

**SANDRENA® GEL**  
(estradiol)

Organon Farmacêutica Ltda.

Gel

0,1 PCC

---

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

SANDRENA® GEL  
estradiol

**APRESENTAÇÕES**

Gel de  
- 0,5 mg em embalagem com 28 sachês de dose única.  
- 1,0 mg em embalagem com 28 sachês de dose única.

**USO PERCUTÂNEO****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

SANDRENA® 0,5 mg:  
Cada sachê com 0,5 g contém 0,5 mg de estradiol.  
Excipientes: carbômer, trolamina, propilenoglicol, álcool etílico e água.

SANDRENA® 1,0 mg:  
Cada sachê com 1,0 g contém 1,0 mg de estradiol.  
Excipientes: carbômer, trolamina, propilenoglicol, álcool etílico e água.

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

Terapia de reposição hormonal para sintomas de deficiência estrogênica em mulheres na pós-menopausa.  
Prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa que apresentam risco elevado de fraturas e para as quais outros medicamentos utilizados na prevenção da osteoporose não são apropriados ou são contraindicados.  
A experiência da terapia de reposição hormonal em mulheres com mais de 65 anos de idade está pouco documentada.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****Alívio dos sintomas resultantes da deficiência de estrogênio**

Os sintomas da menopausa foram reduzidos nas primeiras semanas de tratamento.

**Prevenção da osteoporose**

A deficiência de estrogênio na menopausa aumenta a desintegração óssea e diminui a massa óssea. O efeito do estrogênio sobre a densidade mineral óssea (DMO) depende da dose. A proteção parece ser eficiente conforme o tratamento é continuado. Após a interrupção da terapia de reposição hormonal, a massa óssea diminui como na mulher sem terapia de reposição hormonal.  
O estudo WHI (Women's Health Initiative) e estudos de meta-análise mostraram que em mulheres saudáveis, a terapia de reposição hormonal (tanto com estrogênio isolado quanto com tratamento combinado) reduz a incidência de fraturas pélvicas, vertebrais lombares e outras fraturas osteoporóticas. A terapia de reposição hormonal pode também prevenir fraturas ósseas em mulheres com densidade mineral óssea baixa ou osteoporose, embora haja poucas evidências sobre esse efeito.

**Referências bibliográficas:**

- Hirvonen E et al. Transdermal oestradiol gel in the treatment of the climacterium: a comparison with oral therapy. Br J of Obstet Gynaecol 1997;104:19-25.  
- Hirvonen E et al. Effects of transdermal oestrogen therapy in postmenopausal women: a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch. Br J of Obstet Gynaecol 1997; 104: 16-31.  
- Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-33.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: estrogênios naturais semissintéticos, código ATC: G03CA03.  
O valerato de estradiol é um 17 $\beta$ -estradiol sintético, que é quimicamente e biologicamente idêntico ao estradiol natural.  
É usado para repor a produção reduzida de estrogênio na mulher na pós-menopausa e aliviar os sintomas da menopausa. Os estrogênios previnem a osteoporose na pós-menopausa e após anexectomia.

**Propriedades farmacocinéticas**

SANDRENA® é um gel de estradiol de base alcoólica. Quando aplicado na pele, o álcool evapora rapidamente e o estradiol é absorvido através da pele passando para a circulação. As flutuações nas concentrações plasmáticas de estrogênio são menos pronunciadas após o tratamento estrogênico percutâneo porque o estrogênio é armazenado na pele, de onde é gradualmente liberado para a circulação. Além disso, a administração percutânea de estradiol evita o metabolismo de primeira passagem pelo fígado.  
Após a administração percutânea de SANDRENA® nas doses de 0,5; 1,0 e 1,5 mg de estradiol, as concentrações de estrogênio no plasma foram as seguintes:

| Dose de SANDRENA® | C <sub>max</sub> (pmol/L) | C <sub>média</sub> (pmol/L) | C <sub>min</sub> (pmol/L) |
|-------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 0,5 mg            | 143                       | 75                          | 92                        |
| 1,0 mg            | 247                       | 124                         | 101                       |
| 1,5 mg            | 582                       | 210                         | 152                       |

Durante o tratamento com SANDRENA®, a razão estradiol/estrone permanece no nível de 0,4-0,7, enquanto que, durante o tratamento por

via oral, essa razão geralmente é reduzida para menos que 0,2. A biodisponibilidade de SANDRENA® no estado de equilíbrio é de 82%, comparada com a dose oral equivalente de valerato de estradiol. Por outro lado, o metabolismo e a excreção do estradiol percutâneo são similares aos apresentados pelos estrogênios naturais.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

O estradiol é um hormônio sexual natural feminino bem definido clinicamente. Testes de irritação da pele em coelhos e cobaias demonstraram que SANDRENA®, muito raramente, causa irritação branda, que pode ser reduzida alterando-se diariamente o local de aplicação. Em estudos clínicos, a irritação da pele foi um evento muito raro.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

##### **Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres com:**

- Hipersensibilidade conhecida ao ingrediente ativo ou quaisquer dos excipientes do gel
- Suspeita ou caso diagnosticado de câncer de mama; história de câncer de mama
- Suspeita ou caso diagnosticado de tumores malignos dependentes de estrogênio (ex., câncer de endométrio)
- Sangramento genital de causa desconhecida
- Hiperplasia endometrial não tratada
- Doença tromboembólica ativa ou recente (ex., angina pectoris, infarto do miocárdio)
- História de tromboembolia venosa idiopática ou conhecida (trombose venosa profunda, embolia pulmonar)
- Doença hepática aguda ou história de doença hepática, enquanto os testes de função hepática não retornarem ao normal
- Porfiria

##### **Este medicamento é contraindicado para uso por grávidas.**

SANDRENA® não deve ser usado durante a gravidez. Se a mulher engravidar durante o tratamento, o uso do medicamento deve ser interrompido imediatamente. Resultados da maioria dos estudos epidemiológicos não indicaram que o uso inadvertido de estrogênios durante a gravidez apresenta efeitos teratogênicos ou embriotóxicos.

##### **Este medicamento é contraindicado para uso durante a lactação.**

SANDRENA® não deve ser usado durante a lactação.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

A terapia de reposição hormonal deve ser utilizada apenas para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa que reduzem a qualidade de vida. A relação risco/benefício de ambas as indicações deve ser cuidadosamente avaliada pelo menos anualmente e a terapia de reposição hormonal deve ser continuada apenas enquanto os benefícios superarem os riscos.

##### **Exames médicos e de acompanhamento**

Antes de iniciar ou reiniciar a terapia de reposição hormonal, deve ser obtido um histórico pessoal e familiar completo. Deve ser feito também um exame médico cuidadoso (incluindo mamas e órgãos genitais internos). Devem ser consideradas as contraindicações, precauções e advertências para o uso.

Durante o tratamento, as pacientes devem ser submetidas a exames médicos regulares, em frequência e natureza adaptadas às necessidades clínicas requeridas por cada paciente.

A paciente deve ser orientada sobre o tipo de alterações das mamas que devem ser relatadas ao médico ou enfermeira (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Câncer de mama"). Os exames, incluindo mamografia, serão realizados de acordo com o programa de triagem vigente ou conforme a necessidade clínica de cada paciente.

##### **Condições que requerem monitoração**

A condição da paciente durante o tratamento deve ser monitorada particularmente com cuidado se ela tem ou teve alguma das seguintes condições, ou se a doença tiver piorado durante o tratamento atual ou terapia de reposição hormonal anterior. Em casos raros, essas condições, em particular, podem ocorrer novamente ou piorar durante o tratamento com SANDRENA®:

- Leiomioma (neoplasia do músculo uterino) ou endometriose
- Fator de risco para tumores dependentes de estrogênio, tal como câncer de mama em parente próxima
- História de doença tromboembólica ou existência de seus fatores de risco (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Tromboembolia venosa")
- Hipertensão
- Insuficiência hepática (tal como adenoma hepático)
- Colelitíase
- *Diabetes mellitus*, com ou sem alterações vasculares
- Enxaqueca ou cefaleia (grave)
- Lúpus eritematoso sistêmico
- História de hiperplasia endometrial (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hiperplasia endometrial")
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerose

##### **Razões para interrupção imediata do tratamento**

O tratamento deve ser descontinuado se ocorrer qualquer contraindicação na paciente, bem como nas seguintes condições:

- icterícia ou insuficiência hepática
- aumento significativo da pressão arterial
- novo episódio de cefaleia do tipo enxaqueca
- gravidez

##### **Hiperplasia endometrial**

O risco de hiperplasia e câncer endometrial aumenta se a paciente for tratada apenas com estrogênio por longos períodos e pode ser significativamente reduzido pela suplementação do tratamento com progestagênio por, pelo menos, 12 dias nas mulheres com útero intacto (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS").

Durante os primeiros meses de tratamento podem ocorrer sangramentos inesperados e spotting. A causa do sangramento deve ser investigada se o sangramento ou spotting ocorrer algum tempo depois do início do tratamento, ou se continuar após sua interrupção. Se necessário, deve ser feita biópsia do endométrio para excluir malignidade.

O tratamento estrogênico não suplementado com progestagênio pode causar alterações pré-malignas ou malignas nos endometriomas. Por isso, a suplementação do tratamento estrogênico com progestagênio deve ser considerada em pacientes submetidas à histerectomia devido à endometriose, particularmente se a paciente apresenta endometriomas.

### **Câncer de mama**

Um estudo randomizado e controlado, o Women's Health Initiative (WHI), e estudos epidemiológicos, tais como o Million Women Study (MWS) indicaram que mulheres recebendo terapia de reposição hormonal durante vários anos apresentam aumento do risco de câncer de mama (ver item "9. REAÇÕES ADVERSAS").

Em todos os tratamentos de reposição hormonal ocorre aumento do risco dentro de poucos anos após o início do tratamento e o risco aumenta com a continuação do mesmo, mas retorna ao nível de referência dentro de 5 anos após a sua descontinuação.

No estudo MWS, o risco relativo de câncer de mama aumentou quando a terapia de reposição hormonal com estrogênio equino conjugado (EEC) ou estradiol (E2) foi suplementada com progestagênio cíclico ou contínuo (independentemente do tipo). Não foram observadas diferenças entre os métodos de administração.

O estudo WHI foi realizado com tratamento combinado contínuo com estrogênio equino conjugado e acetato de medroxiprogesterona (EEC + AMP). Em comparação ao tratamento com placebo, os tumores do câncer de mama encontrados no estudo apresentaram tamanho um pouco maior e com desenvolvimento mais frequente de metástases nos gânglios linfáticos.

A terapia de reposição hormonal – particularmente o tratamento combinado de estrogênio com progestagênio – aumenta a densidade do tecido glandular mamário, o que pode dificultar o diagnóstico radiológico de câncer de mama.

### **Tromboembolia venosa**

A terapia de reposição hormonal está associada com o aumento do risco de desenvolvimento de tromboembolia venosa (TEV), ou trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar. Um estudo randomizado e estudos epidemiológicos demonstraram um aumento de 2 a 3 vezes no risco de desenvolver tromboembolia venosa em mulheres sob terapia de reposição hormonal em comparação com as que não estão sob tratamento.

Estima-se que, entre mulheres na faixa de idade entre 50 a 59 anos sem terapia de reposição hormonal, 3 mulheres por 1.000, e entre mulheres na faixa entre 60 a 69 anos, 8 mulheres por 1.000, desenvolvam TEV dentro do período de acompanhamento de 5 anos. Nas pacientes sob terapia de reposição hormonal, o risco de TEV aumenta de 2 para 6 (melhor estimativa = 4) em 1.000, nas mulheres na faixa de 50-59 anos, e, de 5 para 15 (melhor estimativa = 9) em 1.000, nas mulheres na faixa de 60-69 anos. A incidência de TEV é mais provável durante o primeiro ano de terapia de reposição hormonal.

Os fatores de risco geralmente conhecidos de tromboembolia venosa incluem antecedentes pessoais e familiares de tromboembolia, obesidade grave (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Não existe consenso quanto à associação de varizes à tromboembolia venosa.

Pacientes com histórico de tromboembolia venosa ou com condição trombofílica conhecida, apresentam aumento do risco de tromboembolia venosa. A terapia de reposição hormonal aumenta esse risco.

Para excluir qualquer suscetibilidade trombofílica, é necessário que se determine, a partir do histórico da paciente, a ocorrência de tromboembolias na paciente ou na família, ou a incidência de abortos espontâneos repetidos. Em tais pacientes, a terapia de reposição hormonal deve ser considerada contraindicada até que um diagnóstico definitivo tenha sido feito ou tenha sido iniciado tratamento com anticoagulantes. A relação risco/benefício da terapia de reposição hormonal deve ser cuidadosamente avaliada ao se planejar o tratamento para pacientes que estão utilizando anticoagulantes.

O risco de tromboembolia venosa pode aumentar temporariamente em caso de imobilização prolongada devido a um grande trauma ou cirurgia. Como em todos os casos pós-cirúrgicos, as medidas profiláticas pós-operatórias para evitar tromboembolia venosa são especialmente importantes. Quando uma cirurgia eletiva, especialmente abdominal ou ortopédica nos membros inferiores, for seguida por imobilização prolongada, deverá ser considerada a interrupção temporária da terapia de reposição hormonal, se possível 4-6 semanas antes da cirurgia. O tratamento não deve ser retomado até que a paciente esteja se movimentando normalmente.

Se houver o desenvolvimento de tromboembolia venosa após o início do tratamento, o uso de SANDRENA® deverá ser descontinuado. As pacientes devem ser aconselhadas a contatar seu médico imediatamente caso desenvolvam quaisquer sintomas de tromboembolia (tais como edema doloroso nas pernas, dor torácica aguda, dispneia).

### **Doença arterial coronariana (DAC)**

Estudos randomizados não forneceram evidências de que o tratamento contínuo combinando de estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona (AMP) reduziria a incidência de doença cardiovascular. Dois grandes estudos clínicos [WHI e HERS (Estudo sobre o Coração e a Reposição Estrogênio/Progestagênio)] demonstraram um possível aumento no risco de desenvolver doença cardiovascular no primeiro ano de uso e nenhum benefício global do tratamento. Há poucos estudos randomizados, controlados, realizados com outros produtos para terapia de reposição hormonal investigando a incidência ou mortalidade cardiovascular. Portanto, é incerto se esses achados também se estendem aos demais produtos de terapia de reposição hormonal.

### **Acidente vascular cerebral (AVC)**

Um grande estudo clínico randomizado (estudo WHI) descobriu, como resultado secundário, que o risco de AVC isquêmico aumenta em mulheres saudáveis durante o tratamento contínuo combinado de estrogênios conjugados com AMP. Para mulheres que não estão usando terapia de reposição hormonal, 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 com idade entre 50 a 59 anos que usam estrogênios conjugados e AMP durante 5 anos, o risco de AVC aumenta de 0 para 3 (melhor estimativa = 1) em 1000 mulheres. O risco correspondente em mulheres com idade entre 60 a 69 anos aumenta de 1 para 9 (melhor estimativa = 4). É desconhecido se o aumento do risco se aplica a outros produtos de terapia de reposição hormonal.

### **Câncer de ovário**

De acordo com alguns estudos epidemiológicos, a terapia de reposição hormonal prolongada (no mínimo 5 a 10 anos) com estrogênio em mulheres histerectomizadas, está associada com um aumento no risco de câncer de ovário. É incerto se a terapia de reposição hormonal combinada prolongada confere um risco diferente daquele apresentado por terapia de reposição contendo apenas estrogênio.

### **Outras condições**

Os estrogênios podem causar retenção hídrica razão pela qual pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente monitoradas. Em pacientes com insuficiência renal grave (fase final), a concentração do princípio ativo de SANDRENA® no sangue pode aumentar e a condição de tais pacientes também deve ser cuidadosamente monitorada.

Pacientes com hipertrigliceridemia devem ser cuidadosamente monitoradas durante a terapia de reposição hormonal. Nessas pacientes, raramente foi relatado o aumento significativo dos triglicérides plasmáticos induzido por estrogênios, que pode levar à pancreatite.

O tratamento com estrogênios aumenta a quantidade de globulina transportadora de tiroxina (TBG) no sangue, levando ao aumento na concentração de tiroxina ligada à TBG (T4) e tri-iodotironina (T3) e suas concentrações gerais. Concentrações elevadas de outras proteínas transportadoras, por ex., globulina transportadora de corticosteroide (CBG) e globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG), podem também ocorrer, levando ao aumento da quantidade de corticosteroides e hormônios sexuais ligados a essas proteínas na circulação. A quantidade de hormônios livres, biologicamente ativos, permanece inalterada. As concentrações de outras proteínas plasmáticas podem aumentar (substrato angiotensinogênio/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

### **Pacientes idosas**

Não existe evidência de melhora das funções cognitivas durante terapia de reposição hormonal. De acordo com o estudo WHI, há um aumento no risco de provável demência em mulheres com mais de 65 anos de idade em tratamento contínuo combinado de estrogênios equinos conjugados e AMP. É desconhecido se o aumento do risco se aplica a mulheres pós-menopáusicas mais jovens ou a outros produtos para terapia de reposição hormonal.

### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas**

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

### **Potencial transferência do estradiol às crianças**

O gel de Estradiol pode acidentalmente ser transferido às crianças da área da pele onde foi aplicado. Foram relatados casos de pós comercialização de aparecimento do broto mamário e massas mamárias em fêmeas pré-púberes, puberdade precoce, ginecomastia e massas mamárias em machos pré-púberes após a exposição não intencional ao gel de estradiol. Na maioria dos casos, a condição foi resolvida com a remoção da exposição ao estradiol. Os pacientes devem ser instruídos a não permitir que outros, especialmente crianças, entrem em contato com a área exposta da pele e para cobrir o local da aplicação com a roupa, se necessário. Em caso de contato, a pele da criança deve ser lavada com sabão e água o mais rápido possível. Os pacientes devem ser instruídos a consultar um médico em caso de sinais e sintomas (desenvolvimento da mama ou outras alterações sexuais) em uma criança que possa ter sido exposta acidentalmente ao gel do estradiol.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O tratamento concomitante com drogas que induzem enzimas metabolizadoras de drogas no fígado, particularmente as enzimas do citocromo P450, pode aumentar o metabolismo de estrogênios. Tais drogas incluem anticonvulsivantes (por ex., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e antifúngicos (por ex., rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). O ritonavir e nelfinavir, conhecidos como fortes inibidores, apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteroides. Preparações à base de ervas contendo erva de São João (St John's Wort ou *Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogênios. O aumento do metabolismo do estrogênio pode reduzir sua eficácia clínica e causar alterações no perfil de sangramento.

### **Efeito da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) com estrogênios em outros medicamentos**

Foi demonstrado que os contraceptivos hormonais que contêm estrogênios diminuem significativamente concentrações plasmáticas de lamotrigina quando coadministrada, devido à indução da glicuronidação da lamotrigina. Isso pode reduzir o controle das convulsões. Embora a potencial interação entre a terapia de reposição hormonal e a lamotrigina não tenha sido estudada, espera-se que exista uma interação semelhante, o que pode levar a uma redução no controle das convulsões entre mulheres que tomam ambos os medicamentos em conjunto.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

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

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

SANDRENA® é um gel cremoso e opalescente.

### **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

SANDRENA® pode ser aplicado continuamente ou ciclicamente. A dose inicial é, geralmente, de 1,0 g de gel (equivalente a 1,0 mg de estradiol) uma vez por dia. A dose pode ser ajustada individualmente após 2 a 3 ciclos de 0,5 g a 1,5 g por dia, o correspondente a 0,5 mg a 1,5 mg de estradiol.

Nas pacientes com útero intacto, é recomendado combinar o tratamento de SANDRENA® com um progestagênio, por exemplo, acetato de medroxiprogesterona, noretisterona, acetato de noretisterona ou diidrogesterona por no mínimo de 12 a 14 dias. O progestagênio não é recomendado para mulheres que foram submetidas à histerectomia, a menos que tenha sido diagnosticada endometriose.

Deve-se lavar bem as mãos antes e após a aplicação e evitar contato acidental do gel com os olhos. SANDRENA® deve ser aplicado na pele limpa e seca. O suor pode alterar a consistência do gel.

SANDRENA® é administrado em dose única diária e aplicado sobre a pele do abdome ou da coxa (direita ou esquerda), alternando diariamente o local de aplicação. A superfície de aplicação deverá ser uma área de 1 a 2 palmos. SANDRENA® não deve ser aplicado na região das mamas, no rosto, na pele com irritações ou na área vaginal. Após a aplicação, deixar o gel secar por 2 a 3 minutos e aguardar ao menos 1 hora para molhar a área onde foi aplicado.

Os pacientes devem ser informados de que crianças não devem entrar em contato com a área do corpo do adulto onde o gel de estradiol foi aplicado.

As mulheres que não estavam anteriormente sob terapia de reposição hormonal ou aquelas que estão trocando um tratamento contínuo combinado por SANDRENA®, podem iniciar o tratamento com SANDRENA® em qualquer dia. As mulheres que estão trocando uma terapia de reposição hormonal sequencial por SANDRENA®, podem iniciar tratamento com SANDRENA® depois de completar o último ciclo do

tratamento.

No tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a dose mínima eficaz deve ser utilizada no início da terapia e durante o tratamento, e a duração do tratamento deve ser a menor possível.

Se a paciente esquecer de aplicar uma dose, ela deve ignorar a dose esquecida e retomar o tratamento normalmente no dia seguinte. O esquecimento das doses pode causar sangramentos inesperados.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são, geralmente, leves e, raramente, levam à descontinuação do tratamento.

Se ocorrerem reações adversas, na maioria dos casos ocorrerão durante os primeiros meses de tratamento e serão transitórias.

A reação adversa mais comum relacionada ao tratamento com SANDRENA® é sensibilidade mamária, que ocorre em 4,7% das pacientes.

| Sistema  | Comuns<br>(> 1/100, < 1/10)                                   | Incomuns<br>(> 1/1.000, < 1/100) | Raras<br>(> 1/10.000, < 1/1.000)             |
|--|---|----------------------------------|--|
| Metabólico e nutricional                                 | Edema, aumento de peso  |                                  |  |
| Distúrbios psiquiátricos                                 |   | Alterações da libido e do humor  |  |
| Distúrbios do sistema nervoso                            | Cefaleia  | Enxaqueca                        |  |
| Distúrbios vasculares                                    |   |                                  | Hipertensão, tromboembolia venosa            |
| Distúrbios gastrintestinais                              | Náusea, vômito, cólicas estomacais                            |                                  |  |
| Distúrbios hepatobiliares                                |   |                                  | Alterações na função hepática e ducto biliar |
| Distúrbios da pele e tecido subcutâneo                   |   |                                  | Exantema                                     |
| Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas             | Sensibilidade/dor mamária, sangramento inesperado ou spotting |                                  |  |
| Distúrbios gerais ou condições do local de administração | Irritação da pele   |                                  |  |

### Câncer de mama

Muitos estudos epidemiológicos e um estudo randomizado controlado com placebo, o WHI, indicaram que a terapia de reposição hormonal prolongada aumenta o risco de câncer de mama em mulheres em tratamento ou recentemente tratadas.

O risco relativo (RR) de câncer de mama associado com a terapia de reposição hormonal com estrogênio isolado foi estimado em níveis semelhantes no estudo MWS e na re-análise de 51 estudos epidemiológicos, nos quais mais de 80% das pacientes utilizaram terapia de reposição hormonal com estrogênio isolado. No estudo MWS a estimativa foi de 1,30 (intervalo de confiança de 95%: 1,21-1,40) e na re-análise, 1,35 (intervalo de confiança de 95%: 1,21-1,49).

Diversos estudos epidemiológicos indicaram que o tratamento combinado de estrogênio-progestagênio aumenta o risco de desenvolver câncer de mama quando comparado ao tratamento com estrogênio isolado.

No estudo MWS, o risco de câncer de mama associado com diferentes tipos de tratamento combinado de estrogênio-progestagênio foi maior (RR = 2,00; intervalo de confiança de 95%: 1,88 - 2,12) do que com o uso de estrogênio (RR = 1,30; intervalo de confiança de 95%: 1,21 - 1,40) ou tibolona isolada (RR = 1,45; intervalo de confiança de 95%: 1,25 - 1,68), quando comparado ao risco apresentado por mulheres que nunca utilizaram terapia de reposição hormonal.

De acordo com o estudo WHI, o risco de câncer de mama em todas as pacientes, após 5,6 anos de tratamento combinado de estrogênio-progestagênio, é estimado em 1,24 (intervalo de confiança de 95%: 1,01 - 1,54), em comparação ao placebo.

### Riscos absolutos calculados a partir dos estudos MWS e WHI

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

- Para mulheres **não** submetidas à terapia de reposição hormonal, espera-se que aproximadamente 32 em cada 1.000 apresentem câncer de mama diagnosticado entre 50 e 64 anos de idade.
- Em usuárias atuais ou recentes de terapia de reposição hormonal com estrogênio isolado, o número de casos adicionais para cada 1.000 usuárias é estimado em:
  - entre 0 e 3 (melhor estimativa = 1,5) para 5 anos de uso
  - entre 3 e 7 (melhor estimativa = 5) para 10 anos de uso
- **Para usuárias atuais ou recentes de terapia de reposição hormonal combinada, o número de casos de câncer de mama adicionais para cada 1.000 usuárias é estimado em:**
  - entre 5 e 7 (melhor estimativa = 6) para 5 anos de uso
  - entre 18 e 20 (melhor estimativa = 19) para 10 anos de uso

O estudo WHI estimou que haverá 8 casos adicionais de câncer de mama invasivo por 10.000 mulheres-ano após 5,6 anos de tratamento combinado de estrogênio-progestagênio (EEC + AMP), em mulheres entre 50 e 79 anos de idade. De acordo com o estudo, estima-se que no período de 5 anos:

- No grupo tratado com placebo, 16 em 1.000 mulheres terão diagnóstico de câncer de mama invasivo.
- Em usuárias de terapia de reposição hormonal combinada de estrogênio-progestagênio (EEC + AMP), o número de casos adicionais de câncer de mama é estimado entre 0 e 9 (melhor estimativa = 4) em 1.000 mulheres.

O número de casos adicionais de câncer de mama em mulheres que utilizam terapia de reposição hormonal independente da idade de início do uso (entre 45 a 65 anos de idade) (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

### Câncer endometrial

Em mulheres com o útero intacto, o risco de hiperplasia e câncer endometrial aumenta com a duração do uso de estrogênio isolado. Estudos epidemiológicos demonstram que a melhor estimativa do risco de câncer endometrial é de 5 em cada 1.000 mulheres que não utilizam terapia de reposição hormonal e foram diagnosticadas com câncer endometrial entre 50 e 65 anos de idade. Para as mulheres tratadas com estrogênio

isolado, o risco de câncer é de 2 a 12 vezes maior, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogênio, quando comparado a mulheres não submetidas à terapia de reposição hormonal.

A combinação de um progestagênio com o tratamento de estrogênio diminui significativamente o risco aumentado de desenvolver câncer endometrial (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

**Outros eventos adversos relatados em associação com o tratamento de estrogênio-progestagênio**

- Tumores dependentes de estrogênio, benignos e malignos, incluindo câncer de endométrio
- Tromboembolia venosa, isto é, trombose venosa profunda na perna ou área pélvica e embolia pulmonar, ocorrem mais frequentemente em usuárias de terapia de reposição hormonal do que em não-usuárias (ver itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)
- Infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral
- Colecistopatia
- Doenças da pele e do tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Provável demência (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**

A superdose de estrogênio pode causar náusea, cefaleia e sangramento vaginal. Muitos relatos afirmam que não foram notados eventos adversos graves em crianças que deglutiram pílulas anticoncepcionais contendo grandes quantidades de estrogênio.

O tratamento da superdose de estrogênio é sintomático.

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

**DIZERES LEGAIS**

---

MS 1.0029.0216

Farm. Resp.: Marcos C. Borgheti - CRF-SP nº 15.615

Importado por:

Organon Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Brasil

**Central de Atendimento:**

0800 00 00 149

contate@organon.com

Fabricado por:

Orion Oyj, Orion Corporation

Orion Pharma, Turku, Finlândia

Venda sob prescrição médica

Certificado nº FI/1118H/2009

SANDRENA\_BU10\_VPS



Copyright 2023 Grupo de empresas Organon. Todos os direitos reservados.

## Histórico de Alterações da Bula

| Dados da submissão eletrônica |                  |   | Dados da petição/notificação que altera a bula |                  |   |                   | Dados das alterações de bulas   |                  |  |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto   | Data do expediente                             | Nº do expediente | Assunto   | Data de aprovação | Itens de bula   | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas   |
| ---                           | ---              | MEDICAMENTO NOVO –<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | N/A  | N/A              | N/A   | N/A               | 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?<br>6. Como devo usar este medicamento?<br><br>5. Advertências e precauções<br>6. Interações medicamentosas<br>8. Posologia e modo de usar | VP<br><br>VPS    | - 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 0,5 G<br><br>- 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 1,0 G |
| 26/05/2022                    | 4215341/22-1     | MEDICAMENTO NOVO –<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 22/09/2021                                     | 3763498/21-4     | 1438 -<br>MEDICAMENTO NOVO -<br>Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa) | 07/02/2022        | Dizeres Legais  | VP<br>VPS        | - 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 0,5 G<br>- 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 1,0 G     |
| 20/04/2021                    | 1510326/21-9     | MEDICAMENTO NOVO –<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | N/A  | N/A              | N/A   | N/A               | Dizeres Legais<br><br>9. Reações Adversas<br>Dizeres legais   | VP<br>VPS        | - 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 0,5 G<br>- 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 1,0 G     |
| 06/07/2019                    | 0594367/19-1     | MEDICAMENTO NOVO –<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | N/A  | N/A              | N/A   | N/A               | Dizeres Legais  | VP<br>VPS        | - 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 0,5 G<br>- 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 1,0 G     |



|            |              |   |     |     |     |     |                |           |  |
|------------|--------------|---|-----|-----|-----|-----|----------------|-----------|--|
| 24/07/2017 | 1540112/17-0 | MEDICAMENTO NOVO –<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Dizeres Legais | VP<br>VPS | - 0,1 PCC GEL<br>CT 28 SACH X<br>0,5 G<br><br>- 0,1 PCC GEL<br>CT 28 SACH X<br>1,0 G |
| 10/05/2013 | 0370240/13-5 | MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12            | N/A | N/A | N/A | N/A | Versão inicial | VP<br>VPS | - 0,1 PCC GEL<br>CT 28 SACH X<br>0,5 G<br><br>- 0,1 PCC GEL<br>CT 28 SACH X<br>1,0 G |