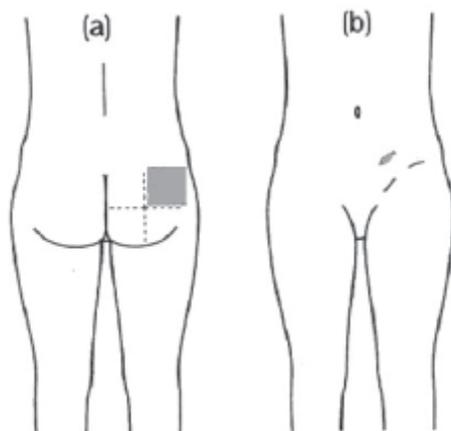
Devido à absorção gradual do estradiol, o endométrio das mulheres na pós-menopausa ou ooforectomizadas é suscetível à hipertrofia progressiva. Dessa forma, é essencial a associação de um progestagênio, por 12 a 14 dias a cada mês, para prevenir a hiperplasia do endométrio em mulheres com útero intacto. Dados da literatura sugerem que a associação de progestagênios com implantes de estradiol previne a hiperplasia do endométrio. Só se recomenda o uso de progestagênios aprovados para adição ao tratamento com estrogênio. A menos que haja um diagnóstico prévio de endometriose, não se recomenda a adição de um progestagênio no caso de mulheres histerectomizadas.

Recomenda-se a administração cíclica de um progestagênio oral até que cesse o sangramento de privação em pacientes com útero intacto que não necessitem ou não desejarem colocar outro implante, para prevenir a possibilidade de manutenção do estímulo do endométrio. Dependendo da duração e da posologia utilizada no tratamento, o sangramento de privação poderá ocorrer até 1-2 anos após a utilização do último implante.

Tratamento dos sintomas de deficiência estrogênica: Geralmente, 1 implante. Um implante adicional pode ser aplicado quando houver recorrência dos sintomas. Em geral, isso ocorrerá em 6 meses, com uma variação de 4 a 8 meses. Algumas pacientes podem necessitar de doses maiores de estradiol, podendo ser usados dois implantes simultaneamente.

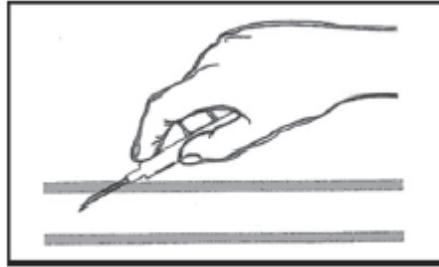
Prevenção da osteoporose: Geralmente, 1 implante a cada 6 meses.

RISELLE deve ser inserido subcutaneamente, após anestesia local, utilizando o aplicador descartável (trocarte) em área de pouco movimento como no quadrante externo superior das nádegas (a) ou na parede abdominal inferior (b).

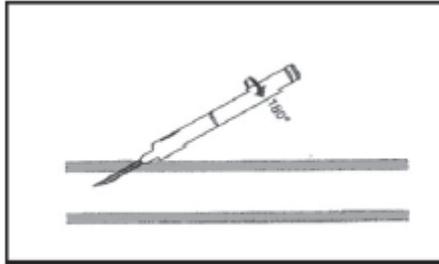


Como inserir o implante subcutaneamente:

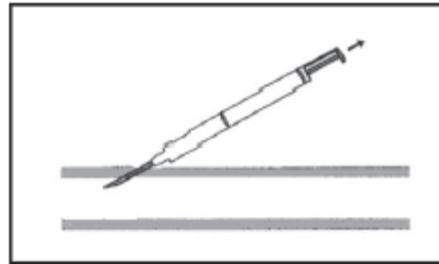
1. Limpar a área de inserção com solução antisséptica e anestésiar a área de implantação.
2. Introduzir a agulha do trocarte sob a pele com o bisel voltado para cima, com o êmbolo totalmente pressionado.



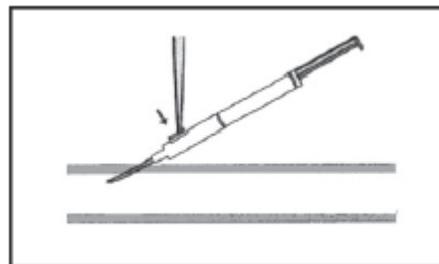
3. Girar o trocarte em 180°.



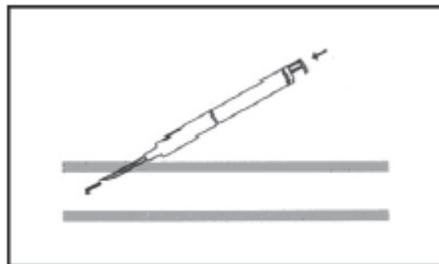
4. Puxar o êmbolo para trás até travar.



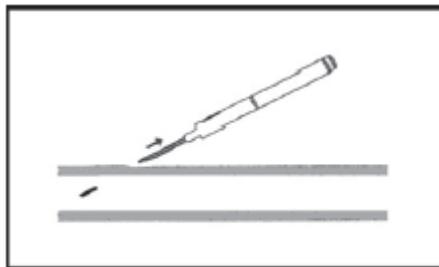
5. Colocar o implante no trocarte, com auxílio da pinça.



6. Empurrar o êmbolo para expelir o implante.



7. Remover o trocarte e cobrir a área de inserção com curativo adesivo.



O implante consiste somente em estradiol sem qualquer excipiente em sua formulação; é biodegradável e não necessita de procedimento de remoção. Raramente, quando o procedimento de remoção se torna necessário, o implante pode ser localizado por palpação ou, se necessário, pela Ressonância Magnética Nuclear. Essa técnica pode identificar o implante por seu tamanho e estrutura e ele pode ser localizado com exatidão pela inserção de um fio localizador cuja ponta termina no implante. Uma vez localizado, o implante pode ser removido após pequena incisão precedida de anestesia local.

Superdosagem

Geralmente, estrogênios são bem tolerados, mesmo em doses maciças. Os possíveis sintomas de uma superdose incluem os citados em reações adversas. O tratamento é sintomático.

Pacientes idosas

Recomenda-se cautela no uso de RISELLE em pacientes com idade \geq 60 anos (ver “Contra-indicações” e “Advertências e Precauções”).

MS 1.0171.0085

Farm. Resp.: José Luis Moretti Farah – CRF-SP nº 16.509

RA 2135 OS S3 (ref. 3.0)

RA 2135 OS P2 (ref. 3.0)

riselle30/jul/09

Fabricado por: Organon (Ireland) Ltd., Swords, Co. Dublin, Irlanda

Importado e embalado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua João Alfredo, 353 – São Paulo – SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 – Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Logo da Central de Relacionamento com o Cliente Schering-Plough

0800-7042590

centralderelacionamento@spcorp.com

Logo Material Reciclável

® = Marca registrada.

O número do lote, a data de fabricação e o prazo de validade encontram-se na embalagem externa deste produto.