

Estragest[®] TTS

estradiol e acetato de noretisterona

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações

Sistemas terapêuticos transdérmicos – uso transdérmico. Caixas contendo 8 sistemas terapêuticos transdérmicos.

USO ADULTO

Composição

Cada sistema terapêutico transdérmico de ESTRAGEST TTS (25/125) contém 5 mg de estradiol (E2) e 15 mg de acetato de noretisterona (NETA), liberando 25 mcg e 125 mcg por dia, respectivamente.

Excipientes: álcool etílico, hiprolose, co-polímero de etilenovinilacetato, parafina líquida, poliisobutileno, filme de poliéster siliconizado (película protetora removida e descartada antes da aplicação do sistema e filme laminado de poliéster / etilenovinilacetato (película do reservatório do sistema transdérmico).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Antes de usar ESTRAGEST TTS

Siga cuidadosamente todas as instruções dadas a você pelo seu médico ou farmacêutico. Leia as informações seguir antes de usar ESTRAGEST TTS.

Como este medicamento funciona?

ESTRAGEST TTS é um tipo de tratamento chamado de terapia de reposição hormonal (TRH). Ele combina dois hormônios, estradiol e acetato de noretisterona (NETA), e é portanto, conhecido como um produto de TRH combinado.

É fornecido em adesivos redondos. Eles contêm 5 mg de estradiol e 15 mg de NETA, e liberam cerca de 25 mcg de estradiol e 125 mcg de NETA por dia.

Quando ESTRAGEST TTS é aplicado na pele, o adesivo libera pequenas quantidades de estradiol e NETA, que passam diretamente através da pele para a corrente sanguínea.

O estradiol é um hormônio sexual feminino pertencente à um grupo conhecido como estrógenos. É o mesmo hormônio produzido pelos seus ovários em grandes quantidades antes da menopausa. O NETA pertence à um grupo conhecido como progestágenos. Tem efeitos similares à progesterona, hormônio natural feminino, que também é produzida pelos seus ovários antes da menopausa.

Por que este medicamento foi indicado?

ESTRAGEST TTS é usado para aliviar os sintomas que você pode vir a sentir na menopausa (quando o período menstrual acaba).

Também pode ser usado para prevenir a osteoporose (afinamento dos ossos que pode ocasionar fraturas), risco este que pode ser aumentado após a menopausa. Você e seu médico deverão discutir os benefícios e riscos de ESTRAGEST TTS e outras terapias alternativas.

ESTRAGEST TTS é usado em mulheres que não fizeram histerectomia (operação para remover o útero), por exemplo, que ainda tenham o útero e que estejam a poucos anos na menopausa. É usado continuamente, e portanto, geralmente não causa a regularização dos sangramentos mensais.

A menopausa ocorre naturalmente em todas as mulheres, geralmente entre 45 e 55 anos. Também ocorre em mulheres mais jovens que tiveram seus ovários removidos cirurgicamente. Após a menopausa seu corpo produz muito menos estrógenos do que produzia antes. Isto pode causar sintomas desagradáveis como calor no rosto, pescoço e peito, calores repentinos (ondas repentinas de calor e suor em todo o corpo), problemas para dormir, irritabilidade e depressão. Algumas mulheres também apresentam problemas com o controle da urina ou secura da vagina,

que pode causar desconforto durante ou após as relações sexuais. Os estrógenos podem ser administrados para reduzir ou eliminar estes sintomas.

Após a idade de 40 anos, e especialmente após a menopausa, algumas mulheres desenvolvem osteoporose, um afinamento dos ossos que os fazem mais fracos e mais prováveis de se quebrarem. O risco de osteoporose é aumentado pela falta de estrógenos.

Mulheres que não fizeram histerectomia necessitam usar ambos estrógenos e progestogênios na TRH. Isto ocorre, pois estrógenos estimulam o crescimento da camada interna do útero (chamada endométrio). Antes da menopausa, esta camada é removida durante o período menstrual através da ação natural do progestágeno. No entanto, se o estrógeno for tomado em excesso na própria TRH, pode ocasionar sangramentos irregulares e crescimento anormal da camada interna do útero, conhecida como hiperplasia endometrial. O progestágeno do ESTRAGEST TTS ajuda protegendo a camada interna do útero de desenvolver esta desordem.

Quando não devo usar este medicamento?

CONTRA-INDICAÇÕES

Não use ESTRAGEST TTS:

- se você tem ou teve recentemente câncer de mama, câncer de endométrio (camada interna do útero), ou qualquer outro tipo de câncer que é sensível aos estrógenos;
- se você tem sangramento vaginal anormal que não foi investigado;
- se você tem doença grave no fígado;
- se você teve problemas de formação de coágulos nos vasos sanguíneos recentemente ou já teve esse tipo de problema anteriormente. Isto pode causar uma inflamação dolorosa nas veias (tromboflebite) ou obstrução de um vaso sanguíneo da perna (trombose venosa profunda), dos pulmões (embolismo pulmonar), ou de outros órgãos;
- se você já tem infarto cardíaco ou derrame cerebral;
- se você tem uma doença de despigmentação sanguínea chamada porfiria;
- se você já teve qualquer reação alérgica incomum aos estrógenos, progestágenos, ou a qualquer outro componente do ESTRAGEST TTS;
- se você já teve vários abortos;
- se você está grávida ou suspeita estar grávida;
- se você está amamentando.

Fale com seu médico se você tiver dúvidas ou se você acha que alguma das condições acima se aplica a você.

ADVERTÊNCIAS

ESTRAGEST TTS não deverá ser usado para prevenir doenças cardíacas.

ESTRAGEST TTS não é um contraceptivo, e nem irá restabelecer a fertilidade.

Pergunte ao seu médico se você tem dúvidas por que este medicamento foi prescrito a você.

PRECAUÇÕES

Antes de começar a usar ESTRAGEST TTS, você discutirá com seu médico seu histórico médico pessoal e familiar. Você também será submetida à exames físicos e ginecológicos.

Avise seu médico se você tem ou já teve alguma das condições a seguir:

- casos de câncer de mama em sua família;
- caroços nas mamas;
- miomas ou outros tumores benignos;
- endometriose (desordem da pélvis causando períodos menstruais dolorosos);
- hipertensão arterial;
- problemas no coração, fígado ou fígado;
- epilepsia;
- enxaqueca;
- asma;
- doença na vesícula biliar;
- icterícia ou coceira relacionada ao uso de estrógenos ou durante a gravidez;

- diabetes;
- altos níveis de lipídeos no seu sangue;
- surdez aguda (perda da audição resultante de um problema com os ossos do ouvido).

Seu médico poderá requerer especial cuidado se você apresentar alguma dessas condições. Certifique-se de avisar seu médico se você acha que seu risco de formação de coágulos nos vasos sanguíneos é alto. O risco é aumentado com a idade e também pode ser aumentado pelo seguinte fatores:

- se você ou alguém da sua família já teve obstrução de um vaso sanguíneo das pernas ou dos pulmões;
- se você tem lúpus eritematoso sistêmico (uma doença no tecido conectivo);
- se você está acima do peso;
- se você tem varizes.

Crianças

ESTRAGEST TTS não deve ser usado em crianças.

Gestantes

Não use ESTRAGEST TTS se você estiver grávida. Seu uso poderá afetar seu bebê se for usado durante a gravidez.

Para maiores informações consulte seu médico ou farmacêutico.

Lactantes

Não use ESTRAGEST TTS enquanto estiver amamentando. Para maiores informações consulte seu médico ou farmacêutico.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

ESTRAGEST TTS não apresentou efeitos na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Avise seu médico ou farmacêutico se você está tomando ou tomou recentemente qualquer outro medicamento.

Lembre-se também daqueles não prescritos por um médico.

Incluindo: medicamentos ansiolíticos (por ex.: meprobamato), anti-epilépticos (por ex.: fenobarbital, fenitoína e carbamazepina), um antiinflamatório chamado fenilbutazona, antibióticos e outros medicamentos anti-infecciosos (por ex.: rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirens, ritonavir, nelfinavir) e medicamentos fitoterápicos (por ex.: *Hypericum perforatum*).

Estes medicamentos podem ser afetados pelo ESTRAGEST TTS, ou vice-versa, eles podem afetar o bom funcionamento do ESTRAGEST TTS. Seu médico pode precisar ajustar a dose do seu tratamento.

Este medicamento é contra-indicado para crianças.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Como devo usar este medicamento?

ASPECTO FÍSICO

Sistema terapêutico transdérmico, fino, redondo, transparente e em multicamada para aplicação em área de pele íntegra.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Não se aplica.

DOSAGEM

No adesivo transdérmico do ESTRAGEST TTS (25/125), o reservatório do fármaco é selado entre uma película e uma membrana de controle de liberação que limita a velocidade em que o estradiol e o acetato de noretisterona são liberados de forma contínua através da camada adesiva para a pele. Os princípios ativos penetram na pele e passam diretamente para a corrente sanguínea.

ESTRAGEST TTS libera estradiol e acetato de noretisterona (NETA) nas seguintes quantidades e taxas por um período de 3,5 a 4 dias:

	ESTRAGEST TTS (25/125)
Taxa nominal de liberação do estradiol	25 microgramas/dia
Taxa nominal de liberação do NETA	125 microgramas/dia
Teor de estradiol	5 mg
Teor de NETA	15 mg
Área de liberação do fármaco	10 cm ²
Impressão (no verso)	CG GIG

Os demais componentes do adesivo são farmacologicamente inativos.

Adultos e idosos: a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) envolvendo terapia associada de estrógeno-progestágeno apenas deve ser continuada à medida que os benefícios superem os riscos para o indivíduo.

Início da Terapia: mulheres na pós-menopausa que ainda não estão recebendo terapia estrógeno-progestágeno podem iniciar o uso de ESTRAGEST TTS quando necessário.

Mulheres recebendo terapia sequencial estrógeno-progestágeno devem concluir o atual ciclo de terapia antes de iniciar o uso de ESTRAGEST TTS. Normalmente ocorre sangramento no final do ciclo de terapia seqüencial, e o primeiro dia desse sangramento seria o apropriado para iniciar a terapia com ESTRAGEST TTS.

Regime de ESTRAGEST TTS: ESTRAGEST TTS proporciona uma terapia contínua, combinada de estrógeno e progestágeno para mulheres com o útero íntegro.

O adesivo é aplicado duas vezes por semana, isto é, o adesivo deve ser trocado a cada 3 a 4 dias.

Em algumas mulheres pode ocorrer sangramento irregular ou repentinas perdas de sangue durante os primeiros meses da terapia com ESTRAGEST TTS. Na maioria das mulheres ocorre amenorréia após 3 meses de tratamento com ESTRAGEST TTS. Em algumas mulheres, sangramento ou repentinas perdas de sangue ainda podem ocorrer raramente, porém será aceitável. Mas, se a qualquer momento, sangramento ou repentinas perdas de sangue for inaceitável, ESTRAGEST TTS deve ser descontinuado.

COMO USAR ESTRAGEST TTS

Siga todas as orientações do seu médico cuidadosamente. Não mude a dosagem, nem pare o tratamento sem antes falar com seu médico.

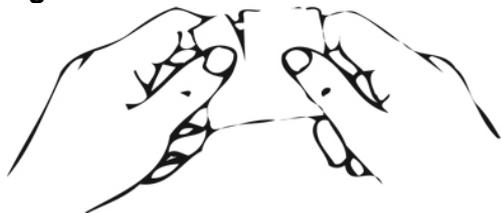
Onde aplicar o adesivo

Recomenda-se que você aplique os adesivos de ESTRAGEST TTS nas nádegas sempre que possível. Você também poderá aplicar na parte inferior das costas, quadril, abdômen ou na parte superior da coxa. Evite a linha da cintura, uma vez que roupas apertadas podem descolar o adesivo. A pele não poderá estar inflamada, cortada ou irritada. Para auxiliar o adesivo a colar, a pele deve estar limpa, seca e sem cremes, loções, óleos ou talcos. Você deverá usar diferentes áreas do corpo a cada aplicação. Aguarde uma semana antes de usar a mesma área do corpo. **Nunca aplique um adesivo nas mamas ou perto das mamas.** Não exponha o adesivo à luz solar direta.

Abrindo os saches

Cada adesivo é selado em um sache. Rasgue o sache na parte recortada (não use tesoura) e retire o adesivo da embalagem (Figura 1).

Figura 1



Removendo a camada protetora

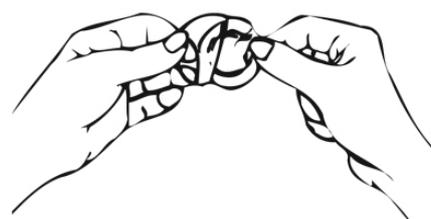
Uma camada protetora dura e transparente recobre o lado aderente do adesivo, por exemplo o lado que irá ser colocado na sua pele.

O adesivo deve estar colocado entre os dedos indicador e polegar com a parte protetora macia voltada para sua mão (Figura 2). Pressionar algumas vezes até uma pequena porção da borda se levantar, então retire a película protetora (Figura 3) e descarte-a. Evite tocar no lado aderente e não deixe que o adesivo enrugue, fazendo com que os lados aderentes se encostem.

Figura 2



Figura 3



Aplicando o adesivo

Com a palma da mão, pressione firmemente a parte aderente do adesivo no local escolhido. Continue pressionando por 10 a 20 segundos. Certifique-se de que o adesivo está bem aderido, especialmente nas bordas, uma vez que o adesivo estiver no local, não puxe-o para garantir de que ele está aderindo devidamente (Figura 4).

Figura 4



QUANDO COMEÇAR O TRATAMENTO

Se você já faz o uso de um tipo diferente de TRH (adesivos transdérmicos ou comprimidos) contendo estrógenos e progestágenos, você deverá continuar com seu tratamento até que você

termine o ciclo atual. Comece a usar ESTRAGEST TTS no dia seguinte. Se você geralmente tem seu período menstrual ao final de cada ciclo, você pode começar a usar ESTRAGEST TTS no primeiro dia de sangramento. Não deixe espaçamento entre o seu tratamento antigo e o tratamento com ESTRAGEST TTS adesivos transdérmicos.

Se você não estiver fazendo qualquer tipo de TRH, você pode começar o tratamento com ESTRAGEST TTS a qualquer momento.

Você não deverá começar o tratamento com ESTRAGEST TTS antes de, ao menos, 24 meses após seu último período menstrual.

COMO COMEÇAR O TRATAMENTO

ESTRAGEST TTS é usado continuamente (ininterruptamente aplicado duas vezes ao dia). O adesivo é trocado a cada 3 a 4 dias.

Você poderá apresentar sangramento durante o primeiro mês de tratamento. Geralmente torna-se mais leve, menos freqüente e eventualmente pára após alguns meses. A maioria das mulheres que fazem o uso de ESTRAGEST TTS param de menstruar (após 3 meses de tratamento). Avise seu médico se você tem sangramento intenso ou irregular após alguns meses de tratamento.

Pergunte ao seu médico ou farmacêutico se você tiver dúvidas.

QUANDO E COMO REMOVER O ADESIVO

Os adesivos devem ser trocados duas vezes por semana, por exemplo, a cada 3 a 4 dias, nos mesmos dois dias da semana, por exemplo, Segundas e Quintas-feiras. Escolha dois dias da semana que você se lembrará.

Quando for dia de trocar o adesivo, descole-o e dobre-o ao meio, com a parte aderente para dentro. Descarte este adesivo cuidadosamente, certificando-se de que ele estará fora do alcance das crianças, pois ele ainda contém medicação. Aplique um novo adesivo em uma área diferente da pele.

OUTRAS INFORMAÇÕES

- Tomar banho, nadar, ou se exercitar não deverão afetar o adesivo se ele tiver sido aplicado corretamente. Se o adesivo descolar, agite-o para remover a água, seque a pele e reaplique o adesivo novamente.
- Banho de sol: certifique-se de que o adesivo está coberto pela roupa.
- Bronzeamento artificial: cubra o adesivo, ou retire-o e recoloque-o após o banho, quando sua pele estiver completamente fresca e seca.
- Natação: você pode usar o adesivo embaixo das suas roupas de banho.
- Nunca aplique um adesivo na pele suada ou logo após banho quente. Aguarde até que sua pele esteja completamente fresca e seca.
- Se o adesivo descolar, o mesmo adesivo poderá ser colocado em uma área diferente das nádegas (certifique-se de escolher uma área da pele limpa, seca e livre de loções). Se o adesivo não aderir completamente à pele, coloque um novo adesivo em uma diferente área das nádegas. Não importando o dia em que isto ocorrer, volte a trocar os adesivos nos mesmos dias do esquema inicial.
- A droga do seu adesivo está em um gel incolor. Isto não significa que o seu adesivo está vazio.

POR QUANTO TEMPO USAR ESTRAGEST TTS

ESTRAGEST TTS deverá ser usado apenas enquanto for necessário.

Geralmente, você usará ESTRAGEST TTS durante vários meses ou mais. Isto a ajudará a controlar os sintomas e a prevenir a perda da massa óssea, ocorridos após a menopausa.

Periodicamente, você deverá discutir com seu médicos os possíveis riscos e benefícios associados à terapia de reposição hormonal (TRH) e se você ainda precisa do tratamento.

Mulheres que fazem terapia de reposição hormonal (TRH) podem elevar os riscos de desenvolvimento de coágulos sanguíneos, câncer de mama, de útero, doenças cardíacas, derrame, ou provável demência (redução da memória ou habilidade mental).

Mulheres fazendo o uso de estrógenos em monoterapia por um longo período, podem ter riscos aumentados desenvolverem câncer de ovário, do que mulheres que não usam estrógenos. O risco do tratamento com ESTRAGEST TTS, que combina estrógenos e progestágenos, não é conhecido.

Converse com seu médico sobre estes riscos e benefícios, levando em consideração seu estado de saúde atual.

SE VOCÊ ESQUECER DE APLICAR ESTRAGEST TTS

Se você esquecer de aplicar um adesivo, aplique um novo adesivo assim que você se lembrar. Não importando o dia em que isto ocorrer, volte a trocar os adesivos nos mesmos dias do esquema inicial.

ENQUANTO ESTIVER USANDO ESTRAGEST TTS

Vá ao consultório do seu médico regularmente, ao menos uma vez ao ano para fazer um *check-up*. Algumas mulheres precisarão ir mais freqüentemente. Você deverá conversar com seu médico da necessidade da continuação do tratamento.

Seu médico irá examinar suas mamas e sua pélvis. É importante que você aprenda a examinar suas próprias mamas para fazer o auto-exame regularmente. Isto ajudará a prevenir efeitos indesejáveis da TRH. Avise seu médico se você suspeitar de alguma anormalidade.

Você poderá ter sangramento durante os primeiros meses de tratamento. O sangramento geralmente se torna mais leve e menos freqüente ao passar do tempo, e eventualmente pára. Se você tiver sangramento intenso ou continuar a apresentar sangramento após alguns meses de tratamento, informe ao seu médico para que o seu tratamento seja reavaliado, se necessário.

Avise seu médico com antecedência sobre qualquer hospitalização ou cirurgia esperadas. Se você necessitar ir a um hospital inesperadamente, avise ao médico que o atender que você está usando ESTRAGEST TTS. O risco de desenvolver coágulos nos vasos sanguíneos pode estar temporariamente aumentado devido à uma operação, ferimentos graves ou se você tiver que permanecer em repouso na cama por um período muito prolongado. A terapia com ESTRAGEST TTS não deverá ser retomada até que você esteja se movendo normalmente.

Avise seu médico ou farmacêutico o mais rápido possível se você não se sentir bem enquanto estiver usando ESTRAGEST TTS.

Pergunte ao seu médico ou farmacêutico caso tenha alguma dúvida.

Siga a orientação de seu médico.

Respeite sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Quais os males que este medicamento pode causar?

Possíveis efeitos adversos

Todos os medicamentos podem apresentar efeitos adversos. Algumas vezes eles podem ser sérios, mas na maioria das vezes não são.

Avise seu médico imediatamente e remova o adesivo se qualquer um dos seguintes efeitos ocorrer:

- Sinais de reação alérgica: dificuldade repentina de respirar, pressão no peito, erupção cutânea generalizada (*rash*), inchaço ou urticária;
- Sinais de icterícia: amarelamento dos olhos e da pele;
- Sinais ou sintomas de que coágulos possam ter sido formados em seu corpo: dor nas panturrilhas, coxas ou peito, encurtamento repentino da respiração, tosse com sangue ou tontura;
- Sinais ou sintomas de infarto: dor no peito, tontura, náuseas, encurtamento da respiração ou pulso irregular;

- Sinais ou sintomas de derrame: desmaios, formigamento ou fraqueza dos braços e pernas, cefaléia, tontura ou confusão mental, distúrbios visuais, dificuldade para engolir, fala vagarosa e perda da fala.

Os efeitos adversos acima são sérios e requerem atenção médica urgente. Este efeitos adversos são raros.

Avise seu médico se você notar qualquer um dos seguintes efeitos:

- Sensibilidade, dor ou aumento das mamas.
- Sangramento vaginal intenso ou sangramento constante (sinais de hiperplasia endometrial), alterações no sangramento menstrual, dor pélvica, irritabilidade mensal ou mal-humor (sinais de tensão pré-menstrual).
- Aumento das varizes.
- Aumento da pressão arterial.
- Coceira debaixo do adesivo, avermelhamento da pele após a remoção do adesivo.
- *Rash*, urticária, descoloração da pele.
- Inchaço dos pés, tornozelos, dedos ou abdômen, devidos à retenção de líquidos.
- Dor nas pernas.
- Mudanças no peso.
- Náusea, flatulência, cólicas abdominais.
- Cefaléia, perda da memória ou perda da habilidade mental.
- Tontura.
- Batimentos cardíacos acelerados.

Avise seu médico se você notar qualquer outro efeito adverso não mencionado nesta bula.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Por causa da forma de administração de ESTRAGEST TTS, é pouco provável que ocorra overdose.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Você deve guardar ESTRAGEST TTS em local seguro e na embalagem original.

Deve conservá-lo em temperatura ambiente entre 15 e 30°C.

O prazo de validade dos sistemas terapêuticos transdérmicos está impresso no cartucho. Não utilize o medicamento após a data de validade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: Progestágenos e estrógenos, em combinação fixa (Código ATC: G03FA01).

estradiol

Da mesma forma que todos os hormônios esteroidais, os estrógenos exercem seus efeitos metabólicos em nível intracelular. Nas células dos órgãos-alvo, os estrógenos interagem com um receptor específico para formar um complexo que modula a transcrição gênica e a subsequente síntese de proteínas. Estes receptores foram identificados em vários órgãos, como hipotálamo, hipófise, vagina, uretra, útero, mamas e fígado, e em osteoblastos.

O estradiol, que da menarca à menopausa é produzido principalmente pelos folículos ovarianos, é o estrógeno mais ativo. É, em grande parte, responsável pelo desenvolvimento e manutenção do sistema urogenital feminino e das características sexuais secundárias. Após a menopausa, quando os ovários cessam sua função, somente pequenas quantidades de estradiol ainda são

produzidas pela aromatização da androstenediona e, em menor escala, da testosterona pela enzima aromatase, dando origem à estrona e ao estradiol, respectivamente. A estrona é posteriormente transformada em estradiol pela enzima 17 beta-hidroxiesteróide desidrogenase. As duas enzimas estão presentes nos tecidos adiposo, hepático e muscular.

Em muitas mulheres, a suspensão da produção do estradiol ovariano resulta em sintomas vasomotores, como ondas de calor, distúrbios do sono e atrofia progressiva do sistema urogenital. Esses distúrbios podem ser resolvidos, em grande parte, pela terapia de reposição estrogênica. Também se demonstrou que a terapia de reposição hormonal ou estrógenos são eficazes na prevenção da diminuição da espessura da pele observada após a menopausa.

A deficiência de estrógenos desempenha papel principal nas patologias de perda óssea em mulheres na pós-menopausa. Está bem estabelecido que a terapia de reposição estrogênica previne a perda óssea da pós-menopausa, especialmente se iniciada logo no início da menopausa. Existem dados epidemiológicos consideráveis mostrando uma associação inversa entre o uso de estrógenos e a redução de fraturas causadas pela osteoporose.

acetato de noretisterona

O acetato de noretisterona (NETA) é um potente progestágeno que mimetiza os efeitos biológicos da progesterona endógena. Hidrolisa-se na pele a noretisterona (NET) que é o hormônio ativo na circulação.

A progesterona reduz o número de receptores de estradiol em órgãos-alvo e induz a enzima 17 beta-hidroxiesteróide-desidrogenase que oxida localmente o estradiol em metabólito estrogênico menos potente, a estrona.

Um dos principais órgãos-alvo dos progestágenos é o útero. Em mulheres na pré e na pós-menopausa que recebem a TRH cíclica, os progestágenos induzem a transformação secretora do endométrio estimulado por estrógeno, que então descama.

Na maioria das pacientes, o NETA administrado por via transdérmica é eficaz em doses mais baixas do que as utilizadas por via oral, em decorrência da ausência do metabolismo de primeira passagem.

Farmacocinética

Absorção e níveis plasmáticos

Após a primeira aplicação de ESTRAGEST TTS (25/125), os níveis séricos do E2 (estradiol) e do NET aumentam gradativamente até o máximo em 4 dias. Durante a aplicação repetida duas vezes por semana, os níveis médios no estado de equilíbrio flutuam entre 45 e 20 pg/mL para o E2 e entre 350 e 195 pg/mL para o NET. Vinte e quatro horas após a remoção do adesivo, os níveis do E2 chegam próximos aos valores basais e os níveis do NET caem abaixo do limite de sensibilidade. A relação E2/E1 (estradiol / estrona) no nível basal esteve no intervalo inferior de pós-menopausa e aumentou durante o tratamento para níveis de pré-menopausa característicos.

Com a aplicação repetida de ESTRAGEST TTS, os níveis plasmáticos de E2 e NET ficaram no mesmo intervalo dos encontrados após administração única, demonstrando ausência de depósito cutâneo.

O NETA liberado pelo adesivo combinado de ESTRAGEST TTS é extensivamente hidrolisado por esterases durante a difusão através da pele. A hidrólise também ocorre no sangue total e em praticamente todos os outros órgãos.

O produto de clivagem NET é o hormônio circulante ativo.

A pele é a barreira limitante da taxa de captação de NETA e NET, uma vez que o fluxo *in vitro* de NETA do TTS é várias vezes maior do que de NETA/NET através da epiderme. Entretanto, a variabilidade interindividual da captação de NETA/NET é baixa. Em contrapartida, a taxa de liberação do estradiol é controlada principalmente pelo sistema terapêutico transdérmico.

Metabolismo e excreção

estradiol

A meia-vida de eliminação plasmática do estradiol é de aproximadamente 1 hora. O *clearance* (depuração) plasmático metabólico varia de 650 a 900 litros/(dia x m²). O estradiol é metabolizado principalmente no fígado. Os metabólitos mais importantes são o estriol e a estrona e seus

conjugados (glicuronídeos, sulfatos); esses metabólitos são bem menos ativos que o estradiol e são principalmente excretados na urina. Os metabólitos do estrógeno também estão sujeitos à circulação êntero-hepática.

acetato de noretisterona

A NET é eliminada do plasma com meia-vida média de 6 a 8 horas. O *clearance* (depuração) plasmático total da NET é em média de 340 litros / (dia x m²) após administração oral do NETA. A farmacocinética da NET não se altera durante a administração prolongada. A NET é principalmente metabolizada no fígado por redução da alfa,beta-cetona insaturada no anel A da molécula. Entre os quatro possíveis tetra-hidroesteróides estereoisoméricos, o derivado 5 beta, 3 alfa-hidróxi é o principal metabólito plasmático. Esses compostos são predominantemente excretados na urina ou nas fezes como conjugados de glicuronídeos e sulfatos.

Dados de segurança pré-clínicos

O estradiol e o acetato de noretisterona são substâncias farmacêuticas bem conhecidas, e com características de segurança estabelecidas.

Estudos de tolerância dérmica com ESTRAGEST TTS em coelhos revelaram irritação leve relatada principalmente por trauma mecânico na remoção. Investigações em *guinea pig* (porquinhos da índia) não mostraram nenhuma característica de fototoxicidade, sensibilização ou fotosensibilização. Entretanto estudos desse tipo apresentam valores limitados em relação à terapia em seres humanos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A administração de ESTRAGEST TTS por 24 meses resultou em um aumento altamente significativo na densidade mineral óssea (BMD) na espinha lombar, colo do fêmur, região trocântérica e intertrocântérica e quadril total comparado com valores basais e diminuição observada em mulheres na pós-menopausa tratadas com placebo. As diferenças entre esses grupos de tratamento em BMD na espinha lombar e na região do quadril já foram significativas após 6 meses de terapia.

Na maioria das mulheres, o NETA administrado por via transdérmica é eficaz em doses mais baixas do que as utilizadas por via oral, em decorrência da ausência do metabolismo de primeira passagem.

Associação de estradiol e NETA

Estrógenos não-opostos aumentam a incidência de hiperplasia endometrial e o risco de carcinoma endometrial. Estudos relataram que a adição de progestágenos por 10 ou mais dias do ciclo de administração de estrógeno diminuiu bastante a incidência de hiperplasia endometrial, e portanto também de sangramento irregular e carcinoma endometrial, em comparação com estrógeno em monoterapia. Enquanto o uso destes esquemas cíclicos resulta em descamação regular do endométrio estimulado por estrógeno (sangramentos mensais), a administração de ESTRAGEST TTS (25/125), associação contínua de estradiol/progestágeno, resulta em endométrio atrófico e amenorréia. ESTRAGEST TTS também é eficaz em minimizar o risco de hiperplasia endometrial que pode ocorrer com terapia com estrógeno não-oposto.

Estudos conduzidos com estrógenos e progestágenos aplicados transdermicamente indicaram uma redução dos níveis de colesterol sérico total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e níveis de triglicérides e um aumento nos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL).

INDICAÇÕES

ESTRAGEST TTS é indicado nas seguintes condições:

- Tratamento de sintomas da deficiência de estrógeno em mulheres na pós-menopausa com útero íntegro (por ex.: ondas de calor, distúrbios do sono e atrofia urogenital, assim como alterações de humor).
- Prevenção de osteoporose em mulheres na pós-menopausa com o útero íntegro.

ESTRAGEST TTS é indicado apenas para mulheres há no mínimo 2 anos na pós-menopausa.

CONTRA-INDICAÇÕES

ESTRAGEST TTS não deve ser utilizado por mulheres com qualquer uma das seguintes condições:

- Suspeita de ou câncer de mama conhecido;
- Suspeita de ou neoplasia dependente de estrogênio conhecida, incluindo câncer do endométrio;
- Sangramento vaginal anormal não diagnosticado;
- Doença hepática grave;
- História de ou tromboembolismo venoso (TEV) corrente (ex.: trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Distúrbio trombofílico conhecido ou tromboflebite;
- História de ou doença tromboembólica arterial corrente (ex.: doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral);
- Porfiria;
- Hipersensibilidade conhecida a estrogênios, progestágenos ou a qualquer outro componente de ESTRAGEST TTS;
- Suspeita de ou gravidez conhecida;
- Amamentação.

Este medicamento é contra-indicado para crianças.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Forma farmacêutica

ESTRAGEST TTS (25/125) é um sistema terapêutico transdérmico (transdermal therapeutic system - TTS), fino, redondo, transparente e em multicamada para aplicação em área de pele íntegra. O reservatório do fármaco é selado entre uma película e uma membrana de controle de liberação que limita a velocidade em que o estradiol e o acetato de noretisterona são liberados de forma contínua através da camada adesiva para a pele. Os princípios ativos penetram na pele e passam diretamente para a corrente sanguínea.

ESTRAGEST TTS contém 15 mg de acetato de noretisterona (NETA) e 5,17 mg de estradiol hemiidratado, correspondente a 5 mg de estradiol.

ESTRAGEST TTS libera estradiol e NETA nas seguintes quantidades e taxas por um período de 3,5 a 4 dias:

	ESTRAGEST TTS (25/125)
Taxa nominal de liberação do estradiol	25 microgramas/dia
Taxa nominal de liberação do NETA	125 microgramas/dia
Teor de estradiol	5 mg
Teor de NETA	15 mg
Área de liberação do fármaco	10 cm ²
Impressão (no verso)	CG GIG

Os demais componentes do adesivo são farmacologicamente inativos.

Modo de usar

Imediatamente após a remoção da película protetora (veja Figuras), o adesivo deve ser aplicado sobre área de pele limpa, seca e íntegra.

Selecionar um local com pouca formação de dobras da pele durante movimentos do corpo, por exemplo, nádegas, quadril e abdômen e que não seja exposto à luz solar, por exemplo áreas normalmente cobertas por roupas.

A experiência até o momento, com outros adesivos semelhantes, demonstrou que ocorre menor irritação da pele nas nádegas do que em outros locais de aplicação. Portanto, recomenda-se a aplicação do adesivo nas nádegas.

A área da pele não deve estar oleosa e deve estar sem irritação.

ESTRAGEST TTS não deve ser aplicado na mama ou próximo da mesma. O adesivo não deve ser aplicado duas vezes consecutivas no mesmo local.

Se a paciente esquecer de aplicar o adesivo, ela deve aplicar um novo o mais rápido possível. O adesivo subsequente deve ser aplicado de acordo com o esquema de tratamento inicial. A interrupção do tratamento pode aumentar a probabilidade de recorrência dos sintomas, sangramento e pequena perda de sangue (*spotting*).

Para remover a película protetora transparente, colocar o adesivo entre os dedos indicador e polegar, com a parte protetora macia voltada para a mão (Figura 1). Pressionar algumas vezes até que uma pequena porção da borda se solte. Em seguida, remova a película protetora (Figura 2).



POSOLOGIA

Adultos e idosos

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) envolvendo terapia associada de estrógeno-progestágeno apenas deve ser continuada a medida que os benefícios superem os riscos para o indivíduo.

Início da Terapia

Mulheres na pós-menopausa que ainda não estão recebendo terapia estrógeno-progestágeno podem iniciar o uso de ESTRAGEST TTS quando necessário.

Mulheres que já estão recebendo terapia seqüencial estrógeno-progestágeno devem concluir o atual ciclo de terapia antes de iniciar o uso de ESTRAGEST TTS. Normalmente ocorre sangramento no final do ciclo de terapia seqüencial, e o primeiro dia desse sangramento seria o apropriado para iniciar a terapia com ESTRAGEST TTS.

Regime de ESTRAGEST TTS

ESTRAGEST TTS proporciona uma terapia contínua, combinada de estrógeno e progestágeno para mulheres com o útero íntegro.

O adesivo é aplicado duas vezes por semana, por exemplo, o adesivo deve ser trocado a cada 3 a 4 dias.

Em algumas mulheres pode ocorrer sangramento irregular ou pequenas perdas de sangue durante os primeiros meses da terapia com ESTRAGEST TTS. Na maioria das mulheres ocorre amenorréia após 3 meses de tratamento com ESTRAGEST TTS. Em algumas mulheres, sangramento ou pequenas perdas de sangue (*spotting*) podem ocorrer raramente, porém será aceitável. Se, a qualquer momento, o sangramento ou as pequenas perdas de sangue forem inaceitáveis, ESTRAGEST TTS deverá ser descontinuado.

Crianças

ESTRAGEST TTS não deve ser utilizado em crianças.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

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

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Osteoporose

Ao se iniciar TRH para prevenção de osteoporose, uma cuidadosa consideração deve ser feita quanto aos benefícios *versus* riscos para o indivíduo. Terapias alternativas devem ser consideradas se os riscos superarem os benefícios. É recomendada uma reavaliação periódica para a continuação do tratamento.

Sensibilização por contato

Sabe-se que ocorre sensibilização de contato com todas as aplicações tópicas. Embora seja extremamente rara, mulheres que desenvolvam sensibilização de contato a qualquer um dos componentes do adesivo devem ser alertadas da possibilidade de reação de hipersensibilidade grave com a exposição contínua ao agente causador.

Doenças cardiovasculares

A TRH não deve ser utilizada para prevenção de doenças cardiovasculares.

Amplios ensaios clínicos (Estudo da Iniciativa da Saúde da Mulher e estudo do Coração e Reposição Estrógeno/Progestágeno) mostraram um aumento do risco de eventos cardiovasculares com os produtos de TRH combinados utilizados nesses estudos (vide Estudos de Eficácia).

O Estudo da Iniciativa da Mulher (WHI) é um ensaio clínico randomizado conduzido, com combinação oral contínua de estrógenos equinos conjugados (EEC) e acetato de medroxiprogesterona (MPA) com acompanhamento médio de 5,2 anos. No ensaio WHI, o excesso de risco absoluto de doenças cardíacas coronarianas teve um adicional de 7 casos por 10.000 pessoas (37 *versus* 30) em mulheres tratadas com TRH e o risco relativo foi de 1,29.

Além disso, o estudo WHI mostrou um aumento na incidência de acidente vascular cerebral. O excesso de risco absoluto em mulheres tratadas com TRH teve um adicional de 8 casos por 10.000 pessoas (29 *versus* 21) e o risco relativo foi de 1,41.

O Estudo do Coração e Reposição Estrógeno/Progestágeno (HERS), que é um estudo clínico controlado para prevenção secundária em mulheres na pós-menopausa com doença cardíaca documentada conduzida com EEC e MPA, mostrou um aumento no risco de eventos cardiovasculares no primeiro ano de uso e nenhum benefício cardiovascular após esse período.

Para produtos transdérmicos de TRH com estrógeno-progestágeno combinados, não há estudos randomizados controlados avaliando dados do uso de TRH associado ao risco de morbidade ou mortalidade cardiovascular, ou acidente vascular cerebral. Portanto, não há dados que sustentem a conclusão de que a frequência de eventos cardiovasculares e acidente vascular cerebral é diferente com o uso de ESTRAGEST TTS.

Tromboembolismo venoso

A terapia de reposição hormonal (TRH) com estrógeno apenas ou com estrógeno-progestágeno está associada ao aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolia venosa (TEV), por exemplo, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.

Dois estudos randomizados controlados (WHI e HERS) e estudos epidemiológicos encontraram um risco 2 a 3 vezes maior para usuárias comparados com não-usuárias de TRH.

O estudo WHI (vide Doenças cardiovasculares) mostrou um aumento na incidência de embolia pulmonar. O excesso de risco absoluto teve um adicional de 8 casos por 10.000 pessoas (15 *versus* 7) em mulheres tratadas com TRH e o risco relativo foi de 2,13.

Esse aumento de risco é encontrado somente em usuárias atuais de terapia de reposição hormonal e não persiste em usuárias anteriores. Este risco é maior nos primeiros anos de terapia comparado com os anos seguintes.

Para não usuárias, é estimado que o número de casos de TEV que ocorre após um período de 5 anos é de 3 por 1000 mulheres entre 50-59 anos de idade e 8 por 1000 mulheres entre 60-69 anos de idade. É estimado que na saúde da mulher que faz uso de TRH por 5 anos, o número adicional de casos de TEV seria entre 2 e 6 por 1000 mulheres entre 50-59 anos de idade e entre 5 e 15 por 1000 mulheres entre 60-69 anos de idade.

A relação risco/benefício deve ser avaliada cuidadosamente em consulta com a paciente ao se prescrever TRH a mulheres com fator de risco para ocorrência de TEV, não mencionado em contra-indicações.

Em geral, os fatores de risco reconhecidos para TEV incluem histórico pessoal ou familiar (ocorrência de TEV em parente direto relativamente com pouca idade pode indicar predisposição genética) de doença tromboembólica, obesidade acentuada (índice de massa corpórea > 30 kg/m²) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). O risco de TEV também aumenta com a idade. Não há consenso sobre o possível papel das veias varicosas na TEV.

Um histórico de abortos espontâneos recorrentes deve ser investigado para excluir predisposição trombofílica. Em mulheres nas quais este diagnóstico é confirmado, o uso de TRH é considerado contra-indicado.

O risco de TEV pode ser temporariamente aumentado com imobilização por longos períodos, cirurgia eletiva de grande porte ou pós-traumática ou trauma maior. Em mulheres em terapia de reposição hormonal (TRH), deve-se ter cautela com medidas profiláticas para prevenir o Tromboembolismo venoso seguido de cirurgia. Dependendo da natureza do evento e da duração da imobilização, deve-se considerar a interrupção temporária da TRH muitas semanas antes, se possível. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher tenha mobilidade completa.

As mulheres devem ser alertadas para contatar seus médicos imediatamente, se vierem a perceber um sintoma potencial de tromboembolismo (por exemplo, inchaço dolorido de uma perna, dor repentina no peito e dispnéia).

Se ocorrer o desenvolvimento de tromboembolismo venoso após o início da terapia, o medicamento deve ser descontinuado.

Câncer de mama

Estudos randomizados controlados e estudos epidemiológicos relataram um aumento no risco de câncer de mama em mulheres utilizando TRH. Mulheres utilizando TRH combinada de estrógeno-progestágeno têm um risco possivelmente maior quando comparado com mulheres que utilizam estrógenos não opostos. O excesso de risco de câncer de mama aumenta com a duração da ingestão de TRH estrógeno apenas e estrógeno-progestágeno combinados.

Há evidências surgindo do estudo WHI (ver Doenças cardiovasculares) que mostram um excesso de risco absoluto de câncer de mama invasivo, um adicional de 8 casos por 10.000 pessoas (38 versus 30) em mulheres tratadas com TRH e um risco relativo de 1,26.

Uma meta-análise re-analisou 51 estudos epidemiológicos conduzidos entre os anos de 1970 e inícios de 1990. A incidência cumulativa de câncer de mama entre os 50 e 70 anos em não usuárias de TRH é aproximadamente 45 por 1.000 mulheres. O número em excesso cumulativo de câncer de mama diagnosticado por 1.000 mulheres que iniciaram o uso de TRH à idade de 50 a 70 anos e utilizaram-na por 5, 10 e 15 anos, são estimadas por serem 2, 6 e 12 respectivamente.

O número de casos adicionais de câncer de mama é, em geral, similar para mulheres que iniciaram a TRH, apesar da idade com que iniciaram o tratamento (entre 45 e 65 anos).

O excesso de risco parece voltar aos valores basais no curso de aproximadamente 5 anos após a suspensão do tratamento.

Para produtos de TRH transdérmicos estrógeno-progestágeno combinados, não há grandes ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de TRH associado com o câncer de mama. Portanto, não há dados que sustentem a conclusão de que a frequência de câncer de mama é diferente com o uso de ESTRAGEST TTS.

Câncer endometrial

O risco de câncer endometrial em usuárias de estrógenos não opostos que têm o útero íntegro é maior do que em não usuárias e parece depender da duração do tratamento e da dose de

estrógeno. O maior risco parece estar associado com o uso prolongado. Tem sido demonstrado que terapia adequada concomitante com progestágeno, reduz a incidência de hiperplasia endometrial e portanto, o risco potencial de carcinoma endometrial associado com o uso prolongado de terapia estrogênica.

Câncer ovariano

Em alguns estudos epidemiológicos, o uso prolongado de estrógenos não opostos em mulheres hysterectomizadas foi associado com um risco aumentado de câncer ovariano. Não é certo que o uso em longo prazo de TRH combinada (estrógenos e progestágenos) confere um risco diferenciado daqueles produtos TRH apenas com estrógeno.

Demência

Em um estudo randomizado placebo-controlado da WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study), mulheres de 65 anos ou mais velhas (média de 71 anos de idade) tratadas com combinação oral contínua de estrógenos eqüinos conjugados (EEC) e acetato de medroxiprogesterona (MPA) com acompanhamento médio de 4 anos, apresentaram um risco 2 vezes aumentado de provável desenvolvimento de demência. O excesso de risco absoluto da provável demência foi de um adicional de 23 casos por 10.000 pessoas (45 *versus* 22) em mulheres tratadas com EEC/MPA e o risco relativo foi de 2,05.

Uma vez que apenas mulheres acima de 65 anos foram incluídas no estudo, não se sabe se estes achados se aplicam a mulheres mais jovens na pós-menopausa.

Para produtos transdérmicos combinados estrógenos-progestágenos, não há muitos estudos clínicos randomizados que avaliem o risco de demência associada à TRH. Portanto, não há dados que suportem a conclusão de que a freqüência de provável demência é diferente com o uso de ESTRAGEST TTS.

Precauções

Antes de se iniciar ou restabelecer a TRH, deve-se avaliar o histórico médico completo pessoal e familiar e exame físico (incluindo pélvis e mama) deve ser realizado (vide itens Contra-indicações e Advertências). Durante o tratamento, exames periódicos de adaptação à freqüência e natureza do tratamento são recomendados para cada mulher individualmente. Uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser feita periodicamente em mulheres tratadas com TRH e a necessidade dessa TRH deve ser reavaliada periodicamente.

As mulheres devem ser alertadas que alterações das mamas devem ser relatadas para seus médicos ou enfermeiras. Investigações, incluindo mamografia, devem ser realizadas de acordo com as práticas dos exames médicos atualmente aceitos e adaptadas às necessidades clínicas de cada mulher em particular.

Considerações devem ser feitas para a menor dose e duração mais curta de uso.

Em todos os casos de sangramento vaginal persistente não diagnosticado ou pequena perda sanguínea, devem-se tomar condutas diagnósticas adequadas, incluindo amostragem endometrial se indicado, para excluir anormalidade e o tratamento deve ser reavaliado.

Mulheres hysterectomizadas que necessitem terapia hormonal pós-menopausa, devem receber TRH de estrógeno em monoterapia, a menos que seja indicado o contrário (ex.: endometriose).

Se qualquer uma das seguintes condições estão presentes ou ocorreram anteriormente (incluindo gravidez ou tratamento hormonal anterior), a mulher deve ser monitorada de perto, em particular: leiomioma (fibroma uterino) ou endometriose, distúrbios tromboembólicos, falência cardíaca, hipertensão, distúrbios hepáticos (por ex.: adenoma hepático), distúrbios da função renal, *diabetes mellitus* com ou sem envolvimento vascular, coleditiase, enxaqueca ou cefaléia severa, lúpus eritematoso sistêmico, hiperplasia endometrial, asma, epilepsia, otosclerose, doença na vesícula biliar, icterícia relacionada à terapia com estrógeno e prurido. Deve-se levar em consideração que estas condições podem reaparecer ou serem agravadas durante o tratamento com estrógenos.

Deve ser recomendado cuidado quando fatores de riscos para tumores dependentes de estrógenos (por ex.: parentes de primeiro grau que já tiveram câncer de mama) estão presentes.

Se a piora de qualquer uma das condições acima mencionadas durante a TRH for diagnosticada ou suspeitada, os benefícios e riscos do uso de TRH devem ser reavaliados em bases individuais.

A terapia deve ser interrompida nas seguintes situações: icterícia ou deterioração da função hepática, aumento significativo da pressão sanguínea, novo início de cefaléia tipo enxaqueca e gravidez, ou no desenvolvimento de uma das condições descritas em Contra-indicações.

Estrógenos podem causar retenção de líquidos e, sendo assim, mulheres com disfunção cardíaca ou renal, devem ser cuidadosamente monitoradas.

Mulheres com hipertrigliceridemia devem ser acompanhadas de perto durante a TRH, já que casos raros de grandes aumentos de triglicérides plasmáticos causando pancreatite foram relatados na terapia oral com estrógenos nessas mulheres.

Embora as observações até o momento indiquem que os estrógenos, incluindo o estradiol transdérmico, administrados em associação a baixas doses de progestágeno transdérmico, não comprometem o metabolismo de carboidratos, mulheres diabéticas devem ser monitoradas durante o início da terapia até que novas informações estejam disponíveis.

As mulheres devem ser advertidas que ESTRAGEST TTS não é um método contraceptivo, nem irá restaurar a fertilidade.

Gravidez e lactação

O estradiol enquadra-se na categoria X e o acetato de noretisterona enquadra-se na categoria D de risco na gravidez.

Portanto, ESTRAGEST TTS não deve ser usado durante a gravidez, ou por mulheres que possam engravidar durante o tratamento. Ambos, estrógenos e progestágenos podem causar dano ao feto quando administrados em mulheres grávidas.

ESTRAGEST TTS não deve ser usado durante a amamentação. Estrógenos ou progestágenos são excretados no leite materno e podem reduzir sua produção.

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

Nenhum efeito conhecido.

Este medicamento é contra-indicado para crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metabolismo de estrógenos e progestágenos pode ser aumentado pelo uso concomitante de substâncias conhecidas por induzir enzimas que metabolizam as drogas, especialmente enzimas do citocromo P450, como os anticonvulsivantes (por ex.: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), meprobamato, fenilbutazona e anti-infecciosos (por ex.: rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Deve-se ter cautela se a paciente está recebendo inibidores de protease (por ex.: ritonavir e nelfinavir), que são conhecidos por serem fortes inibidores de enzimas do citocromo P450, e entretanto apresentam propriedades de indução quando usados concomitantemente com hormônios esteroidais.

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

Clinicamente o aumento do metabolismo de estrógenos e progestágenos podem levar a uma redução do efeito e alterações no perfil do sangramento uterino.

Com a administração de TRH transdérmica, o efeito de primeira passagem no fígado é evitado, e, conseqüentemente, estrógeno e progestágeno aplicados por via transdérmica podem ser menos afetados por indutores enzimáticos que os hormônios orais.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Os efeitos adversos apresentados por mulheres que utilizaram ESTRAGEST TTS em estudos clínicos controlados demonstraram perfil semelhante aos associados a outros produtos transdérmicos de TRH.

Estimativas de frequência: Muito comuns $\geq 10\%$; Comuns ≥ 1 a $< 10\%$; Incomuns $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$; Raros $\geq 0,01$ a $< 0,1\%$; Muito raros $< 0,01\%$.

<i>Distúrbios do sistema</i>	<i>Comum: cefaléia.</i>
------------------------------	-------------------------

<i>nervoso central</i>	<i>Incomum: tontura.</i>
<i>Distúrbios cardiovasculares</i>	<i>Incomum: palpitação. Raros: distúrbios tromboembólicos, exacerbação de veias varicosas e aumento da pressão arterial.</i>
<i>Distúrbios gastrintestinais</i>	<i>Comuns: náuseas e cólicas abdominais. Incomum: distensão abdominal. Muito raros: disfunção hepática assintomática e icterícia colestática.</i>
<i>Pele e tecidos subcutâneos</i>	<i>Muito comuns: eritema transitório e irritação no local de aplicação com ou sem prurido. Muito raros: dermatite alérgica de contato; pigmentação pós-inflamatória reversível; prurido generalizado e exantema.</i>
<i>Distúrbios da mama e sistema reprodutivo</i>	<i>Muito comum: desconforto nas mamas. Comuns: sangramento, pequena perda de sangue e hiperplasia endometrial. Incomum: câncer da mama.</i>
<i>Distúrbios gerais e condições no local de aplicação</i>	<i>Incomum: edema e/ou alteração de peso, dor nas pernas (1). Muito raro: reações anafilactóides (2).</i>

(1) não relacionada à doença tromboembólica e geralmente passageira, com 3 a 6 semanas de duração.

(2) algumas das mulheres tinham histórico anterior de alergia ou distúrbios alérgicos.

Outras reações adversas foram relatadas em associação com alguns tratamentos estrogênicos-progestágenos:

- neoplasma estrogênio-dependente, benigno ou maligno, por ex.: câncer endometrial;
- acidente vascular cerebral;
- infarto do miocárdio;
- demência.

SUPERDOSE

Em decorrência do modo de administração, é improvável a ocorrência de superdose por estradiol ou NETA, mas pode ser rapidamente revertida pela remoção do adesivo.

ARMAZENAGEM

Os sistemas terapêuticos transdérmicos devem ser conservados em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C.

O prazo de validade dos sistemas terapêuticos transdérmicos está impresso no cartucho. Não utilizar o medicamento após a data de validade.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0101

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

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.



Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

Importado e embalado 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 de Novartis AG, Basileia, Suíça.

BPI 24.06.03 + DOU 21.05.07