



Science for a Better Life

Avaden®

Bayer S.A.

Comprimidos revestidos

1 mg estradiol / 1 mg estradiol + 0,025 mg gestodeno



Science for a Better Life

**Avaden®
estradiol
gestodeno**

APRESENTAÇÃO:

Cartucho com 1 envelope contendo blíster de 28 comprimidos revestidos

**USO ORAL
USO ADULTO**

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido bege de Avaden® contém 1 mg de estradiol.

Excipientes: lactose, amido, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, pigmento de óxido de ferro amarelo, pigmento de óxido de ferro vermelho e talco

Cada comprimido revestido azul de Avaden® contém 1 mg de estradiol e 0,025 mg de gestodeno.

Excipientes: lactose, amido, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, índigo carmim e talco

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES:

Avaden® é indicado para terapia de reposição hormonal (TRH), para o tratamento de sinais e sintomas da deficiência estrogênica devido à menopausa e para prevenção da osteoporose na pós-menopausa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Durante o uso prolongado de Avaden®, os parâmetros bioquímicos do “turn-over” ósseo diminuem significativamente. Estudos clínicos mostraram, por meio de determinação da densidade mineral óssea, que Avaden® previne efetivamente a perda da massa óssea na pós-menopausa. O tratamento com TRH por período prolongado apresentou redução do risco de fraturas periféricas em pacientes na pós-menopausa.

Estudos observacionais e o estudo do “Women’s Health Initiative (WHI)” com estrogênios equinos conjugados (EEC) associados ao acetato de medroxiprogesterona (AMP) sugerem uma redução na morbidade do câncer de cólon em mulheres na pós-menopausa que utilizam TRH. No estudo WHI com monoterapia de EEC não foi observada uma redução no risco.

Não se sabe se estes dados também se estendem a outros medicamentos e esquemas terapêuticos para TRH.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

- **Farmacodinâmica**



Science for a Better Life

Avaden® contém 17 β -estradiol (estrogênio natural humano), e gestodeno (progesterógeno sintético). O estradiol fornece reposição hormonal durante e após a menopausa com um tratamento efetivo dos sintomas do climatério (como fogachos, sudorese, alterações no sono e humor, nervosismo, ressecamento vaginal). O gestodeno aparentemente tem um índice substancialmente mais elevado de seletividade (relação entre a atividade progestogênica e a atividade androgênica) do que alguns progestógenos já utilizados na terapia de reposição hormonal (por exemplo, levonorgestrel, noretisterona). A adição sequencial do gestodeno previne o desenvolvimento de hiperplasia endometrial e provoca sangramento semelhante ao menstrual a cada 28 dias em média, com intensidade e duração geralmente menor ou igual à menstruação normal, o qual dura entre 4 e 6 dias.

Estudos com esta associação mostraram que a administração de Avaden® diminui o colesterol total e triglicírides, assim como também as lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C).

➤ Farmacocinética

gestodeno

- Absorção:

Após administração oral, o gestodeno é rápida e completamente absorvido. A biodisponibilidade do gestodeno é de aproximadamente 100%. O alimento não afeta a biodisponibilidade do gestodeno após a administração de Avaden®.

Após uma única administração oral, concentrações máximas de gestodeno de aproximadamente 1,3 ng/ml podem ser esperadas dentro de menos de 1 hora após a ingestão de Avaden®. Depois disto, os níveis séricos de gestodeno diminuem em pelo menos 2 fases com uma meia-vida terminal de aproximadamente 23 horas.

- Distribuição:

O gestodeno liga-se em grande proporção à albumina sérica e às globulinas de ligação aos hormônios sexuais (SHBG). Apenas cerca de 1% da concentração sérica total do gestodeno está presente como esteroide livre, 75 - 80% ligam-se especificamente à SHBG. Ocorre alteração na concentração de SHBG durante o tratamento com Avaden®. Em paralelo, os níveis séricos de gestodeno também mudam, indicando não-linearidade devido a alteração tempo-dependente da farmacocinética do gestodeno após administrações orais repetidas. O volume aparente de distribuição do gestodeno é de aproximadamente 0,7 l/kg.

- Metabolismo:

O gestodeno é completamente metabolizado em metabólitos geralmente mais polares. Não foram descritos quaisquer metabólicos ativos.

- Excreção:

A taxa de depuração sérica total é de 0,8 ml/min/kg.

O gestodeno não é excretado na forma inalterada. Seus metabólitos são excretados pelas vias urinária e biliar na proporção de aproximadamente 6:4. A meia-vida de eliminação renal dos metabólitos é de aproximadamente 1 dia.



Science for a Better Life

- Condições no estado de equilíbrio:

A farmacocinética do gestodeno é influenciada pelos níveis de SHBG, os quais apresentam um leve aumento ocasionado pelo estradiol. Após a ingestão diária, os níveis séricos do gestodeno aumentam em aproximadamente 2 vezes. Os níveis médios no estado de equilíbrio variam entre 0,4 (C_{\min}) e 1,1 ng/ml (2 h após a ingestão de Avaden®). Os valores de C_{\max} são aproximadamente 1,5 vezes maiores que os valores observados após 2 horas da ingestão. As concentrações médias de gestodeno, após administração oral repetida, são estimadas em 0,7 ng/ml para Avaden® e, para a associação de estradiol 2 mg / estradiol 2 mg + gestodeno 0,05 mg, a concentração medida foi de 1,4 ng/ml, o que indica aumento dos níveis séricos proporcional à dose administrada.

estradiol

- Absorção:

O estradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. É amplamente metabolizado durante absorção e metabolismo de primeira passagem e, apenas cerca de 5% do estradiol torna-se biodisponível. Alimentos não afetam a biodisponibilidade do estradiol após administração oral de Avaden®.

Após administração oral de Avaden®, observa-se, dentro de um intervalo de administração de 24 horas, apenas uma mudança gradual nos níveis séricos de estradiol. Esta condição não-usual do nível sérico do estradiol é causado pela conversão posterior de grandes quantidades de sulfato de estrona em estradiol, na via sérica da estrona, e também pela recirculação entero-hepática dos estrogênios conjugados eliminados. Após administração oral, a meia-vida terminal do estradiol pode apenas ser estimada e varia entre 10 e 25 horas. Esta é similar a meia-vida terminal de estrona no soro, mas significativamente maior que a meia-vida calculada para o estradiol após administração intravenosa.

- Distribuição:

O estradiol liga-se de forma inespecífica à albumina sérica e de forma específica a SHBG. Apenas cerca de 1 – 2 % do estradiol circulante está presente na forma de esteroide livre, 40 – 45 % está ligado à SHBG. O estradiol administrado por via oral induz a formação de SHBG, a qual influencia a distribuição com relação às proteínas séricas, promovendo aumento da fração ligada a SHBG e diminuição da fração ligada à albumina e da fração livre, indicando uma não-linearidade da farmacocinética do estradiol após a ingestão de Avaden®. O volume aparente de distribuição do estradiol após uma única administração intravenosa é de aproximadamente 1 l/kg.

- Metabolismo:

O estradiol é quase que completamente metabolizado através da via conhecida do estrogênio endógeno, formando também os metabólitos farmacologicamente menos ativos estrona e, em menor quantidade, estriol. Os principais metabólitos do estradiol no soro são a estrona e o sulfato de estrona, com concentrações de aproximadamente 6 vezes e, no mínimo, 150 vezes mais elevadas, respectivamente.



Science for a Better Life

- Excreção:

A depuração sérica total de estradiol após administração intravenosa única apresenta alta variabilidade na faixa entre 10 – 30 ml/min/kg, indicando rápida eliminação do estradiol. O estradiol e seus metabólitos são predominantemente excretados pela via urinária com meia-vida de aproximadamente 1 dia.

- Condições no estado de equilíbrio:

Após administrações orais repetidas, o estradiol acumula-se no soro em aproximadamente 2 vezes. Dentro do intervalo de administração de 24 horas, os níveis séricos médios do estradiol no estado de equilíbrio variam entre 26 pg/ml (C_{min}) e 50 pg/ml ($C_{\text{máx}}$) após ingestão de Avaden®.

A concentração média de estradiol, após administração oral repetida é estimada em 27 pg/ml .

➤ **Dados pré-clínicos de segurança**

A estimativa do risco em humanos foi baseada em informações toxicológicas disponíveis para os componentes individuais da preparação, o 17 β -estradiol e o gestodeno.

Nenhum efeito que possa indicar um risco inesperado em humanos foi observado durante estudos de tolerância sistêmica após administração de dose repetida.

Nem estudos de toxicidade por doses repetidas em longo prazo para avaliação de uma possível atividade tumorigênica do gestodeno, nem as informações clínicas e experimentais com estradiol indicaram um potencial tumorigênico de relevância clínica para Avaden®. Entretanto, deve-se ter em mente que os esteroides sexuais podem promover o crescimento de certos tecidos e tumores hormônio-dependentes.

Não foram realizadas investigações da toxicologia na reprodução com a combinação do estradiol com gestodeno. Com base nos dados de toxicidade reprodutiva do gestodeno em combinação com etinilestradiol, nenhum risco específico na reprodução deve ser assumido para o Avaden® durante seu uso na terapia de reposição hormonal.

Estudos in vitro e in vivo realizados com gestodeno não indicaram genotoxicidade, incluindo potencial mutagênico. Estudos publicados para o estradiol indicaram resultados conflitantes em relação a um possível potencial de dano cromossomal. Entretanto, considerando o uso terapêutico do estradiol na terapia de reposição, nenhum risco mutagênico relevante para humanos deve ser assumido.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

A terapia de reposição hormonal (TRH) não deve ser iniciada na presença de qualquer uma das condições abaixo: Se qualquer uma destas condições ocorrer durante o uso da TRH, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

- gravidez e lactação;
- sangramento vaginal irregular não diagnosticado;
- diagnóstico ou suspeita de câncer de mama;
- diagnóstico ou suspeita de condições pré-malignas ou malignas dependentes de esteroides sexuais;



Science for a Better Life

- presença ou histórico de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- doença hepática grave;
- tromboembolismo arterial agudo (por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral);
- presença de trombose venosa profunda, distúrbios tromboembólicos ou antecedentes destas condições;
- alto risco de trombose venosa ou arterial;
- hipertrigliceridemia grave;
- hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes do medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

Avaden® não pode ser usado como contraceptivo.

Quando necessária, a contracepção deve ser realizada com métodos não-hormonais, com exceção dos métodos de ritmo e da temperatura. Se houver suspeita de ocorrência de gravidez, a terapia deve ser interrompida até que essa possibilidade seja excluída (vide item “Gravidez e lactação”).

Antes de iniciar o tratamento, todas as condições/fatores de risco mencionados abaixo devem ser considerados para determinar a relação risco/benefício individual do tratamento para a paciente.

Durante o tratamento, deve-se descontinuar imediatamente a utilização do medicamento caso surja uma contraindicação, e também nos seguintes casos:

- ocorrência pela primeira vez de enxaquecas ou cefaleias com intensidade e frequência fora do habitual ou ocorrência de outros sintomas que sejam possíveis sinais prodromicos de oclusão cerebrovascular;
- recorrência de icterícia colestática ou prurido colestático que tenham surgido inicialmente durante uma gravidez ou durante o uso anterior de esteroides sexuais;
- sintomas ou suspeita de um evento trombótico.

Em caso de ocorrência ou agravamento das seguintes condições ou fatores de risco, deve-se reavaliar a relação risco/benefício individual, considerando a possível necessidade de descontinuar a terapia.

O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentam uma severidade maior de um fator de risco isolado. Este risco aumentado pode ser ainda maior que a simples soma do risco de cada fator. A TRH não deve ser prescrita quando a avaliação risco/benefício for desfavorável.

➤ Tromboembolismo venoso

Estudos epidemiológicos e estudos controlados randomizados sugerem um aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Portanto, a relação risco-benefício



Science for a Better Life

deve ser cuidadosamente avaliada, em conjunto com a paciente, quando se prescrever TRH para mulheres que apresentem fator de risco para TEV.

Os fatores de risco geralmente reconhecidos incluem histórico pessoal ou familiar (a ocorrência de TEV em um familiar em primeiro grau em idade relativamente precoce pode indicar predisposição genética) e obesidade grave. O risco de TEV também aumenta com a idade. Não há consenso sobre a possível influência de veias varicosas no desenvolvimento de TEV.

O risco de TEV pode estar temporariamente aumentado em casos de imobilização prolongada, cirurgia eletiva de grande porte ou pós-traumática ou traumatismo extenso. Dependendo da natureza da ocorrência e da duração da imobilização, deve-se considerar a interrupção temporária da TRH.

➤ **Tromboembolismo arterial**

Dois grandes estudos clínicos realizados com estrogênios equinos conjugados (EEC) combinados com acetato de medroxiprogesterona (AMP), em esquema de administração contínua, indicaram um possível aumento do risco de cardiopatia coronariana no primeiro ano de uso e nenhum benefício após este período. Um estudo clínico abrangente, realizado com EEC administrado isoladamente, indicou um potencial para redução da taxa de cardiopatia coronariana em mulheres com idade entre 50 e 59 anos e nenhum benefício geral na população total estudada. Como resultado secundário, verificou-se um aumento de 30 a 40% no risco de acidente vascular cerebral em dois grandes estudos clínicos realizados com EEC administrados isoladamente ou em combinação com AMP. Não se sabe se estes dados também se aplicam a outros medicamentos para TRH ou para vias de administração não-oral.

➤ **Doença da vesícula biliar**

É conhecido o aumento da litogenicidade da bile provocado por estrogênios. Algumas mulheres são predispostas a desenvolver doenças da vesícula biliar durante a terapia estrogênica.

➤ **Demência**

Existe evidência limitada, observada em estudos clínicos realizados com produtos contendo EEC, de que a terapia hormonal pode aumentar o risco de demência se iniciada em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos. O risco pode diminuir se o tratamento for iniciado no princípio da menopausa, como observado em outros estudos. Não se sabe se estes dados também se estendem a outros medicamentos para TRH.

➤ **Tumores**

- Câncer de mama



Science for a Better Life

Estudos clínicos e estudos observacionais relataram aumento do risco de se ter diagnosticado câncer de mama em mulheres que usam TRH por vários anos. Estes achados podem ser devido ao diagnóstico precoce, aos efeitos da promoção do crescimento de tumores preexistentes ou à combinação de ambos. É importante que o aumento do risco de diagnóstico de câncer de mama seja discutido com a paciente e avaliado em relação aos benefícios da terapia de reposição hormonal.

A estimativa para o risco relativo global de diagnóstico de câncer de mama fornecida em mais de 50 estudos epidemiológicos variou entre 1 e 2, na maioria dos estudos.

O risco relativo aumenta com a duração do tratamento e pode ser mais baixo ou possivelmente neutro com medicamentos contendo somente estrogênios.

Dois grandes estudos clínicos randomizados, realizados com EEC administrado isoladamente ou em combinação com AMP em uso contínuo, apresentaram riscos estimados de 0,77 (IC 95%: 0,59 – 1,01) ou de 1,24 (IC 95%: 1,01 – 1,54) após 6 anos de TRH. Não se sabe se o risco aumentado também se aplica a outros medicamentos para TRH.

Aumentos similares em diagnósticos de câncer de mama são observados, por exemplo, nos casos de atraso da menopausa natural, ingestão de bebida alcoólica ou adiposidade.

O aumento do risco desaparece dentro de poucos anos após a descontinuação do uso da TRH.

A maioria dos estudos tem relatado que tumores diagnosticados em usuárias atuais ou recentes de TRH tendem a ser mais bem diferenciados do que os verificados em não-usuárias. Dados referentes à localização fora da área da mama não são conclusivos.

A TRH aumenta a densidade de imagens mamográficas, o que pode afetar adversamente a detecção radiológica do câncer de mama em alguns casos.

- Câncer endometrial

A exposição prolongada a estrogênios administrados isoladamente aumenta o risco de desenvolvimento de hiperplasia ou carcinoma endometrial. Estudos sugerem que a adição apropriada de progestógeno na terapia elimina esse aumento no risco.

- Tumor hepático

Após o uso de hormônios como os contidos em medicamentos destinados à TRH foram observados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, tumores malignos que, em casos isolados, ocasionaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da paciente. Se ocorrer dor intensa no abdome superior, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal, deve-se incluir tumor hepático nas considerações diagnóstico-diferenciais.

➤ Outras condições

Não foi estabelecida uma associação geral entre o uso da TRH e o desenvolvimento de hipertensão clínica. Foram relatados pequenos aumentos na pressão arterial em



Science for a Better Life

usuárias de TRH; os aumentos clinicamente relevantes são raros. Entretanto, deve-se considerar a descontinuação do tratamento em casos individuais de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa durante a TRH.

Distúrbios moderados da função hepática, incluindo hiperbilirrubinemias, tais como as síndromes de Dubin-Johnson ou de Rotor, necessitam de rigorosa supervisão, sendo que a função hepática deve ser monitorada periodicamente. Em caso de alteração nos indicadores da função hepática, deve-se descontinuar a TRH.

Mulheres com níveis moderadamente elevados de triglicérides necessitam de acompanhamento especial. A TRH, nestes casos, pode estar associada a um aumento adicional no nível de triglicérides, levando ao risco de pancreatite aguda.

Embora a TRH possa ter efeito na resistência insulínica periférica e na tolerância à glicose, geralmente não há necessidade de alterar o regime terapêutico para pacientes diabéticas que estiverem usando TRH. Entretanto, estas pacientes devem ser cuidadosamente monitoradas durante a terapia de reposição hormonal.

Algumas pacientes podem desenvolver manifestações indesejáveis geradas pela estimulação estrogênica durante a TRH, como sangramento uterino anormal. Se durante a terapia ocorrer sangramento uterino anormal de forma frequente ou persistente, recomenda-se avaliação endometrial.

Fibromas uterinos (miomas) podem aumentar de tamanho sob a influência de estrogênios. Caso seja observado este aumento, o tratamento deve ser descontinuado.

Se ocorrer reativação de endometriose durante a TRH, recomenda-se a descontinuação do tratamento.

Se a paciente apresentar diagnóstico de prolactinoma, é necessário um acompanhamento médico rigoroso, incluindo avaliação periódica dos níveis de prolactina.

Ocasionalmente pode ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com histórico de cloasma gravídico. Mulheres com tendência a cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem em tratamento com TRH.

A ocorrência ou agravamento dos quadros abaixo foram relatados com o uso da TRH. Embora não exista evidência conclusiva da associação com a TRH, as mulheres que apresentarem alguma das condições abaixo e que estiverem em terapia de reposição hormonal devem ser cuidadosamente monitoradas.

- epilepsia;
- doença benigna da mama;



Science for a Better Life

- asma;
- enxaqueca;
- porfiria;
- otosclerose;
- lúpus eritematoso sistêmico;
- coreia menor.

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrógenos exógenos pode induzir ou exacerbar sintomas de angioedema.

➤ **Gravidez e lactação**

A TRH é contraindicada durante a gravidez ou lactação. Se ocorrer gravidez durante o uso de Avaden®, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

Estudos epidemiológicos abrangentes realizados com hormônios esteroides utilizados em contracepção e TRH não revelaram risco aumentado de malformação congênita em crianças cujas mães fizeram uso de hormônios sexuais antes da gravidez, nem efeitos teratogênicos quando tais hormônios sexuais foram tomados de forma inadvertida durante a fase inicial da gestação.

Pequenas quantidades de hormônios sexuais podem ser excretadas com o leite materno.

➤ **Consultas / exames médicos**

Antes de iniciar ou retomar o uso da TRH, é necessário obter histórico clínico detalhado e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso da TRH. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas em condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada usuária, mas, em geral, devem incluir pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical de rotina.

➤ **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Não foram observados efeitos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

A contracepção hormonal deve ser descontinuada quando for iniciado o tratamento com Avaden® e a paciente deve ser orientada a adotar medidas contraceptivas não-hormonais, se necessário.

➤ **Interações com outros medicamentos**

Tratamentos prolongados com fármacos induutores de enzimas hepáticas (por exemplo, vários anticonvulsivantes e antimicrobianos) podem aumentar a depuração de hormônios sexuais e reduzir a eficácia clínica. Tais propriedades de indução de enzimas hepáticas foram estabelecidas para hidantoínas, barbitúricos, primidona,



Science for a Better Life

carbamazepina e rifampicina, assim como há suspeita da existência dessas propriedades também para oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina. A indução enzimática máxima geralmente não ocorre antes da segunda ou terceira semana, mas pode ser mantida por, no mínimo, 4 semanas após o término da terapia com algum desses fármacos.

Em casos raros, níveis reduzidos de estradiol foram observados com o uso concomitante de certos antibióticos (por exemplo, penicilinas e tetraciclina).

Substâncias que apresentam conjugação substancial (por exemplo, paracetamol) podem aumentar a biodisponibilidade do estradiol pela inibição competitiva do sistema de conjugação durante a absorção.

Em casos individuais, as necessidades de hipoglicemiantes orais ou insulina podem ser alteradas como resultado do efeito sobre a tolerância à glicose.

➤ **Interação com bebidas alcoólicas**

A ingestão aguda de bebidas alcoólicas durante a TRH pode ocasionar elevação nos níveis de estradiol circulante.

➤ **Alterações em exames laboratoriais:**

O uso de esteroides sexuais pode influenciar os resultados de parâmetros bioquímicos, tais como das funções hepática, tireoidiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), como a globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

Avaden® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade de Avaden® mg é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

➤ **Características organolépticas**

Apresenta-se na forma de comprimidos revestidos nas cores bege ou azul.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:

Se a paciente ainda estiver menstruando, o tratamento deve ser iniciado no primeiro dia da menstruação. Pacientes com amenorreia ou períodos menstruais muito pouco frequentes ou que se encontram na pós-menopausa podem iniciar o tratamento com Avaden® em qualquer dia do mês, desde que a existência de gravidez tenha sido excluída (vide item “Gravidez e lactação” em “Advertências e precauções”).



Science for a Better Life

➤ **Dose**

Ingerir um comprimido revestido bege diariamente, nos primeiros 16 dias, seguido da ingestão diária de um comprimido revestido azul durante os 12 dias seguintes.

➤ **Administração**

Cada cartela contém tratamento para 28 dias. O tratamento é contínuo, isto é, deve-se ingerir um comprimido diariamente, seguindo a direção indicada pelas setas, sem intervalo entre o término de uma cartela e início da outra.

Para prevenção da osteoporose na pós-menopausa, Avaden® 1 mg tem-se mostrado efetivo para a maioria das pacientes. As determinações de densidade mineral óssea podem ser usadas para monitorar o efeito do tratamento.

Os comprimidos devem ser ingeridos com um pouco de líquido, sem mastigar.

Os comprimidos devem ser tomados preferencialmente no mesmo horário todos os dias.

- Comprimidos esquecidos:

Se ocorrer esquecimento da ingestão de um comprimido, a paciente deve tomá-lo assim que possível. Se houver transcorrido mais de 24 horas do esquecimento, não se deve ingerir o comprimido esquecido. Caso haja esquecimento de vários comprimidos, pode ocorrer sangramento.

Geralmente ocorre sangramento durante os últimos dias de tomada dos comprimidos de uma cartela e a primeira semana da cartela seguinte.

“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”

➤ **Informações adicionais para populações especiais:**

- Crianças e adolescentes

Avaden® não é indicado para o uso em crianças e adolescentes.

- Pacientes idosas

Não existem dados que sugiram a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosas. Para mulheres com 65 anos ou mais vide item “Advertências e Precauções”.

- Pacientes com disfunção hepática

Avaden® não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção hepática.

Avaden® é contraindicado em mulheres com doença hepática grave (vide item “Contraindicações”).

- Pacientes com disfunção renal

Avaden® não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção renal. Dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajuste de dose nesta população de pacientes.



Science for a Better Life

9. REAÇÕES ADVERSAS:

As reações adversas mais graves associadas à TRH estão listadas na sessão “Advertências e precauções”.

Seguem abaixo outras reações adversas relatadas em usuárias de TRH (dados de pós-comercialização), mas para as quais a associação com uso de Avaden® não foi confirmada nem excluída.

Classificação por sistema corpóreo (MedDRA v.8.0)	Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)
Distúrbios no sistema imunológico		Reação de hipersensibilidade	
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Aumento ou diminuição de peso corporal		
Distúrbios psiquiátricos		Estados depressivos	Ansiedade, aumento ou diminuição da libido
Distúrbios no sistema nervoso	Cefaleia	Vertigem	Enxaqueca
Distúrbios nos olhos		Distúrbios visuais	Intolerância a lentes de contato
Distúrbios cardíacos		Palpitações	
Distúrbios gastrintestinais	Dor abdominal, náusea	Dispepsia	Distensão abdominal, vômito
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos	Erupção cutânea, prurido	Eritema nodoso, urticária	Hirsutismo, acne
Distúrbios no sistema músculo-esquelético e nos tecidos conectivos			Cãibras musculares
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	Sangramento uterino/vaginal incluindo gotejamento (sangramentos irregulares	Dor nas mamas, hipersensibilidade dolorosa nas mamas	Dismenorreia, secreção vaginal, síndrome semelhante à pré-menstrual, hipertrófia



Science for a Better Life

	normalmente desaparecem com a continuação do tratamento)		mamária
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Edema	Fadiga

Foi utilizado o termo MedDRA (versão 8.0) mais apropriado para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogênios exógenos pode induzir ou intensificar sintomas de angioedema (vide item “Advertências e Precauções”).

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE:

Estudos de toxicidade aguda não indicaram risco de reações adversas agudas em caso de ingestão acidental de uma quantidade múltipla da dose terapêutica diária. Os sintomas que podem ocorrer nestes casos são: náusea, vômito e, em algumas mulheres, sangramento por privação. Não há antídoto específico.

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

MS-1.7056.0044

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP n.º 16532

Fabricado por:
Delpharm Lille S.A.S.
Lys Lez Lannoy - França

Embalado por:
Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.
São Paulo – SP

Importado por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100 – Socorro
04779-900 – São Paulo – SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
Indústria Brasileira



Science for a Better Life

www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

VE0114-CCDS10





Science for a Better Life

Histórico de alteração da bula

Bula Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Não aplicável	Não aplicável	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VPS	Comprimidos revestidos 1 mg estradiol / 1 mg estradiol + 0,025 gestodeno