

ESTALIS®

estradiol/acetato de noretisterona

Forma Farmacêutica e Apresentações

Sistemas transdérmicos.

ESTALIS 50/140: Embalagens com 8 e 24 sistemas transdérmicos de ESTALIS 50/140 (50 microgramas/dia de estradiol + 140 microgramas/dia de acetato de noretisterona).

ESTALIS 50/250: Embalagens com 8 e 24 sistemas transdérmicos de ESTALIS 50/250 (50 microgramas/dia de estradiol + 250 microgramas/dia de acetato de noretisterona).

USO ADULTO

Composição

ESTALIS 50/140

Cada sistema transdérmico contém:

estradiol (na forma de hemihidrato de estradiol).....0,620 mg
acetato de noretisterona.....2,70 mg

Liberam por dia 50 microgramas de estradiol e 140 microgramas de acetato de noretisterona.

Excipientes: silicone adesivo, adesivo acrílico, povidona, ácido oléico, dipropilenoglicol, tolueno, álcool isopropílico, matriz adesiva, filme laminado de poliéster, revestimento de fluoropolímero.

ESTALIS 50/250

Cada sistema transdérmico contém:

estradiol (na forma de hemihidrato de estradiol).....0,5 mg
acetato de noretisterona4,8 mg

Liberam por dia 50 microgramas de estradiol e 250 microgramas de acetato de noretisterona.

Excipientes: silicone adesivo, adesivo acrílico, povidona, ácido oléico, dipropilenoglicol, tolueno, álcool isopropílico, matriz adesiva, filme laminado de poliéster, revestimento de fluoropolímero.

INFORMAÇÕES À PACIENTE

Ação esperada do medicamento: ESTALIS é uma terapia de reposição estrogênica sistêmica, que minimiza os sintomas da deficiência estrogênica em mulheres na menopausa.

Cuidados de armazenamento: ESTALIS deve ser conservado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) até a dispensação ou início do tratamento. Após o início do tratamento o produto pode ser conservado em temperatura abaixo de 25°C por no máximo 6 meses, respeitando o prazo de validade impresso no cartucho.

Prazo de validade: A data de validade está impressa no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

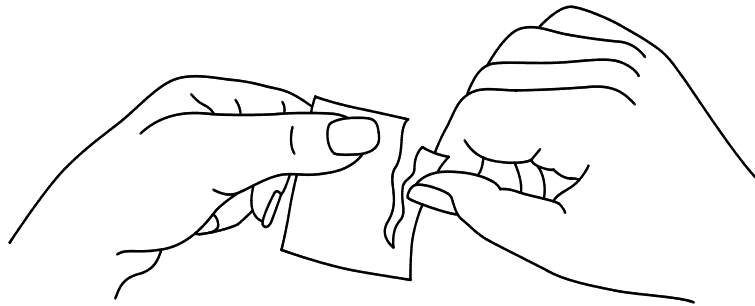
Gravidez e lactação: ESTALIS não deve ser utilizado durante a gravidez ou a lactação, portanto informe ao seu médico sobre suspeita ou ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando.

Cuidados de administração: Antes de utilizar o medicamento, confira o nome no rótulo para não haver enganos. Não utilize ESTALIS caso haja sinais de violação e/ou danificações da embalagem. Deve-se iniciar o tratamento aplicando sobre a

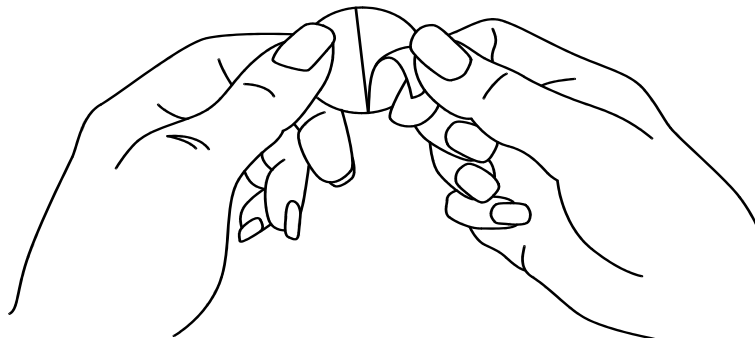
pele 1 sistema transdérmico de ESTALIS a cada 3 ou 4 dias durante o ciclo de 28 dias. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

A face adesiva de ESTALIS deve ser colada nas nádegas ou no abdômen.

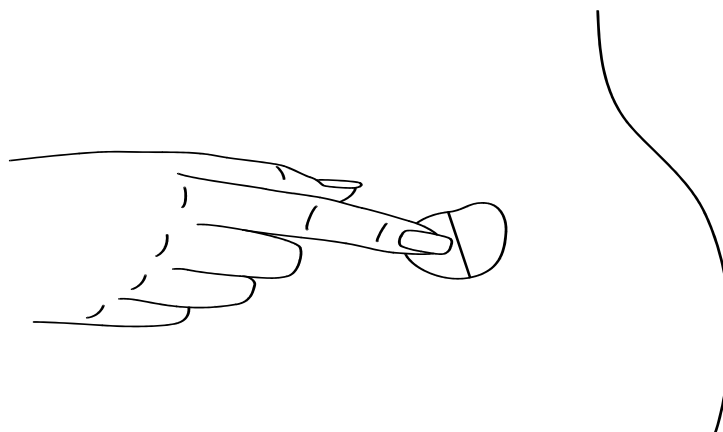
- 1- Cada sistema é embalado individualmente em um sachê protetor. Para abrir, rasgue o sachê no local identificado (não use tesouras para evitar danos ao adesivo) e remova o sistema.



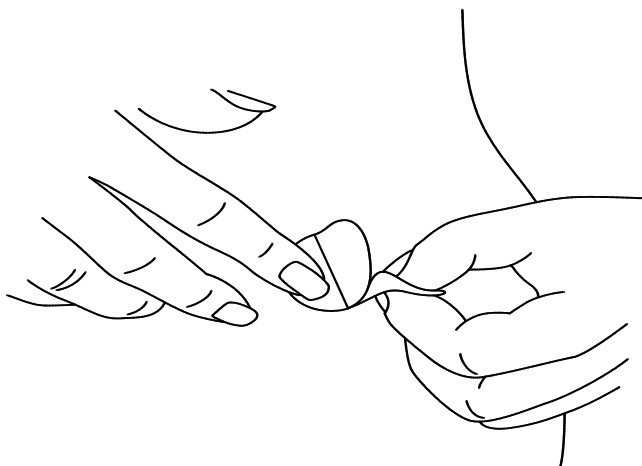
- 2- Uma película firme de proteção cobre o lado adesivo do sistema. Este lado adesivo será colocado sobre a pele. Deixe o adesivo com a película protetora voltada para você. Remova metade desta película. Tente evitar tocar na porção adesiva com os seus dedos.



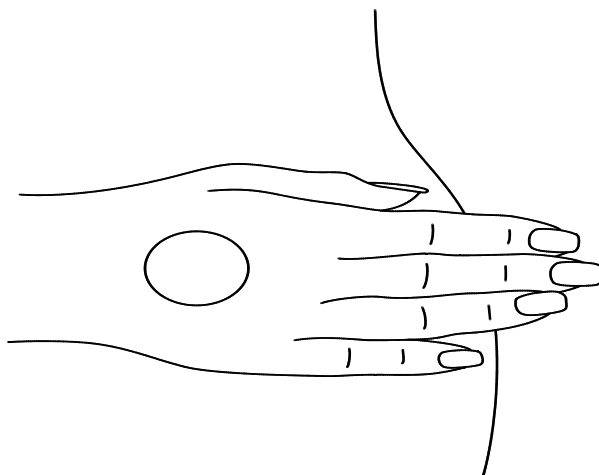
- 3- Segure o sistema pela outra metade da película e aplique o lado adesivo em uma área seca do abdômen.



- 4- Dobre a outra metade do sistema para expor o restante da película protetora. Segure a borda da película e retire-a do adesivo.



- 5- Pressione o adesivo firmemente contra a pele com a palma da mão por 10 segundos e esfregue cuidadosamente para baixo.



Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. As reações adversas relatadas com maior frequência foram: dor de cabeça, dor e sensibilidade nas mamas e reações no local da aplicação do sistema transdérmico, como vermelhidão. Outras reações são: vertigem, depressão, nervosismo, insônia e instabilidade emocional, aumento da pressão sangüínea, tromboembolismo venoso, náuseas, flatulência, diarreia, dispepsia e dor abdominal, vômitos e transaminases elevadas, cálculos biliares e doenças biliares, icterícia colestática, acne, *rash* (erupção), prurido e pele seca, descoloração da pele, aumento da mama, dismenorréia e distúrbios menstruais, menorragia, leucorréia, hemorragia vaginal, espasmos uterinos, vaginite e hiperplasia endometrial, leiomioma uterino, cistos paratubulares e pólipos endocervicais, dor nas costas, astenia, ganho de peso e edema periférico.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes ou durante o tratamento.

Contra-indicações e precauções: ESTALIS não deve ser utilizado em caso de hipersensibilidade a estrogênios, progestógenos ou a qualquer componente deste produto, gravidez confirmada ou suspeita, amamentação, neoplasia estrogênio-dependente confirmada ou suspeita, câncer de mama confirmado ou suspeito, sangramento vaginal anormal não diagnosticado, doença hepática grave, porfiria e alterações tromboembólicas ativas ou tromboflebite.

ESTALIS não apresenta efeito contraceptivo, nem restaura a fertilidade.

“Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais graves.”

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Descrição

O ESTALIS é um sistema transdérmico de estradiol/acetato de noretisterona, com matriz adesiva, destinada a liberar tanto estradiol quanto acetato de noretisterona (NETA) continuamente quando aplicado na pele íntegra.

Está disponível em dois sistemas, proporcionando as seguintes taxas de liberação de estradiol e acetato de noretisterona.

Tamanho do Sistema	Estradiol (mg)	NETA ¹ (mg)	Taxa Nominal de Liberação ² (mg por dia) Estradiol/NETA
9 cm ²	0,62	2,7	0,05/0,14
16 cm ²	0,51	4,8	0,05/0,25

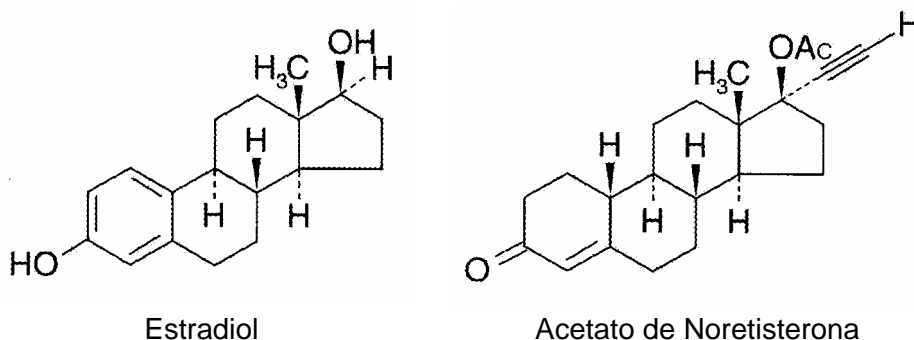
¹NETA = acetato de noretisterona

²Baseada em dados de fluxo *in vivo/in vitro*, liberação de ambos os componentes por dia, através da pele com permeabilidade média (variação interindividual na permeabilidade da pele é de aproximadamente 20%).

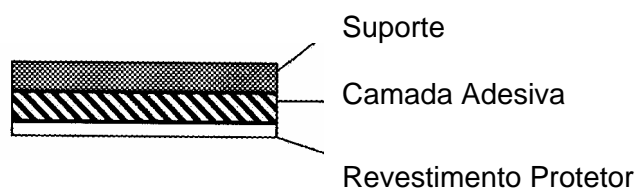
Estradiol é um pó de cor variando de branco a branco cremoso, inodoro, cristalino, descrito quimicamente como estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol. O peso molecular do estradiol é 272,39 e a fórmula molecular é C₁₈H₂₄O₂.

Acetato de noretisterona é um pó de cor variando de branco a branco cremoso, inodoro, cristalino, descrito quimicamente como acetato de 17-hidróxi-19-nor-17α-pregn-4-en-20-in-3-ona. O peso molecular do acetato de noretisterona é 340,47 e a fórmula molecular é C₂₂H₂₈O₃.

As fórmulas estruturais do estradiol e do acetato de noretisterona são:



ESTALIS é um sistema transdérmico de liberação de medicamento com matriz adesiva sem álcool, constituído de três camadas. Procedendo da superfície visível para a superfície em contato com a pele, estas camadas são: suporte, camada adesiva e revestimento protetor. A matriz adesiva, contendo estradiol e acetato de noretisterona, é aplicada a um suporte de filme laminado de acetato de poliéster/etileno vinil num lado, sendo protegida no outro lado por um revestimento de liberação coberto com fluoropolímero transparente. Este revestimento transparente deve ser removido antes do uso. Cada sistema está contido dentro de um sachê selado a quente.



Os componentes ativos do sistema são estradiol e acetato de noretisterona. Os demais componentes do sistema são farmacologicamente inativos: adesivo multipolimérico baseado em silicone e acrílico, povidona, ácido oléico NF e dipropilenoglicol.

Farmacodinâmica

Estrogênios são amplamente responsáveis pelo desenvolvimento e pela manutenção do sistema reprodutor feminino e das características sexuais secundárias. Embora existam estrogênios circulantes num equilíbrio dinâmico de interconversões metabólicas, o estradiol é o principal estrogênio humano intracelular e é substancialmente mais potente do que seus metabólitos, estrona e estriol, no nível do receptor. A fonte primária de estrogênio em mulheres adultas com ciclos regulares é o folículo ovariano, que secreta de 70 a 500 µg de estradiol diariamente, dependendo da fase do ciclo menstrual. Após a menopausa, a maior parte do estrogênio endógeno é produzida por conversão da androstenediona, secretada pelo córtex adrenal, em estrona pelos tecidos periféricos. Assim, a estrona e o sulfato de estrona, são os estrogênios circulantes mais abundantes em mulheres na pós-menopausa.

Estrogênios circulantes modulam a secreção pituitária das gonadotrofinas, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) através de um mecanismo de retroalimentação negativa e a terapia de reposição de estrogênio age para reduzir os níveis elevados destes hormônios observados em mulheres na pós-menopausa.

Farmacocinética

Absorção: *Estradiol:* estrogênios, usados em terapia de reposição hormonal, são bem absorvidos através da pele, das membranas mucosas e do trato gastrointestinal. A administração de ESTALIS a cada 3 ou 4 dias em mulheres na pós-menopausa produz concentrações médias de estradiol no soro de 45 a 50 pg/mL (em estado de equilíbrio), que são equivalentes às variações normais observadas na fase folicular inicial em mulheres na pré-menopausa. Estas concentrações são obtidas dentro de 12 a 24 horas após a aplicação de ESTALIS. Flutuações mínimas em concentrações de estradiol no soro são observadas após a aplicação de ESTALIS, indicando liberação de hormônio consistente no intervalo de aplicação.

Num estudo, as concentrações de estradiol no soro foram medidas em 40 mulheres saudáveis na pós-menopausa, em três aplicações de ESTALIS consecutivas no abdômen (cada dose foi aplicada em três períodos de 3,5 dias). Os parâmetros farmacocinéticos correspondentes estão resumidos na Tabela I abaixo.

Tabela I. Concentrações Médias de Estradiol e Estrona no Soro (SD) (pg/mL) em Estado de Equilíbrio (Não Corrigidas para os Níveis Basais)

Estradiol				
Dimensão do Sistema	Dose de Estradiol/NETA (mg por dia)	C _{max}	C _{min}	C _{média}
9 cm ²	0,05/0,14	71(32)	27(17)	45(21)
16 cm ²	0,05/0,25	71(30)	37(17)	50(21)
Estrona				
9 cm ²	0,05/0,14	72(23)	49(19)	54(19)
16 cm ²	0,05/0,25	78(22)	58(22)	60(18)

Noretisterona: progestógenos, usados em terapia de reposição hormonal, são bem absorvidos através da pele, das membranas mucosas e do trato gastrointestinal. São obtidas concentrações em estado de equilíbrio de noretisterona dentro de 24 horas de aplicação dos sistemas de liberação transdérmico de ESTALIS. Flutuações mínimas em concentrações de noretisterona no soro são observadas após o tratamento com ESTALIS, indicando liberação consistente de hormônio no intervalo de aplicação. Concentrações de noretisterona no soro aumentam linearmente com doses crescentes de acetato de noretisterona.

Num estudo, as concentrações de noretisterona no soro foram medidas em 40 mulheres saudáveis na pós-menopausa, em três aplicações de ESTALIS consecutivas no abdômen (cada dose foi aplicada em três períodos de 3,5 dias). Os parâmetros farmacocinéticos correspondentes estão resumidos na Tabela II abaixo.

Tabela II. Concentrações Médias de Noretisterona no Soro (SD) (pg/mL) em Estado de Equilíbrio

Noretisterona				
Dimensão do Sistema	Dose de Estradiol/NETA (mg por dia)	C _{max}	C _{min}	C _{média}
9 cm ²	0,05/0,14	617(341)	386(137)	489(244)
16 cm ²	0,05/0,25	1060(543)	686(306)	840(414)

Distribuição: *Estradiol:* circula no sangue ligado à globulina de ligação do hormônio sexual (SHBG) e, em menor escala, à albumina.

Noretisterona: no plasma, a noretisterona está aproximadamente 90% ligada à SHBG e à albumina.

Metabolismo e Excreção: *Estradiol:* estradiol liberado transdermicamente é metabolizado em pequena escala pela pele e desvia do efeito de primeira passagem observado com produtos de estrogênio administrados oralmente. Níveis terapêuticos de estradiol no soro com níveis de conjugados de estrona e estrona circulantes mais baixos são obtidos com doses transdérmicas menores (diárias e totais) se comparados com a terapia oral e as concentrações mais aproximadas da pré-menopausa.

Estradiol tem uma meia vida de eliminação curta de aproximadamente 2 a 3 horas; portanto, observa-se um declínio rápido nos níveis do soro depois que é removido o sistema transdérmico de estradiol/acetato de noretisterona, ESTALIS. Dentro de 4 a 8 horas, as concentrações de estradiol no soro retornam aos níveis pré-tratamento de pós-menopausa (< 20 pg/mL).

Dados de concentração dos estudos da Fase II e III indicam que a farmacocinética de estradiol não altera no decorrer do tempo, sugerindo não haver evidência de acúmulo de estradiol após períodos prolongados de uso do sistema transdérmico (até um ano).

Noretisterona: acetato de noretisterona é hidrolizado para a metade ativa, noretisterona, na maior parte dos tecidos, incluindo pele e sangue. Noretisterona é metabolizada primariamente no fígado; contudo, a administração transdérmica diminui significativamente o metabolismo porque é evitado o efeito hepático da primeira passagem.

A meia vida de eliminação da noretisterona é de 6 a 8 horas. As concentrações de noretisterona no soro diminuem rapidamente e são inferiores a 50 pg/mL dentro de 48 horas após a remoção do sistema de liberação transdérmica de ESTALIS.

Dados de concentração dos estudos da Fase II e III indicam que a farmacocinética de noretisterona não altera no decorrer do tempo, sugerindo não haver evidência de acúmulo de noretisterona após períodos prolongados de uso do sistema transdérmico (até um ano).

Adesão: Calculando a média em seis experimentos clínicos com duração de 3 meses a um ano, das 1287 pacientes tratadas, os sistemas transdérmicos ESTALIS aderiram totalmente à pele, aproximadamente 90% do tempo no período de uso de 3 a 4 dias. Menos de 2% das pacientes exigiram reaplicação ou reposição de sistemas devido a levantamento ou soltura. Apenas duas pacientes (0,2%) interromperam a terapia durante os experimentos clínicos devido à falta de adesão.

Populações Especiais: ESTALIS tem sido estudado apenas em mulheres na pós-menopausa.

Dados de segurança pré-clínicos

Estudos em animais com estradiol e acetato de noretisterona têm mostrado somente efeitos que podem ser esperados a partir de substâncias estrogênicas e progestógenas, respectivamente.

Informações adicionais obtidas nos estudos clínicos

Em dois experimentos clínicos destinados a avaliar o grau de alívio de sintomas vasomotores moderados a graves em mulheres na pós-menopausa (n=332), ESTALIS foi administrado durante três ciclos de 28 dias em regimes de tratamento Combinado Contínuo ou Seqüencial Contínuo *versus* placebo. No regime Combinado Contínuo, ESTALIS foi aplicado em todos os três ciclos, substituindo o sistema duas vezes por semana. No regime Seqüencial Contínuo, um sistema transdérmico de 0,05 mg de estradiol somente, foi aplicado duas vezes por semana durante os primeiros 14 dias de um ciclo de 28 dias; ESTALIS foi aplicado durante os 14 dias restantes do ciclo e substituído também duas vezes por semana. O número médio de rubores quentes no nível basal foi de 10 a 11 por dia e de 11 a 12 por dia, respectivamente, nos experimentos de regime Combinado Contínuo e

Seqüencial Contínuo. O número médio e a intensidade de rubores quentes diários (população com intenção de se tratar) foram reduzidos significativamente do nível basal até o ponto final com administração Combinada Contínua ou Seqüencial Contínua de ESTALIS em todas as doses, se comparada com placebo (população com intenção de se tratar) (Vide abaixo).

Alteração Média Ajustada no Número de Rubores Quentes e Intensidade Diária de Rubores Quentes por Dia em Terapia Transdérmica Contínua Combinada com ESTALIS

	<u>ESTALIS</u>		<u>Placebo</u>
	Contínuo	Combinado	
Alteração Média Ajustada a partir do Nível Basal ¹	0,05/0,14 mg por dia ² n = 57	0,05/0,25 mg por dia ² n = 52	n = 51
Número de Rubores Quentes ³	-9,3 ⁵	-8,9 ⁵	-6,2
Intensidade Diária de Rubores Quentes ^{3,4}	-4,6 ^{5,6}	-5,0 ⁵	-2,8 ⁷

- ¹ As médias foram ajustadas para o desequilíbrio entre os grupos de tratamento e os investigadores (média dos mínimos quadrados de ANOVA).
- ² Miligramas de estradiol/acetato de noretisterona liberados diariamente por cada um dos sistemas.
- ³ Pacientes que tiveram observações no início e no final.
- ⁴ A intensidade de rubores quentes foi avaliada numa escala de 0 a 9 (nenhuma = 0; fraca = 1-3; moderada = 4-6, grave = 7-9).
- ⁵ Valor P *versus* placebo = <0,001.
- ⁶ Número total de pacientes com dados disponíveis é 56.
- ⁷ Número total de pacientes com dados disponíveis é 50.

Alteração Média Ajustada no Número de Rubores Quentes e Intensidade Diária de Rubores Quentes por Dia em Terapia Transdérmica Seqüencial Contínua com ESTALIS

	<u>ESTALIS</u>		<u>Placebo</u>
	Seqüencial	Contínuo	
Alteração Média Ajustada a partir do Nível Basal ¹	0,05/0,14 mg por dia ² n = 54	0,05/0,25 mg por dia ² n = 59	n = 53
Número de Rubores Quentes ³	-9,3 ⁵	-9,5 ⁵	-5,5
Intensidade Diária de Rubores Quentes ^{3,4}	-4,4 ⁵	-4,5 ⁵	-2,1

- ¹ As médias foram ajustadas para o desequilíbrio entre os grupos de tratamento e os investigadores (média dos mínimos quadrados de ANOVA).
- ² Miligramas de estradiol/acetato de noretisterona liberados diariamente por cada um dos sistemas.
- ³ Pacientes que tiveram observações no início e no final.
- ⁴ A intensidade de rubores quentes foi avaliada numa escala de 0 a 9 (nenhuma = 0; fraca = 1-3; moderada = 4-6, grave = 7-9).
- ⁵ Valor P *versus* placebo = <0,001.

O uso de terapia com estrogênio tem sido associada a um risco aumentado de hiperplasia endometrial, uma possível precursora de adenocarcinoma endometrial.

Progestógenos agem contra os efeitos estrogênicos, reduzindo o número de receptores de estradiol nucleares e suprimindo a síntese de DNA epitelial em tecido endometrial.

Estudos clínicos indicam que a adição de progestógeno num regime de reposição estrogênica, pelo menos 12 dias por ciclo, reduz a incidência de hiperplasia endometrial e o risco potencial de adenocarcinoma em mulheres com úteros intactos. Não tem sido demonstrado que a adição de progestógeno num regime de reposição estrogênica interfere na eficácia da terapia para reposição de estrogênio, quanto às suas indicações aprovadas.

O ESTALIS foi eficiente para reduzir a incidência de hiperplasia endometrial induzida por estrogênio depois de 1 ano de terapia em dois experimentos clínicos da Fase II. Novecentas e noventa e cinco mulheres na pós-menopausa (com úteros intactos) foram tratadas com (a) regime contínuo de ESTALIS apenas (regime Combinado Contínuo), (b) um regime seqüencial com sistema transdérmico de estradiol 0,05 mg apenas, seguido de um sistema transdérmico ESTALIS (regime Seqüencial Contínuo) ou (c) regime contínuo com um sistema transdérmico de estradiol 0,05 mg apenas. A incidência de hiperplasia endometrial (ponto final primário) foi significativamente menor depois de 1 ano de terapia com regime ESTALIS do que com o sistema transdérmico de estradiol apenas. As tabelas abaixo resumem estes resultados (população com intenção de se tratar).

Incidência de Hiperplasia Endometrial em Esquema de Tratamento com ESTALIS Combinado Contínuo

	ESTALIS Contínuo Combinado		Sistema transdérmico de estradiol 0,05 mg Contínuo
	0,05/0,14 mg por dia ¹	0,05/0,25 mg por dia ¹	0,05 mg por dia
	No. de Pacientes com Biópsias ²	123	98
No. (%) de Pacientes com Hiperplasia	1(<1%) ^{3,4}	1(1%) ^{3,5}	39(38%)

¹ Miligramas de estradiol/NETA liberados diariamente por cada um dos sistemas

² Biópsia após 12 ciclos de tratamento ou hiperplasia antes do ciclo 12

³ Comparação de regime combinado contínuo *versus* adesivo com somente estradiol foi significativa (p < 0,001).

⁴ Esta paciente tinha hiperplasia no início.

⁵ Uma das 39 pacientes tinha hiperplasia num pólipó endometrial.

Incidência de Hiperplasia Endometrial em Esquema de Tratamento com ESTALIS Seqüencial Contínuo

	ESTALIS Seqüencial Contínuo		Sistema transdérmico de estradiol 0,05 mg Contínuo
	0,05/0,14 mg por dia ¹	0,05/0,25 mg por dia ¹	0,05 mg por dia
	No. de Pacientes com Biópsias ²	117	114
No. (%) de Pacientes com Hiperplasia	1 (<1%) ^{3,4}	1(1%) ^{3,5}	23(20%)

¹ Miligramas de estradiol/NETA liberados diariamente por cada um dos sistemas.

² Biópsia após 12 ciclos de tratamento ou hiperplasia antes do ciclo 12.

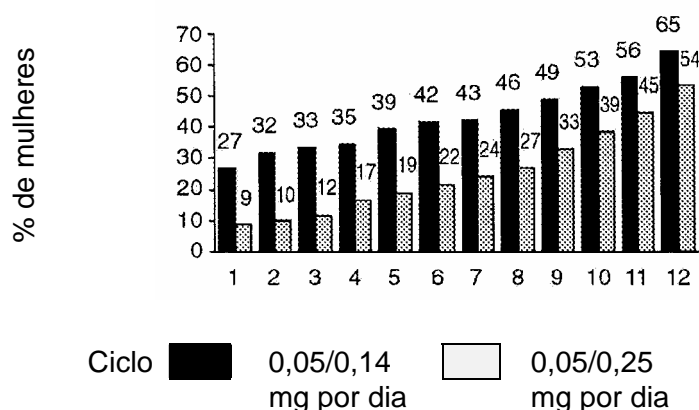
³ Comparação de regime combinado contínuo *versus* adesivo com somente estradiol foi significativa ($p < 0,001$).

⁴ Esta paciente tinha hiperplasia no início.

⁵ Esta paciente tinha hiperplasia num pólo endometrial.

Com o regime Combinado Contínuo, das mulheres tratadas com o sistema transdérmico de estradiol/acetato de noretisterona, ESTALIS, e que completaram o estudo de um ano, a incidência de amenorréia cumulativa (a ausência de sangramento ou de perda de pequena quantidade de sangue durante um ciclo de 28 dias e sustentada até o fim do estudo) aumentou no decorrer do tempo. A incidência de amenorréia do ciclo 10 a 12 foi de 53% e de 39% para grupos de tratamento com ESTALIS de 0,05/0,14 mg por dia e o ESTALIS de 0,05/0,25 mg por dia, respectivamente. Mulheres que tiveram sangramento, caracterizaram-no normalmente como leve (intensidade de 1,3 numa escala de 1 a 4) com uma duração de 4 e 6 dias para grupo de tratamento com ESTALIS de 0,05/0,14 mg por dia e ESTALIS de 0,05/0,25 mg por dia, respectivamente.

Incidência de Amenorréia* Cumulativa em Terapia Transdérmica Combinada Contínua ESTALIS por Ciclo num Período de Um Ano (População Com Intenção de Tratamento)



* Amenorréia cumulativa é definida como a ausência de sangramento durante um ciclo de 28 dias e sustentada até o fim do estudo.

Informação Sobre os Efeitos nos Lipídios: os resultados de experimentos clínicos realizados numa população 90% caucasiana, com baixo risco de doença cardiovascular, demonstraram que comparado com tratamento com estrogênio 0,05 mg apenas, ESTALIS revelou reduções significativamente maiores nas concentrações totais de colesterol (CT). Contudo, os valores médios de HDL-colesterol diminuíram depois de um ano de terapia com ESTALIS, enquanto houve aumento nas usuárias do sistema transdérmico de estradiol 0,05 mg apenas. Alterações em CT/HDL foram mínimas depois de um ano de terapia em grupos de tratamento tanto com sistema transdérmico de estradiol 0,05 mg apenas quanto com ESTALIS. Reduções de triglicérides foram observadas em ambos os regimes com ESTALIS.

As seguintes tabelas resumem os parâmetros de lipídios destes dois experimentos clínicos em 955 mulheres na pós-menopausa (com úteros intactos) depois de 1 ano de terapia. Foram tratadas com (a) um regime contínuo de ESTALIS apenas (regime Combinado Contínuo), (b) um regime ESTALIS seqüencial consistindo de um sistema transdérmico de 0,05 mg de estradiol apenas, seguido de um sistema transdérmico ESTALIS (regime Seqüencial Contínuo) ou (c) um regime contínuo com um sistema transdérmico de estradiol apenas. Os valores abaixo representam a

alteração percentual média a partir do nível basal em pacientes com dados do início e após 1 ano.

Valores do Perfil de Lipídios, Alteração Percentual Média Ajustada a partir do Nível Basal após um ano de Terapia Transdérmica com ESTALIS Combinada Contínua

Parâmetro de Lipídios (%)	ESTALIS Contínuo Combinado		Sistema transdérmico de estradiol Contínuo
	0,05/0,14 mg por dia ¹ n = 122	0,05/0,25 mg por dia ¹ n = 99	0,05 mg por dia n = 79
Colesterol total	-5,4% ²	-8,6% ³	-2,0%
HDL	-3,1% ³	-9,1% ³	+7,3%
LDL	-4,6% ⁴	-7,6% ⁵	-3,4%
Triglicérides	-4,6%	-9,5%	-6,7%

¹ Representa miligramas de estradiol/NETA liberados diariamente por cada um dos sistemas.

² Comparação com o sistema transdérmico de estradiol apenas foi significativa (p<0,05).

³ Comparação com o sistema transdérmico de estradiol apenas foi significativa (p<0,001).

⁴ Número total de pacientes com dados disponíveis é 121.

⁵ Número total de pacientes com dados disponíveis é 97.

Valores do Perfil de Lipídios, Alteração Percentual Média Ajustada a partir do Nível Basal Após Um ano de Terapia Transdérmica com ESTALIS Sequencial Contínua

Parâmetro de Lipídio (%)	ESTALIS Sequencial Contínua		Sistema transdérmico de estradiol Contínuo
	0,05/0,14 mg por dia ¹ n = 117	0,05/0,25 mg por dia ¹ n = 115	0,05 mg por dia n = 105
Colesterol Total	-4,1% ²	-9,0% ³	-1,0%
HDL	-4,7% ³	-8,9% ³	+0,9%
LDL	-1,2% ⁴	-6,8% ^{2,5}	-2,0%
Triglicérides	-8,2%	-14,1% ³	+13,2%

¹ Representa miligramas de estradiol/NETA liberados diariamente por cada um dos sistemas

² Comparação com o sistema transdérmico de estradiol apenas foi significativa (p<0,05).

³ Comparação com o sistema transdérmico de estradiol apenas foi significativa (p<0,001).

⁴ Número total de pacientes com dados disponíveis é 116.

⁵ Número total de pacientes com dados disponíveis é 114.

⁶ Número total de pacientes com dados disponíveis é 103.

Indicações

Em mulheres com útero intacto, o sistema transdérmico ESTALIS é indicado como segue:

- Para tratamento de sintomas vasomotores de moderados a graves associados com a menopausa.
- Para tratamento de atrofia vulvar e vaginal.
- Para tratamento de hipoestrogenismo devido a hipogonadismo, castração ou insuficiência ovariana primária.

Contra-indicações

Estrogênios/progestógenos combinados não deveriam ser usados em mulheres em qualquer das seguintes condições ou circunstâncias:

- *Gravidez conhecida ou suspeita, inclusive o uso para teste ou como teste para diagnosticar gravidez. Estrogênio ou progestógeno pode causar danos fetais, quando administrado a mulheres grávidas.*
- *Câncer de mama, conhecido ou suspeito.*
- *Neoplasia, conhecida ou suspeita, dependente de estrogênio.*
- *Sangramento genital anormal não diagnosticada.*
- *Distúrbios ativos tromboembólicos ou causados por tromboflebite ou um histórico documentado destas condições ou ataque.*
- *Hipersensibilidade conhecida a estrogênio, progestógeno ou a quaisquer componentes do sistema transdérmico de estradiol/acetado de noretisterona, ESTALIS.*

Advertências

Indução de Neoplasmas Malignos:

- *Câncer Endometrial: O risco relatado de câncer endometrial entre usuárias de estrogênio é de aproximadamente 2 a 12 vezes ou mais do que em não usuárias e parece depender da duração do tratamento e da dose de estrogênio. A maioria dos estudos não revela aumento significativo do risco associado ao uso de estrogênios por menos de um ano. O maior risco parece estar associado com uso prolongado - com riscos aumentados de 15 a 24 vezes durante cinco anos ou mais. Nos três estudos, a persistência de risco foi demonstrada por 8 anos e mais de 15 anos depois da interrupção do tratamento com estrogênio. Num estudo, ocorreu uma redução significativa na incidência de câncer endometrial seis meses após a retirada de estrogênio. Outros estudos demonstraram um risco reduzido de câncer endometrial ou risco de retornar aos níveis de tratamento pré-estrogênio, quando um progestógeno foi administrado em combinação com terapia de reposição de estrogênio.*

Experimentos clínicos demonstraram que, quando progestógeno foi administrado com estrogênio, como no sistema ESTALIS versus terapia com somente estrogênio, há uma incidência marcadamente reduzida de hiperplasia endometrial ($\leq 1\%$ versus $\geq 20\%$, respectivamente), um possível precursor de câncer endometrial.

- *Câncer de Mama: Embora alguns estudos epidemiológicos sugiram um aumento muito modesto do risco de câncer de mama em usuárias apenas de estrogênio versus não usuárias, outros estudos não revelaram nenhum aumento de risco. A adição de progestógeno ao estrogênio pode aumentar o risco de câncer de mama em relação àquele notado mais significativamente em não usuárias de hormônio (em torno de 24-40%), embora isto se baseie exclusivamente em estudos epidemiológicos e conclusões definitivas aguardam futuros experimentos clínicos controlados.*

Mulheres sem útero que requeiram reposição hormonal deveriam receber apenas terapia estrogênica evitando exposição desnecessária aos progestógenos. Não se acredita que mulheres com útero que forem candidatas à terapia de curto prazo com

estrogênio/progestógeno (para alívio de sintomas vasomotores) apresentem risco substancialmente maior de câncer de mama. Mulheres com útero, que forem candidatas ao uso prolongado de terapia com estrogênio/progestógeno, devem ser informadas sobre os benefícios e os riscos potenciais (inclusive quanto ao risco aumentado de câncer de mama). Todas as mulheres devem ter suas mamas examinadas por um médico anualmente e fazer auto-exame das mamas mensalmente. Além disso, exames de mamografia devem ser programados conforme recomendação médica, com base na idade da paciente e nos fatores de risco.

- Lesões Congênitas com Potencial Maligno: Terapia com estrogênio durante a gravidez está associada com um risco maior de distúrbios no trato reprodutivo congênito fetal e possivelmente outros defeitos de nascença. Estudos em mulheres que receberam DES (dietilestilbestrol) durante a gravidez revelaram que a progênie feminina tem um risco maior de adenose vaginal, displasia celular escamosa do colo uterino e tumor de células claras da vagina, posteriormente durante a vida; a progênie masculina tem um maior risco de anormalidades urogenitais e possivelmente câncer testicular posteriormente durante a vida. Embora algumas destas alterações sejam benignas, outras são precursoras de malignidade.

Doença cardiovascular: Grandes doses de estrogênio (5 mg de estrogênio conjugado por dia), comparadas com as usadas para tratar câncer da próstata e de mama, demonstraram, num grande experimento clínico prospectivo em homens, que aumentam o risco de infarto do miocárdio não fatal, embolismo pulmonar e tromboflebite. Estes riscos não podem ser necessariamente extrapolados de homens para mulheres ou de terapia com estrogênio não oposto para estrogênio/progestógeno em combinação. Contudo, para evitar o risco cardiovascular teórico associado com altas doses de estrogênio, a dose para terapia de reposição de estrogênio não deveria exceder a dose efetiva mais baixa.

Hipercalcemia: A administração de estrogênios pode conduzir a uma hipercalcemia grave em pacientes com câncer de mama e metástases ósseas. Se isto ocorrer, o ESTALIS deve ser interrompido e medidas apropriadas devem ser tomadas para reduzir o nível de cálcio no soro.

Distúrbios Tromboembólicos: O médico deve ser alertado para as manifestações mais precoces de distúrbios trombóticos (tromboflebite, distúrbios cerebrovasculares, embolismo pulmonar e trombose retinal). Se ocorrer algum destes ou existir suspeita, deve-se interromper imediatamente o uso de ESTALIS.

Anormalidades Visuais: Se houver perda repentina de visão, parcial ou total, ou surgimento repentino de proptose, diplopia ou enxaqueca, deve-se interromper o uso de ESTALIS. ESTALIS deve ser interrompido se o exame revelar papiloedema ou lesões vasculares retiniais.

“Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais graves.”

Precauções

Em geral: Baseadas em experiência com estrogênios e/ou progestógenos:

- Câncer Endometrial: Progestógenos tomados com drogas estrogênicas reduzem significativamente, mas não eliminam o risco de câncer endometrial que está associado com o uso de estrogênio. É importante o cuidado clínico estrito de todas as mulheres que tomam estrogênios. Medidas diagnósticas adequadas, inclusive amostragem endometrial quando apropriada, devem ser praticadas para eliminar a malignidade em todos os casos de sangramento vaginal anormal, persistente ou recorrente não diagnosticado. Não há prova de que estrogênios “naturais” são mais ou menos prejudiciais do que estrogênios “sintéticos” em doses equi-estrogênicas.

- *Uso em Mulheres Que Sofreram Histerectomia: Dados existentes não recomendam o uso da combinação de estrogênio e progestógeno em mulheres na pós-menopausa sem útero (Veja Adição de Progestógeno).*

- *Adição de Progestógeno: Há possíveis riscos que podem estar associados com a administração conjunta de progestógeno em terapia de reposição hormonal estrogênica. Estes riscos, que incluem efeitos adversos no metabolismo dos carboidratos e diminuição da tolerância à glicose não têm sido observados em experimentos clínicos com ESTALIS.*

A possível intensificação da atividade mitótica no tecido epitelial da mama tem sido relatada também com terapia com progestógeno oral. Embora sejam desconhecidos os efeitos de progestógenos adicionadas sobre o risco de câncer de mama, evidência epidemiológica disponível sugere que os progestógenos não reduzem e podem intensificar moderadamente a incidência aumentada de câncer de mama, que tem sido relatada com a terapia prolongada de reposição de estrogênio. (Veja "Advertências").

- *Exame Físico: Deve-se considerar um histórico médico e familiar completo, antes de começar qualquer terapia com estrogênio e, a partir daí, periodicamente. Os exames físicos devem incluir referência especial à pressão sangüínea, mamas, abdômen e aos órgãos pélvicos, assim como um teste cervical Papanicolau. De modo geral, não se deve prescrever estrogênio por mais de 1 ano, sem que se realize um outro exame físico.*

Efeitos Cardiovasculares: *Os efeitos de reposição de estrogênio sobre o risco de doença cardiovascular não foram estudados adequadamente. Contudo, os dados do Estudo sobre Reposição de Estrogênio/Progestógeno e o Coração (HERS), um experimento clínico controlado de prevenção secundária de 2.763 mulheres na pós-menopausa, com doença cardíaca documentada, não revelou benefícios. Durante um acompanhamento médio de 4,1 anos, o tratamento com estrogênio conjugado oral mais acetato de medroxiprogesterona não reduziu o índice total de casos de doença cardíaca coronária (CHD) em mulheres na pós-menopausa com doença coronariana estabelecida. Há mais casos de CHD no grupo tratado com hormônio do que no grupo de placebo no ano 1, mas menos casos nos anos 3 a 5.*

Doença na Vesícula Biliar: *Há um aumento relatado de 2 a 4 vezes no risco de doença na vesícula biliar cirurgicamente confirmada em mulheres na pós-menopausa recebendo estrogênios orais. Aumentos similares de doença na vesícula biliar não foram relatados com estradiol transdérmico. A terapia com estrogênio transdérmico não aumenta o índice de saturação de colesterol biliar; portanto, pode ser diminuído o risco.*

Pressão Sangüínea Alta: *Aumentos ocasionais, reversíveis de pressão sangüínea durante a terapia de reposição de estrogênio oral têm sido atribuídos a reações idiossincráticas aos estrogênios. Entretanto, muito freqüentemente, a pressão sangüínea permaneceu a mesma ou diminuiu.*

Teoricamente, na terapia com estrogênio e progestógeno, as elevações da pressão sangüínea poderiam ser resultados de níveis II aumentado de substrato de renina ou angiotensina, embora estes aumentos não tenham sido relatados em terapia transdérmica.

Estudos com o sistema transdérmico de estradiol/noretisterona, ESTALIS, não revelaram mudanças clinicamente significativas na pressão sangüínea entre pacientes tomando ESTALIS. Contudo, a pressão sangüínea deve ser monitorada em intervalos regulares com o uso de estrogênio.

Retenção de Fluido: *Porque os estrogênios e/ou os progestógenos podem causar certo grau de retenção de fluido, requer-se observação cuidadosa, quando condições, que possam ser influenciadas por este fator estiverem presentes por exemplo, asma, epilepsia, enxaqueca e disfunção cardíaca ou renal.*

Sangramento Uterino e Mastodinia: Certos pacientes podem desenvolver manifestações indesejáveis de estimulação estrogênica, tal como sangramento uterino anormal ou mastodinia. Nos casos de sangramento anormal não diagnosticado, ultrassonografia transvaginal ou amostragem de tecido endometrial é geralmente apropriada, mas a avaliação deve ser individualizada (Veja “Advertências”).

Coleção de Espécimes Patológicos: O patologista deve ser informado sobre terapia com estrogênio/progestógeno quando forem apresentados espécimes relevantes.

Com base em experiência com estrogênios ou progestógenos:

Hipercoagulabilidade: Alguns estudos têm revelado que mulheres recebendo terapia de reposição de estrogênio têm hipercoagulabilidade relacionada primariamente com a atividade antitrombina reduzida. Este efeito parece depender de dose e duração e é menos pronunciado do que aquele associado com o uso de contraceptivos orais. Adicionalmente, mulheres na pós-menopausa tendem a apresentar parâmetros de coagulação aumentados na linha base, se comparadas com mulheres na pré-menopausa. Estudos epidemiológicos, que empregaram primariamente produtos de estrogênio administrados oralmente, têm sugerido que a terapia de reposição hormonal (TRH) está associada com um risco relativamente aumentado de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (VTE), por exemplo, trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. O risco/benefício deveria, portanto, ser ponderado cuidadosamente em consulta com a paciente ao prescrever qualquer forma de TRH a mulheres com fator de risco para VTE.

Hiperlipoproteinemia Familiar: Terapia com estrogênio oral pode estar associada com aumentos de triglicérides no plasma levando a pancreatite e outras complicações em pacientes com deficiências familiares no metabolismo de lipoproteína. Dados da experiência com ESTALIS e outros estradióis transdérmicos relativos a lipoproteínas revelam consistentemente uma redução de triglicérides em mulheres na pós-menopausa. Contudo, pacientes com hiperlipoproteinemia familiar devem ser estritamente monitoradas quando em terapia com estrogênio.

Insuficiência hepática: Os estrogênios podem ser metabolizados de forma deficiente em pacientes com função do fígado prejudicada. Embora a terapia com estrogênio administrada transdermicamente evite o metabolismo hepático de primeira passagem, os estrogênios devem ser administrados com cuidado em tais pacientes.

Testes em Laboratório: A administração de estrogênio deve ser orientada geralmente pela resposta clínica na menor dose, ao invés de monitoramento laboratorial, para alívio de sintomas dessas indicações em que podem ser observados.

Carcinogênese, Mutagênese, Dano à Fertilidade

Administração contínua, por período longo, de estrogênios naturais e sintéticos em certas espécies de animais, aumenta a frequência de carcinoma de mama, do colo, da vagina e do fígado. Administração contínua, por período longo, de progestógenos naturais e sintéticos aumenta a frequência de tumores benignos no fígado em camundongos, mas não em ratos ou ratas (Veja “Contra-indicações e Advertências”).

Acetato de noretisterona não foi mutagênico numa bateria de ensaios de toxicidade genética *in vitro* ou *in vivo*.

Gravidez e lactação

Estrogênios não devem ser usados durante a gravidez. A terapia com estrogênio durante a gravidez está associada a um risco aumentado de defeitos congênitos no órgão reprodutivo do feto e possivelmente outros defeitos de nascença. Estudos de mulheres que receberam dietilestilbestrol (DES) durante a gravidez revelaram que a

progênie feminina tem posteriormente na vida um maior risco de adenose vaginal, displasia celular escamosa do colo uterino e tumor de células claras da vagina; a progênie masculina tem um maior risco, posteriormente na vida de anormalidades urogenitais e possivelmente câncer testicular. Embora algumas destas mudanças sejam benignas, outras são precursoras de malignidade. A Força Tarefa DES de 1985 concluiu que o uso de DES, durante a gravidez, está associado ao maior risco subsequente de câncer de mama na mãe, embora uma relação causal continue sem provas e o excesso de risco observado, seja similar àquele para vários outros fatores de risco de câncer de mama.

Vários relatórios sugerem também uma associação entre exposição intrauterina a medicamentos progestacionais no primeiro trimestre de gravidez e anormalidades genitais em fetos machos e fêmeas. O risco de hipospádias, de 5 a 8 por 1000 nascimentos de machos na população geral, pode ser aproximadamente o dobro com exposição a estes medicamentos. Há dados insuficientes para quantificar o risco para fetos femininos expostos; alguns destes medicamentos induzem a virilização suave da genitália externa do feto feminino.

Foram identificadas quantidades detectáveis de estradiol e noretisterona no leite de mães que receberam estes produtos e têm-se relatado que reduzem a quantidade e a qualidade do leite. Como princípio geral, a administração de algum medicamento às mães amamentando, deveria ser feita quando claramente necessária, uma vez que muitos medicamentos são excretados no leite humano.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Não são conhecidos.

Interações medicamentosas

Medicamentos que induzem as enzimas microssomais hepáticas, por exemplo, barbitúricos, anticonvulsivantes (incluindo hidantoína e carbamazepina), meprobamato, fenilbutazona e antibióticos (incluindo rifampicina), podem prejudicar a atividade de estrogênios e progestógenos (pode ocorrer sangramento irregular e recorrência de sintomas). A extensão da interferência com estradiol e acetato de noretisterona administrados por via transdérmica é desconhecida, mas considera-se que seja limitada por esta via, uma vez que evita o metabolismo hepático de primeira passagem.

Alterações em exames laboratoriais: Os seguintes testes em laboratório podem ser alterados pelo uso de estrogênios ou medicamentos combinados de estrogênio-progestógeno (tal como ESTALIS):

- . Tempo de Protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e tempo de agregação de plaquetas; contagem de plaquetas aumentadas; aumento dos fatores II, antígeno VII, antígeno VIII, atividade de coagulação VIII, complexos IX, X, XII, VII-X, complexos II-VII-X e beta-tromboglobulina; níveis reduzidos de anti-Fator Xa e antitrombina III; atividade reduzida de antitrombina III; níveis aumentados da atividade de fibrinogênio; antígeno e atividade de plasminogênio aumentados.
- . Aumento de globulina de ligação à tiróide (TBG) levando ao aumento do hormônio total da tiróide circulante medido pelo iodo ligado à proteína (PBI), níveis T₄ (por coluna ou radioimunoensaio) ou níveis T₃ (por radioimunoensaio). A captação de resina T₃ é diminuída, refletindo TBG elevado. Concentrações de T₄ livre e T₃ livre estão inalteradas.
- . Outras proteínas de ligação podem ser alteradas no soro, isto é, aumento da globulina de ligação ao corticosteróide (CBG), levando a um aumento de corticosteróides circulantes e SHBG diminuídos. Concentrações de hormônio biologicamente ativos ou livres estão inalteradas. Outras proteínas no plasma

podem ser aumentadas (substrato de angiotensinogênio/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

- . Concentrações reduzidas de colesterol total no soro, subfração de HDL e HDL₂, LDL e concentração de triglicérides.
- . Resposta reduzida ao teste de metirapona.
- . Concentração reduzida de folato no soro.
- . Retenção aumentada de sulfobromoftaleína.

Reações Adversas

Veja **Advertências** e **Precauções** sobre efeitos potencialmente adversos para o feto, a indução de neoplasmas malignos, doença cardiovascular, hipercalcemia, anormalidades visuais e efeitos adversos similares àqueles de contraceptivos orais, inclusive tromboembolismo.

Todos os eventos advindos dos estudos, independente da existência ou não de relação causal, com frequência relatada \geq 5% com ESTALIS
ESTUDOS DE SINTOMAS VASOMOTORES

	<u>ESTALIS</u> 0,05/0,14 mg por dia ¹ n = 113	<u>ESTALIS</u> 0,05/0,25 mg por dia ¹ n = 112	<u>Placebo</u> n = 107
O Corpo como um Todo	46%	48%	41%
Dor abdominal	7%	6%	4%
Ferimento acidental	4%	5%	8%
Astenia	8%	12%	4%
Dor lombar	11%	9%	5%
Gripe	9%	5%	7%
Cefaléia	18%	20%	20%
Dor	6%	4%	9%
Sistema digestivo	19%	23%	24%
Diarréia	4%	5%	7%
Dispepsia	1%	5%	5%
Flatulência	4%	5%	4%
Náusea	11%	8%	7%
Sistema nervoso	16%	28%	28%
Depressão	3%	5%	9%
Insônia	3%	6%	7%
Nervosismo	3%	5%	1%
Sistema respiratório	24%	38%	26%
Faringite	4%	10%	2%
Distúrbio respiratório	7%	12%	7%
Rinite	7%	13%	9%
Sinusite	4%	9%	9%
Pele e Acessórios	8%	17%	16%
Reação no local de aplicação	2%	6%	4%
Sistema urogenital	54%	63%	28%
Dor na mama	25%	31%	7%
Dismenorréia	20%	21%	5%
Leucorréia	5%	5%	3%
Distúrbio menstrual	6%	12%	2%

Esfregaço de Papanicolau Suspeito	8%	4%	5%
Vaginite	6%	13%	5%

[†] Representa miligramas de estradiol/NETA liberados diariamente por cada um dos sistemas.

Todos os eventos advindos dos estudos, independente da existência ou não de relação causal, com frequência relatada \geq 5% com ESTALIS
ESTUDOS DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

	<u>ESTALIS</u> 0,05/0,14 mg por dia ¹ n = 325	<u>ESTALIS</u> 0,05/0,25 mg por dia ¹ n = 312	Sistema transdérmico de estradiol 0,05 mg por dia n = 318
O Corpo como um Todo	61%	60%	59%
Dor abdominal	12%	14%	16%
Ferimento acidental	10%	11%	8%
Astenia	10%	13%	11%
Dor lombar	15%	14%	13%
Gripe	14%	10%	7%
Cefaléia	25%	17%	21%
Infecção	5%	3%	3%
Dor	19%	15%	13%
Sistema digestivo	42%	32%	31%
Constipação	2%	5%	3%
Diarréia	14%	9%	7%
Dispepsia	8%	6%	5%
Flatulência	7%	5%	6%
Náusea	8%	12%	11%
Distúrbio dental	6%	4%	1%
Distúrbio Metabólico e Nutricional	12%	13%	11%
Edema periférico	6%	6%	5%
Sistema músculo esquelético	17%	17%	15%
Artralgia	6%	6%	5%
Sistema Nervoso	33%	30%	28%
Depressão	8%	9%	8%
Tontura	6%	7%	5%
Insônia	8%	6%	4%
Nervosismo	5%	6%	3%
Sistema Respiratório	45%	43%	40%
Bronquite	5%	3%	4%
Faringite	9%	9%	8%
Distúrbio respiratório	13%	9%	13%
Rinite	19%	22%	17%
Sinusite	10%	12%	12%
Pele e Acessórios	38%	37%	31%
Acne	4%	5%	4%
Reação no local de aplicação	20%	23%	17%
Exantema	6%	5%	3%
Sistema Urogenital	71%	79%	74%

<i>Aumento da mama</i>	2%	7%	2%
<i>Dor na mama</i>	34%	48%	40%
<i>Dismenorréia</i>	30%	31%	19%
<i>Leucorréia</i>	10%	8%	9%
<i>Menorragia</i>	2%	5%	9%
<i>Distúrbio menstrual</i>	17%	19%	14%
<i>Hemorragia vaginal</i>	3%	6%	12%
<i>Vaginite</i>	9%	13%	13%

[†] Representa miligramas de estradiol/NETA liberados diariamente por cada um dos sistemas.

Posologia

Início do tratamento

Mulheres na menopausa que não estejam recebendo terapia estrogênica podem iniciar o tratamento com ESTALIS a qualquer momento.

Mulheres que já estejam recebendo terapia estrogênica/progestógena devem completar o ciclo do tratamento antes de iniciar o tratamento com ESTALIS. É comum a ocorrência de sangramento por privação ao final de um ciclo sucessivo de terapia e o primeiro dia deste sangramento é o momento apropriado para iniciar o tratamento com ESTALIS.

Tratamento com ESTALIS

Aplicar 1 sistema transdérmico de ESTALIS 50/140 (50 microgramas/dia de estradiol + 140 microgramas/dia de acetato de noretisterona) ou ESTALIS 50/250 (50 microgramas/dia de estradiol + 250 microgramas/dia de acetato de noretisterona) sobre a pele a cada 3 ou 4 dias, durante o ciclo de 28 dias. A dose de 50/250 mcg/dia pode ser diminuída para 50/140 mcg/dia em caso de aparecimento de reações adversas relacionadas ao progestógeno.

INSTRUÇÕES DE USO

Deve-se ter cuidado ao aplicar ESTALIS. O sistema transdérmico deve ser aplicado sobre uma superfície de pele limpa, seca que esteja isento de irritação e abrasão e não oleosa (não deve ser usado creme, loção ou óleo hidratante).

O sistema deve ser aplicado sobre uma superfície de pele lisa (sem dobra), no abdômen sempre que possível. Deve-se evitar a região da cintura, visto que roupas apertadas podem causar o desprendimento do sistema. **O sistema transdérmico de ESTALIS jamais deve ser aplicado sobre as mamas ou em regiões próximas a elas.** O sistema transdérmico deve ser substituído a cada 3 ou 4 dias. Os locais de aplicação devem ser alternados, com um intervalo de pelo menos 1 semana entre as aplicações no mesmo local.

Cada sistema transdérmico de ESTALIS é selado em envelope de proteção individual. Após a abertura do envelope e retirada do sistema transdérmico do interior do mesmo, remova uma das metades da película protetora, tomando cuidado para não tocar a matriz adesiva de liberação. Aplique o sistema transdérmico imediatamente sobre a pele. Remova a segunda metade da película protetora. Pressione firmemente o sistema transdérmico com a palma da mão por no mínimo 10 segundos, alisando cuidadosamente as bordas. Tome cuidado durante o banho e outras atividades para assegurar que o sistema transdérmico não descole.

Em caso de desprendimento ou “queda” do sistema transdérmico (por ex.: após atividade física, sudorese excessiva ou fricção de roupas apertadas), ele pode ser reaplicado em outro local. Se necessário, pode-se aplicar um novo sistema transdérmico. Neste caso, o esquema do tratamento original recomendado pelo

médico deve ser seguido. Após a aplicação sobre a pele, o sistema transdérmico não deve ser exposto ao sol por longos períodos.

O sistema transdérmico deve ser removido lenta e cuidadosamente para evitar a irritação cutânea. Caso permaneça algum resíduo na pele após a remoção do sistema transdérmico, permita que a região seque por 15 minutos. Os resíduos podem então ser removidos cuidadosamente por fricção da área com creme ou loção oleosa.

Após a remoção do sistema transdérmico, o sistema usado deve ser dobrado sobre a face adesiva e descartado.

Superdose

É improvável superdose com esta forma de apresentação. Superdose pode causar náusea e em mulheres pode ocorrer interrupção de sangramento. Efeitos de doenças graves não foram relatados após a ingestão aguda de grandes doses de contraceptivos orais, contendo estrogênio/progestógeno, por jovens. No caso de uma possível superdose, o sistema deve ser removido imediatamente e cuidado médico deve ser procurado.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0152

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

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

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

® = Marca registrada da Rhône-Poulenc Rorer S.A.



BPI: 23/05/00 + 18/07/00 + 14/02/02 + FDA/MS + MKT+RG