

ESTREVA[®]
(estradiol hemiidratado)

Teva Farmacêutica Ltda.
Gel
0,1%



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

ESTREVA[®]
estradiol hemiidratado
0,1%

APRESENTAÇÕES

Gel.

ESTREVA[®] (estradiol hemiidratado) é apresentado em embalagem contendo 1 frasco de 50 g com bomba dosadora.

USO PERCUTÂNEO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 0,5 g de ESTREVA[®] (estradiol hemiidratado) contém:

estradiol*.....0,5 mg

Cada pressão na bomba dosadora libera 0,5 g de gel.

Excipientes: álcool etílico, éter monoetílico de dietilenoglicol, edetato de sódio, carbômer, propilenoglicol, trolamina, água purificada.

* na forma de estradiol hemiidratado; 1,0000 mg de estradiol equivale a 1,0325 mg de estradiol hemiidratado.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ESTREVA[®] (estradiol hemiidratado) é destinado para correção da deficiência estrogênica na mulher menopausada, ooforectomizada ou com hipofunção gonadal, que pode se manifestar como distúrbios vasomotores (fogachos), alterações do trofismo gênito-urinário (atrofia vulvo-vaginal, dispareunia, incontinência urinária) e problemas psíquicos (distúrbios do sono, astenia).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo que avaliou o uso do estradiol em gel administrado por via percutânea clinicamente com o nomegestrol em mulheres na pós-menopausa durante 6 meses demonstrou eficácia no tratamento da síndrome de deficiência estrogênica. Os sintomas climatéricos melhoraram significativamente após o início do tratamento. A incidência de fogachos diminuiu de 84% para 12% após 6 meses de tratamento. A prevalência de atrofia cérvico-vaginal documentada através de exame clínico e esfregaço foi reduzida de 40% no início do tratamento para 12% após 3 meses e 8% após 6 meses de tratamento. A incidência dos sintomas de dispareunia, que antes do tratamento era de 40%, foi reduzida para 8% após 6 meses de tratamento.

Referência: Foidart JM et al.: Impact of percutaneous oestradiol gels in posmenopausal hormone replacement therapy on clinical symptoms and endometrium. Br J Obstet Gynaecol 1997 (104) 305-310.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: Estrógenos.

Código ATC: G03CA03.

Propriedades Farmacodinâmicas e Farmacocinéticas

ESTREVA[®] (estradiol hemiidratado) possui as propriedades gerais do estrógeno fisiológico secretado pelos ovários, o 17 β-estradiol. O estradiol natural é produzido nos folículos ovarianos sob a influência da hipófise. Na mulher os estrógenos estimulam o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e também são responsáveis pelas modificações endometriais durante o ciclo menstrual. O estradiol é rápida e completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal, através da pele e mucosas. O metabolismo é fundamentalmente hepático e a excreção de seus metabólitos é feita principalmente pela via urinária. A estrogênio-terapia por via percutânea evita o efeito da primeira passagem hepática, responsável pelo aumento da síntese do angiotensinogênio, das lipoproteínas VLDL e de certos fatores de coagulação, que



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

poderiam favorecer os efeitos secundários cardiovasculares, tromboembólicos e metabólicos. Em um estudo de farmacocinética, a aplicação de 1,5 g de ESTREVA[®] Gel (equivalente a 1,5 mg de estradiol) em uma superfície de 400 cm² de pele abdominal, foi seguida pelo aumento progressivo dos níveis de estradiol que, após administração única, atinge inicialmente 40 pg/mL. Com a aplicação repetida da mesma dose sobre a mesma superfície corporal, o estado de equilíbrio é alcançado em 4 dias. As concentrações média 24 horas após a última aplicação são da ordem de 40 pg/mL, e o pico médio no 22º dia é de 70 pg/mL. A biodisponibilidade do estradiol percutâneo depende da superfície de aplicação e varia de um indivíduo para outro, sendo necessária a adaptação individualizada da posologia em função da sintomatologia clínica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ESTREVA[®] (estradiol hemidratado) é contraindicado nos seguintes casos:

- ✓ Histórico ou suspeita de câncer de mama;
- ✓ Histórico ou suspeita de tumor maligno estrógeno-dependente (por ex., câncer endometrial);
- ✓ Histórico ou suspeita de tumor hipofisário;
- ✓ Hemorragia vaginal de causa desconhecida;
- ✓ Hiperplasia endometrial não tratada;
- ✓ Antecedente ou quadro de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- ✓ Distúrbios trombofílicos diagnosticados (por ex., deficiência de Proteína C, Proteína S ou antitrombina, vide Seção 5. Advertências e Precauções);
- ✓ Doença tromboembólica arterial ativa ou recente (por ex., angina, infarto do miocárdio);
- ✓ Doença hepática aguda ou histórico de doença hepática na qual a função hepática não tenha retornado à normalidade;
- ✓ Hipersensibilidade conhecida ao estradiol hemidratado ou a qualquer componente da formulação;
- ✓ Porfiria;
- ✓ Ostopongiose e doenças do tecido cognitivo;
- ✓ Gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de estrógenos em pacientes com história de tumores benignos de mama, distrofias uterinas (hiperplasia, mioma), endometriose, elevação da concentração sanguínea de prolactina com galactorreia, colestase recorrente ou gestacional e insuficiência renal, deve ser cuidadosamente avaliado. Incluem-se ainda por prudência, as seguintes patologias, já que a experiência clínica de utilização de estradiol percutâneo ao longo prazo é limitada: afecções cardiovasculares (valvulopatias, arritmias trombogênicas), acidentes cerebrovasculares e patologias oculares de origem vascular.

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) para tratamento de sintomas da menopausa somente deve ser iniciada para tratamento dos sintomas que afetam a qualidade de vida da paciente. Em todos os casos, avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada ao menos anualmente e a TRH somente deve ser continuada enquanto os benefícios superarem os riscos do tratamento.

Evidências em relação aos riscos associados à TRH no tratamento de menopausa prematura são limitadas. No entanto, devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres jovens, o balanço risco-benefício pode ser mais favorável nestas em relação às mulheres mais velhas.

Avaliação médica e acompanhamento

Antes de iniciar ou reinstaurar a TRH deve ser realizada avaliação do histórico médico e familiar completo da paciente. Exame físico (incluindo da pélvis e mama) deve ser direcionado de acordo com tais históricos, assim como as contraindicações e advertências de uso. É recomendado acompanhamento da paciente, sendo a frequência e natureza do acompanhamento adaptadas individualmente para cada paciente. As pacientes devem ser informadas sobre as alterações nos exames de mama que devem ser informados ao médico ou enfermeiro (vide “Câncer de Mama” abaixo). Exames investigativos, incluindo



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

exames de imagem apropriados (por ex., mamografia) devem ser realizados de acordo com as práticas clínicas, e modificados de acordo com as necessidades clínicas individuais de cada paciente.

É necessária a realização de exames clínicos, antes e durante o tratamento. Deve-se monitorar a pressão arterial, o peso, as mamas e o útero. Deve-se dedicar especial atenção às pacientes portadoras de epilepsia, asma, distúrbios da função hepática leves ou moderados, hipertensão arterial severa e às com antecedentes familiares de câncer de mama. Antes de se iniciar o tratamento deve ser confirmada a ausência de doenças estrógeno dependentes. Qualquer sangramento intermenstrual durante o tratamento deve ser cuidadosamente investigado.

Condições que requerem acompanhamento médico

Caso alguma das seguintes condições esteja presente, tenha ocorrido previamente e/ou tenha sido agravada durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a paciente deve ser rigorosamente acompanhada. Deve-se levar em consideração que estas condições podem ocorrer novamente ou ser agravadas durante o tratamento com estradiol, em particular:

- Leiomioma (fibroides uterinos) ou endometriose;
- Fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (vide abaixo);
- Fatores de risco para tumores malignos estrógeno-dependentes, tal como hereditariedade de 1º grau para câncer de mama;
- Hipertensão;
- Distúrbios hepáticos, tais como adenoma hepático;
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular;
- Colelitíase;
- Enxaqueca ou cefaleia severa;
- Lúpus eritematoso sistêmico;
- Histórico de hiperplasia endometrial (vide abaixo);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerose.

Condições para descontinuação imediata do tratamento

O tratamento com estradiol deve ser descontinuado caso seja descoberta alguma contraindicação e nas seguintes situações:

- Icterícia ou deterioração da função hepática;
- Aumento significativo da pressão sanguínea;
- Novo início de cefaleia do tipo enxaqueca;
- Gravidez.

Hiperplasia endometrial e carcinoma

- Em mulheres com útero intacto o risco de hiperplasia endometrial e carcinoma é aumentado quando estrógenos são administrados isoladamente por período prolongado. O risco de câncer endometrial é 2 a 12 vezes superior em pacientes em tratamento com estrógeno isolado quando comparado com indivíduos que não realizam o tratamento, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrógeno (vide Seção 9. Reações Adversas). Após o término do tratamento o risco pode permanecer elevado por ao menos 10 anos.
- A terapia combinada com progestágenos cíclicos por ao menos 12 dias por mês / 28 dias de ciclo ou terapia combinada estrógeno-progestágeno contínua em mulheres não histerectomizadas previne o risco excessivo associado à TRH de estrógeno isolado.
- A segurança endometrial da terapia combinada com progestágenos no caso de doses orais de estradiol > 2 mg, estrógenos equinos conjugados > 0,625 mg e adesivos transdérmicos > 50 µg/dia não foi demonstrada.
- Sangramento intermitente e sangramento de escape podem ocorrer durante os primeiros meses de tratamento. Caso ocorram após algum tempo após o início do tratamento ou caso persistam após descontinuação do tratamento, a razão deve ser investigada, podendo incluir biopsia endometrial para excluir a possibilidade de malignidade endometrial.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

- Estimulação estrogênica sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna em foco residual de endometriose. Portanto, a terapia combinada com progestágenos deve ser considerada em mulheres que sofreram histerectomia devido à endometriose, caso apresentem endometriose residual.

Câncer de mama

A incidência geral sugere risco aumentado de câncer de mama em mulheres recebendo terapia combinada estrógeno-progestágeno, e possivelmente em TRH com estrógeno isolado, que é dependente da duração da TRH.

Terapia combinada estrógeno-progestágeno

- O estudo clínico randomizado controlado por placebo (*Women's Health Initiative - WHI*) e estudos epidemiológicos são consistentes com o achado de risco aumentado de câncer de mama em mulheres recebendo terapia combinada estrógeno-progestágeno como TRH durante cerca de 3 anos (vide Seção 9. Reações Adversas).

Terapia com estrógeno isolado

- O estudo clínico WHI não demonstrou aumento do risco de câncer de mama em mulheres histerectomizadas recebendo TRH com estrógeno isolado. Estudos observacionais mais recentes demonstraram risco ligeiramente aumentado do risco de câncer de mama, porém substancialmente inferior ao observado em mulheres recebendo terapia combinada estrógeno-progestágeno (vide Seção 9. Reações Adversas).

O risco aumentado se torna aparente após alguns anos de uso, porém retorna ao basal dentro de alguns (na maioria 5) anos após o término do tratamento.

A TRH, especialmente a terapia combinada estrógeno-progestágeno, aumenta a densidade de imagens de mamografia, o que pode afetar a detecção radiológica de câncer de mama.

Câncer de ovário

Câncer de ovário é muito mais raro do que câncer de mama. Tratamento por longo período (ao menos 5-10 anos) com terapia com estrógeno isolado foi associado a risco ligeiramente aumentado de câncer de ovário (vide Seção 9. Reações Adversas). Alguns estudos clínicos, incluindo o WHI, sugerem que a TRH combinada pode estar associada a risco similar, ou ligeiramente menor (vide Seção 9. Reações Adversas).

Tromboembolismo venoso

- TRH está associada a risco 1,3-3 vezes para desenvolvimento de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda ou embolia pulmonar). A ocorrência de tal evento é mais frequente no primeiro ano de TRH do que mais tarde (vide Seção 9. Reações Adversas).
- Fatores de risco geralmente associados com tromboembolismo venoso incluem o uso de estrógenos, idade avançada, cirurgia de grande porte, imobilização prolongada, obesidade (IMC > 30 kg/m²), gravidez / período pós-parto, lúpus eritematoso sistêmico e câncer. Não existe consenso sobre o possível papel de veias varicosas no tromboembolismo venoso.
- Medidas profiláticas devem ser consideradas para prevenir tromboembolismo venoso em todos os pacientes em período pós-operatório. Caso imobilização prolongada seja necessária após a cirurgia, interromper temporariamente a TRH durante 4 a 6 semanas antes da cirurgia é recomendado. O tratamento não deve ser reiniciado até que a paciente retome completamente a mobilidade.
- Mulheres em tratamento com anticoagulantes crônicos requerem avaliação cuidadosa do risco-benefício do uso de TRH.
- Caso tromboembolismo venoso seja desenvolvido após o início da TRH, a terapia deve ser descontinuada. Os pacientes devem ser instruídos a contatar imediatamente o médico caso apresentem sintomas tromboembólicos potenciais (tais como inchaço doloroso da perna, dor repentina no peito, dispneia).
- Pacientes com histórico de tromboembolismo venoso ou distúrbios tromboembólicos conhecidos apresentam risco de tromboembolismo venoso, e a TRH pode aumentar este risco. Desta forma, TRH é contraindicada para estes pacientes (vide Seção 4. Contraindicações).
- Mulheres sem histórico pessoal de tromboembolismo venoso, porém com parente de primeiro grau com histórico de trombose em idade tenra devem ser submetidas a exames após avaliação cuidadosa das limitações destes testes (já que apenas alguns distúrbios trombofílicos são identificados através destes testes). Caso distúrbio trombofílico diferente da trombose familiar seja identificado ou caso o



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

distúrbio seja classificado como “severo” (tais como deficiência de antitrombina, proteína S ou proteína C ou combinação dos distúrbios), a TRH é contraindicada.

Doença arterial coronariana

Não existem evidências dos estudos clínicos randomizados de proteção contra infarto do miocárdio em mulheres com ou sem doença arterial coronariana existente que receberam TRH combinada ou com estrógeno isolado.

Terapia combinada estrógeno-progestágeno

- O risco relativo de doença arterial coronariana durante o uso de TRH combinada é ligeiramente aumentado. Como o risco absoluto de doença arterial coronariana no basal é muito dependente da idade, o número de casos extras de doença arterial coronariana devido à TRH combinada é muito baixo em mulheres saudáveis próximas à menopausa, porém aumentam com a idade avançada.

Terapia com estrógeno isolado

- Dados de estudos clínicos controlados randomizados não indicam risco aumentado de doença arterial coronariana em mulheres histerectomizadas utilizando TRH com estrógeno isolado.

Acidente vascular encefálico

- TRH combinada e TRH com estrógenos isolados são associadas com risco aumentado de até 1,5 vezes de acidente vascular encefálico. O risco relativo não altera com a idade ou tempo desde a menopausa. No entanto, como o risco basal de acidente vascular encefálico é altamente dependente da idade, o risco geral em mulheres em tratamento com TRH aumenta com a idade (vide Seção 9. Reações Adversas).

Outras condições

- Estrógenos podem causar retenção de líquidos e, portanto, pacientes com disfunções cardíacas ou renais devem ser cuidadosamente observadas.
- Mulheres com hipertrigliceridemia pré-existente devem ser cuidadosamente observadas durante a TRH, já que raros casos de grandes elevações de triglicérides plasmáticos que levaram à pancreatite foram relatados em pacientes com esta condição recebendo estrógeno.
- Os estrógenos aumentam a globulina ligadora de tiroxina (TBG), levando a elevação do hormônio tireoide circulante total, conforme medido por iodo ligado à proteína (PBI), níveis de T4 (por coluna ou radioimunoensaio) ou níveis de T3 (por radioimunoensaio). A recaptura de T3 é diminuída, refletindo o TBG elevado. As concentrações de T4 e T3 permanecem inalteradas. Outras proteínas ligadoras podem estar elevadas no plasma, tais como globulina ligadora de corticoide (CBG), globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG), levando a elevação dos corticosteroides circulantes e esteroides sexuais, respectivamente. As concentrações de hormônios biológicos ou livres permanecem inalteradas. Outras proteínas plasmáticas podem aparecer elevadas (substrato angiotensinogênio/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasma).
- A TRH não melhora a função cognitiva. Existe alguma evidência de risco aumentado de provável demência em mulheres que iniciam uso contínuo de TRH combinada ou TRH com estrógeno isolado após a idade de 65 anos.

Populações especiais

Deve-se levar em conta que as pacientes idosas são geralmente mais susceptíveis às reações adversas e que, apesar de ESTREVA® ser um estrógeno natural, o risco de doenças tromboembólicas relacionadas à utilização de estrógenos sintéticos torna-se acentuado com a idade. O medicamento destina-se ao uso exclusivamente em adultos.

Gravidez

ESTREVA® é contraindicado para mulheres grávidas. O tratamento com ESTREVA® deve ser interrompido imediatamente caso a paciente fique grávida.

No caso de administração acidental, o tratamento deverá ser interrompido, não sendo necessário adotar-se outra medida, pois se trata de um hormônio natural cuja administração não determina níveis plasmáticos elevados após administração.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Categoria X de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Lactação

ESTREVA[®] é contraindicado para mulheres que estejam amamentando.

Excipientes

ESTREVA[®] contém o excipiente propilenoglicol em sua formulação, que pode causar irritação cutânea.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram observados sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os medicamentos que produzem indução enzimática, especificamente indutores das enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (por ex., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e agentes anti-infecciosos (por ex., rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) podem afetar a ação dos estrógenos devido ao aumento do metabolismo destes. Ritonavir e nelfinavir, apesar de serem inibidores enzimáticos, exibem propriedades de indução enzimática quando administrados concomitantemente com hormônios esteróides.

Preparações herbais contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrógenos.

A estrogenerapia administrada por via percutânea evita o efeito da primeira passagem hepática e, portanto, estrógenos administrados por via percutânea são menos afetados por administração concomitante com fármacos indutores enzimáticos do que quando administrados por via oral.

Clinicamente, o aumento do metabolismo de estrógenos e prostágenos podem levar à redução do efeito e alterações no perfil de sangramento uterino.

O uso concomitante com protetor solar pode afetar a absorção do medicamento. Não há restrições específicas quanto ao uso do ESTREVA[®] (estradiol hemiidratado) e ingestão concomitante de alimentos ou bebidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ESTREVA[®] (estradiol hemiidratado) apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação, devendo ser conservado a temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

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

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

Características físicas e organolépticas: ESTREVA[®] é um gel translúcido e inodoro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

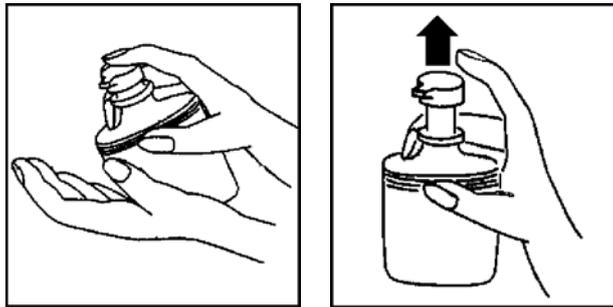
ESTREVA[®] (estradiol hemiidratado) é apresentado em frasco com bomba dosadora. Cada pressão na bomba libera 0,5 g de gel (equivalente a 0,5 mg de estradiol). A posologia média é de 1,5 g de gel por dia (três compressões). As doses e a duração do tratamento podem variar em função da necessidade da paciente, de uma eventual produção estrogênica residual e das particularidades farmacocinéticas individuais. A posologia será eventualmente readaptada após 2 ou 3 ciclos de tratamento, em função da sintomatologia clínica: diminuição da dose nos casos de manifestações hiperestrogênicas ou aumento da dose nos casos de manifestações de hipoestrogenismo. Em mulheres com útero intacto, é altamente recomendável à associação de um progestágeno oral de forma sequencial (12 a 14 dias) ou contínua (durante todo o mês).

Modo de usar

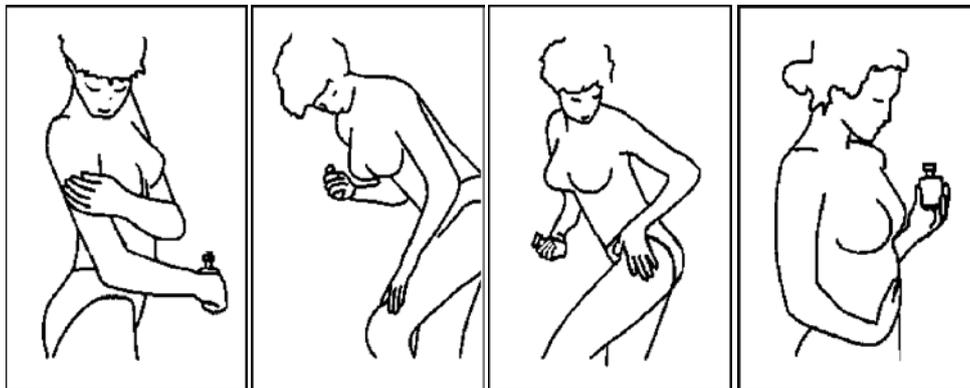
A aplicação do gel deverá ser feita pela própria paciente, sobre pele limpa, de preferência após o banho, pela manhã ou à noite, sobre o abdômen, braços, antebraços, coxas e nádegas, com exceção das mamas e das mucosas. Não é necessário fazer massagem após a aplicação. O gel não mancha a roupa, mas é aconselhável deixar o gel secar por cerca de 1 a 2 minutos antes de se vestir. Observar atentamente as “Instruções de uso”.

Instruções de uso

Retire a tampa. Segure a embalagem com uma das mãos, colocando a outra mão abaixo da bomba para recolher o gel. Pressione a bomba para obter cada dose. Ao iniciar a utilização de um frasco, poderão ser necessárias várias pressões na bomba para acionar o dispositivo que permite a liberação do gel. Entre cada movimento de pressão, deixe a bomba retornar à posição inicial. Vide figuras ilustrativas abaixo.



A aplicação do gel deve ser feita sobre uma extensa área de pele limpa, como: abdômen, braços, antebraços, coxas e nádegas. Aplicar preferencialmente após o banho, pela manhã ou à noite. Não é necessário fazer massagem após a aplicação. O gel não mancha as roupas, mas é recomendável esperar de 1 a 2 minutos antes de se vestir. O gel não deve ser aplicado sobre as mamas ou sobre as mucosas. Lavar as mãos após a aplicação.

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

Como todos os medicamentos, ESTREVA® (estradiol hemiidratado) pode causar efeitos indesejáveis, embora nem todos os apresentem.

Durante os estudos clínicos de fase III as seguintes reações adversas foram relatadas, todas com frequência abaixo de 10%. Estas reações adversas são observadas durante TRH com estrógenos.

As reações adversas relatadas a seguir estão classificadas de acordo com classes de sistemas de órgãos. O agrupamento por frequência das reações adversas é definido de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecido: frequência não pôde ser estimada com base nos dados disponíveis.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Classe de Sistema de Órgãos	Reações Adversas Comuns ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Reações Adversas Incomuns ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário	Metrorragia, hemorragia uterina, mastalgia, aumento da mama, alteração da sensibilidade mamária, secreção mamária, leucorreia	Neoplasma benigno de mama, alteração do fluxo menstrual, alteração do ectrópio cervical
Distúrbios gastrintestinais	Náusea, distensão abdominal	Vômito, dor abdominal
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Vertigem, enxaqueca e ansiedade
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Sensação de peso, artralgia, câimbras nas pernas	Dor musculoesquelética
Distúrbios psiquiátricos	Depressão	Alteração na libido, distúrbios de humor
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Alopecia	Prurido, melasma, hirsutismo, prurido, <i>rash</i>
Distúrbios vasculares		Tromboflebite, trombose venosa
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Embolia pulmonar
Investigação	Alterações do peso (ganho ou perda), elevação de triglicérides	
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Edema periférico, fadiga, edema
Infecções e infestações		Vaginite, incluindo candidíase vaginal
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade
Distúrbios oculares		Intolerância a lentes de contato
Distúrbios hepatobiliares		Doença da vesícula biliar

No período pós-comercialização foram relatados casos de reações alérgicas e dermatite de contato no local de aplicação do medicamento.

A maior parte dos eventos adversos graves descritos a seguir, relativamente raros, foram essencialmente observados com o uso de estrógenos sintéticos (artificiais), administrados por via oral. No entanto, por medida de segurança, deve-se interromper o tratamento com ESTREVA[®] no caso do aparecimento de: problemas cardiovasculares e tromboembólicos, icterícia colestática, mastopatia benigna ou maligna, tumores malignos do útero, adenoma hepático e galactorreia. Sinais e sintomas de hiper ou hipoestrogenismo, que se manifestam como reações adversas menos graves e mais frequentes, normalmente não impedem a continuidade do tratamento, sendo suficiente a adaptação da posologia. Sinais de hipoestrogenismo: fogachos persistentes, cefaleia frequente, enxaqueca, sangramento intermenstrual (cuja origem deve ser investigada), ressecamento vaginal, irritação ocular por lentes de contato. Sinais de hiperestrogenismo: náuseas, mastalgia exacerbada, irritabilidade, sensação de peso nas pernas e exacerbção da secreção do muco cervical. Eventos ligados à superdose aguda ou crônica, como agravamento de crises epiléticas, podem ser observados com todas as formas ativas de administração estrogênica, inclusive com a via percutânea.

Risco de câncer de mama

- Risco aumentado de até 2 vezes de câncer de mama diagnosticado é relatado em mulheres utilizando TRH combinada estrógeno-progestágeno por mais de 5 anos;



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

- O risco de câncer de mama em mulheres tratadas com TRH com estrógeno isolado é substancialmente menor do que o de mulheres tratadas com TRH combinada;
- O nível do risco é dependente da duração do uso (vide Seção 5. Advertências e Precauções).
- Resultados do maior estudo clínico randomizado controlado por placebo (WHI) e do maior estudo epidemiológico são apresentados abaixo.

Estudo *Million Women* - Risco adicional estimado de câncer de mama durante 5 anos de uso

Idade (anos)	Casos adicionais por 1.000 mulheres não tratadas com TRH durante 5 anos*	Razão de risco#	Casos adicionais por 1.000 mulheres tratadas com TRH durante 5 anos (95% CI)
TRH com estrógeno isolado			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
TRH combinada progestágeno-estrógeno			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
* Taxas de incidência basal em países desenvolvidos.			
# Razão de risco geral. A razão de risco não é constante, mas aumenta com a prolongação do tempo de uso.			
Nota: Considerando que a incidência basal de câncer de mama varia entre países, o número de casos adicionais de câncer de mama irá variar proporcionalmente.			

Estudo *US WHI* - Risco adicional de câncer de mama durante 5 anos de uso

Idade (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo durante 5 anos	Razão de risco e 95% CI	Casos adicionais por 1.000 mulheres tratadas com TRH durante 5 anos (95% CI)
CEE* estrógeno isolado			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) ¹
CEE+MPA** estrógeno & progestágeno²			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
* CEE: estrógeno equino conjugado.			
** MPA: acetato de medroxiprogesterona.			
¹ Estudo WHI em mulheres sem útero, o que não mostrou aumentar o risco de câncer de mama.			
² Não foi demonstrado aumento do risco aparente quando a análise foi restrita a mulheres que não haviam realizado TRH antes do estudo durante os primeiros 5 anos de tratamento: após 5 anos o risco era superior do que em mulheres não tratadas.			

Risco de câncer endometrial

Mulheres menopausadas com útero

O risco de câncer endometrial é de cerca de 5 em cada 1.000 mulheres com útero não tratadas com TRH. A TRH com estrógeno isolado em mulheres com útero não é recomendada devido ao aumento do risco de câncer endometrial (vide Seção 5. Advertências e Precauções). Dependendo da duração da TRH com estrógeno isolado e da dose de estrógeno, o aumento do risco de câncer endometrial nos estudos epidemiológicos variou entre 5 e 55 casos adicionais diagnosticados em cada 1.000 mulheres com idade entre 50 e 65 anos.

A utilização de TRH combinada com progestágeno por ao menos 12 dias por ciclo pode prevenir este aumento do risco de câncer endometrial. No estudo *Million Women* o uso de TRH combinada (sequencial ou contínua) durante 5 anos não demonstrou aumento do risco de câncer endometrial (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

Risco de câncer de ovário

O uso por longo período de TRH com estrógeno isolado e TRH combinada estrógeno-progestágeno foi associado a ligeiro aumento do risco de câncer de ovário. No estudo *Million Women* o uso durante 5 anos de TRH resultou em 1 caso adicional em cada 2.500 mulheres.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Risco de tromboembolismo venoso

A TRH é associada a aumento de 1,3-3 vezes do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda e embolia pulmonar). A ocorrência deste evento é mais comum no primeiro ano de TRH (vide Seção 5. Advertências e Precauções). Os resultados do estudo WHI são apresentados abaixo:

Estudo WHI - Risco adicional de tromboembolismo venoso durante 5 anos de uso

Idade (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo durante 5 anos	Razão de risco e 95% CI	Casos adicionais por 1.000 mulheres tratadas com TRH durante 5 anos
TRH com estrógeno isolado*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
TRH combinada estrógeno-progestágeno			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

* Estudo em mulheres sem útero.

Risco de doença arterial coronariana

O risco de doença arterial coronariana é ligeiramente aumentado em mulheres realizando TRH combinada estrógeno-progestágeno com idade superior a 60 anos (vide Seção 5. Advertências e Precauções).

Risco de acidente vascular encefálico

O uso de TRH com estrógeno isolado e TRH combinada está associado com aumento de até 1,5 vezes do risco relativo de acidente vascular encefálico. O risco de acidente vascular encefálico hemorrágico não está aumentado durante a TRH.

O risco relativo não é dependente da idade ou da duração do tratamento, porém como o risco basal é muito dependente da idade, o risco geral de acidente vascular encefálico aumenta com a idade da paciente (vide Seção 5. Advertências e Precauções).

Estudos WHI combinados - Risco adicional de acidente vascular encefálico* durante 5 anos de uso

Idade (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo durante 5 anos	Razão de risco e 95% CI	Casos adicionais por 1.000 mulheres tratadas com TRH durante 5 anos
TRH com estrógeno isolado*			
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Não foi realizada diferenciação entre acidente vascular encefálico isquêmico e hemorrágico.

Outras reações adversas relatadas na TRH combinada estrógeno-progestágeno

- Doença da vesícula biliar
- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura
- Demência provável em pacientes com idade superior a 65 anos (vide Seção 5. Advertências e Precauções).

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

10. SUPERDOSE

Os efeitos de superdose de ESTREVA® (estradiol hemiidratado) são geralmente: mastalgia exacerbada, inchaço abdominal ou pélvico, ansiedade e irritabilidade.

Na eventualidade de ingestão acidental ou administração de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

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



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

DIZERES LEGAIS

MS n°: 1.5573.0017

Farm. Resp.: Mônica Riyoko Nekozyuka - CRF-SP n°: 16.970

Fabricado por:

Laboratoires Chemineau

Vouvray - França

Importado e Distribuído por:

Teva Farmacêutica Ltda.

Av. Guido Caloi, 1935 – Prédio B – 1º Andar

São Paulo - SP

CNPJ n° 05.333.542/0001-08

® Marca registrada de Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, fabricação e validade: vide cartucho.





TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° expediente	Assunto	Data do expediente	N° expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0512545/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/06/2014	0512545/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/06/2014	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTA MEDICAMENTO? INDICAÇÕES RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS CONTRAINDICAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP - BU_02 VPS - BU_02	0,1% 50 g



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° expediente	Assunto	Data do expediente	N° expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS SUPERDOSE DIZERES LEGAIS		
15/12/2014	NÃO DISPONÍVEL	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/12/2014	NÃO DISPONÍVEL	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/12/2014	DIZERES LEGAIS (ALTERAÇÃO DO ENDEREÇO DA IMPORTADORA NO BRASIL)	VP - BU_03 VPS - BU_03	0,1% 50 g