

**Estalis®**  
**(estradiol e acetato de noretisterona)**

Novartis Biociências SA

Adesivo transdérmico

50/140 mcg

**ESTALIS®**

estradiol e acetato de noretisterona

**APRESENTAÇÃO**

Estalis® 50/140 (50 mcg/dia de estradiol + 140 mcg/dia de acetato de noretisterona). Embalagens contendo 8 sistemas terapêuticos transdérmicos.

**VIA TRANSDÉRMICA****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada sistema terapêutico transdérmico de Estalis® 50/140 contém:

estradiol (na forma de estradiol hemi-hidratado).....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 oleico, dipropilenoglicol, filme laminado de poliéster, fluoropolímero de revestimento.

1 mg de estradiol hemi-hidratado é equivalente a 0,968 mg de estradiol.

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

Em mulheres com útero intacto, o sistema terapêutico 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.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em estudos clínicos em mulheres na pós-menopausa de duração entre 3 meses e 1 ano, Estalis® rapidamente reduziu a frequência e a intensidade dos fogachos e sudorese. Também teve um efeito positivo em outros indicadores de qualidade de vida, como distúrbios do sono e função sexual. Nenhum efeito adverso na pressão sanguínea ou em testes de coagulação foram observados<sup>1</sup>.

Diminuições no colesterol total, colesterol-LDL, apoproteína B, Lp (a) e triglicérides foram observados com Estalis®/50/140 microgramas/dia em comparação ao nível basal.<sup>2</sup> Também houve uma diminuição no colesterol-HDL. Todas as lipoproteínas plasmáticas permaneceram dentro da faixa clinicamente desejável. Além disso, as taxas de colesterol total/colesterol-HDL e colesterol-LDL/colesterol-HDL permaneceram inalteradas desde o nível basal até um ano.<sup>3,4</sup>

**Referências Bibliográficas**

1. Aliatis/ Estalis® expert report on the clinical documentation for the treatment of symptoms of estrogen deficiency and for the prevention of post-menopausal osteoporosis. Expert Report RPR 106522-D. Rhône-Poulenc Rorer. 04 Jul 97, revised 20 Feb 98. [1]
2. CTD Estalis® 25/125 (LIS025A), Clinical Overview, Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. June 2003. [134]
3. A randomized, double-blind, multi-center, progestin efficacy study of three doses of RPR estradiol/norethisterone acetate HRT regimen compared to an estradiol 50 patch. Final Study Report RPR 106522-201. Rhône-Poulenc Rorer. 26 Jun 97, amended 29 Jul 97. [18]
4. A randomized, double-blind, multi-center, progestin efficacy study of three doses of Rhône-Poulenc Rorer estradiol/norethisterone acetate (NETA) patches in a continuous wear HRT regimen compared to an estradiol 50 patch. Final Study Report RPR 106622-202. 19 Jun 97, amended 29 Jul 97. [19]

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Características

Estalis® é um sistema terapêutico 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 um sistema, proporcionando a seguinte taxa de liberação de estradiol e acetato de noretisterona.

Tamanho do Sistema	estradiol (mg)*	NETA <sup>1</sup> (mg)	Taxa Nominal de Liberação <sup>2</sup> (mg por dia) estradiol/NETA
9 cm <sup>2</sup>	0,620	2,70	0,050/0,140

\* 1 mg de estradiol hemi-hidratado é equivalente a 0,968 mg de estradiol.

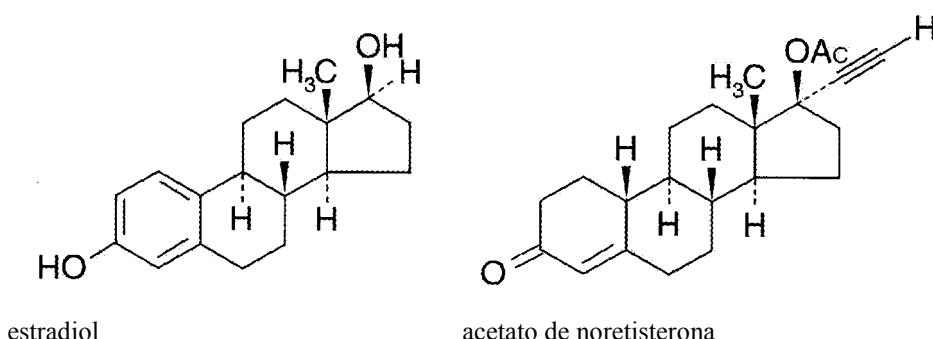
<sup>1</sup>NETA = acetato de noretisterona

<sup>2</sup>Baseada 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%).

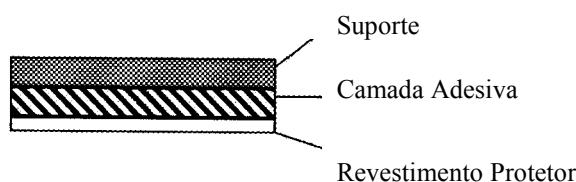
O estradiol é um pó de cor variando de branco a branco cremoso, inodoro, cristalino, descrito quimicamente como estra-1,3,5(10)-trieno-3,17beta-diol. O peso molecular do estradiol é 272,39 e a fórmula molecular é C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>.

O acetato de noretisterona é um pó de cor variando de branco a branco cremoso, inodoro, cristalino, descrito quimicamente como acetato de 17-hidroxi-19-nor-17alpha-pregn-4-en-20-in-3-ona. O peso molecular do acetato de noretisterona é 340,47 e a fórmula molecular é C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>.

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



Estalis® é um sistema terapêutico 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 em um 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 à 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 oleico NF e dipropilenoglicol.

Grupo farmacoterapêutico: Progestogênios e estrogênios, em combinação fixa (Código ATC: G03F A01).

#### Farmacodinâmica

##### - estradiol

Da mesma forma que todos os hormônios esteroidais, os estrogênios exercem seus efeitos metabólicos em nível intracelular. Nas células dos órgãos-alvo, os estrogênios interagem com um receptor específico para formar um

complexo que modula a transcrição gênica e a subsequente síntese proteica. 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 estrogênio 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 param de funcionar, apenas 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-hidroxiesteroido-desidrogenase. As duas enzimas estão presentes nos tecidos adiposo, hepático e muscular.

Em muitas mulheres, a interrupção da produção do estradiol ovariano resulta em sintomas vasomotores, como fogachos, 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 hormonal ou de estrógenos são eficazes na prevenção da diminuição da espessura da pele observada após a 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.

#### **- acetato de noretisterona**

O acetato de noretisterona (NETA) é um potente progestogênio 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-hidroxiesteroido-desidrogenase que oxida localmente o estradiol em metabólito estrogênico menos potente, a estrona.

Um dos principais órgãos-alvo dos progestogênios é o útero. Em mulheres na pré e na pós-menopausa que recebem a TH cíclica, os progestogênios induzem a transformação secretora do endométrio estimulado por estrogênio, 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.

#### **- Associação de estradiol e NETA**

Estrogênios não opostos aumentam a incidência de hiperplasia endometrial e o risco de carcinoma endometrial. Estudos relataram que a adição de progestogênios por 10 ou mais dias do ciclo de administração de estrogênio diminui bastante a incidência de hiperplasia endometrial, e, portanto diminui também a incidência de sangramento irregular e carcinoma endometrial, quando comparado com estrogênio em monoterapia. Enquanto o uso destes esquemas cíclicos resulta em descamação regular do endométrio estimulado por estrogênio (sangramentos mensais), a administração de Estalis®, associação contínua combinada de estradiol/progestogênio, resulta em endométrio atrófico e amenorreia.

### **Farmacocinética**

#### **- Absorção**

##### **estradiol**

Seguindo a aplicação de um sistema terapêutico transdérmico de Estalis®, os níveis séricos de estradiol e a razão estradiol/estrona estão na mesma faixa daquela encontrada em mulheres na pré-menopausa no início (estradiol >40 picograma/mL) até meados da fase folicular. Estes níveis são mantidos por um período inteiro de aplicação de 84 a 96 horas. A aplicação repetida dos adesivos transdérmicos de Estalis® (50/250 microgramas/dia, 50/140 microgramas/dia) resultou no estado de equilíbrio uma concentração sérica máxima ( $C_{max}$ ) de estradiol de 71 e 73 picograma/mL, respectivamente. A concentração média de estradiol sérico foi de 52 e 46 picograma/mL. Ao final dos períodos de aplicação, as concentrações médias de estradiol sérico foram de 46 e 30 picograma/mL, respectivamente.

##### **acetato de noretisterona**

A aplicação repetida de um adesivo transdérmico de Estalis® (50/250 microgramas/dia, 50/140 microgramas/dia) resultou no estado de equilíbrio em uma concentração sérica máxima ( $C_{max}$ ) de noretisterona de 1.060 e 638 picograma/mL, respectivamente. A concentração sérica média de noretisterona no estado de equilíbrio foi de 832 e 492 picograma/mL, respectivamente. Ao final dos períodos de aplicação, as concentrações séricas médias de noretisterona foram de 681 e 393 picograma/mL, respectivamente. As concentrações séricas de noretisterona aumentaram linearmente com o aumento das doses de NETA.

#### **- Distribuição**

Alterações mínimas nas concentrações do estradiol sérico e da noretisterona demonstram uma liberação consistente ao longo do intervalo de aplicação. Não há acumulação de estradiol ou noretisterona na circulação seguindo múltiplas aplicações.

O estradiol circula no sangue amplamente ligado à globulina hormonal sexual (SHBG) e à albumina. No plasma, a noretisterona está ligada em aproximadamente 90% ao SHBG e à albumina.

#### **- Biotransformação/ metabolismo**

##### **estradiol**

O estradiol liberado transdermicamente é metabolizado apenas em pequena escala pela pele e desvia do efeito de primeira passagem observado com produtos estrogênicos administrados oralmente. Níveis terapêuticos de estradiol plasmático com níveis circulantes mais baixos de estrona e conjugados de estrona são obtidos com doses transdérmicas menores (diárias e totais) quando comparados à terapia oral e às concentrações mais aproximadas da pré-menopausa. O estradiol aplicado por via transdérmica é metabolizado da mesma maneira que o hormônio endógeno. O estradiol é metabolizado à estrona, e mais tarde – principalmente no fígado – a estriol, epiestriol e catecol estrogênios, que são então conjugados com sulfatos e glicuronídeos.

##### **acetato de noretisterona**

A noretisterona sofre uma extensa redução do anel A, formando os metabólitos di-hidro e tetraidro-noretisterona, que sofrem conjugação.

#### **- Eliminação**

##### **estradiol**

Estradiol tem curta meia-vida de eliminação de aproximadamente 2 a 3 horas, e um rápido declínio nos níveis plasmáticos é observado após a remoção do adesivo transdérmico. Após a remoção, as concentrações plasmáticas de estradiol retornam aos níveis de pós-menopausa não tratada (<20 picograma/mL) dentro de 4 e 8 horas.

##### **acetato de noretisterona**

Foi relatado que a meia-vida de eliminação da noretisterona é de 6 a 8 horas. Após a remoção do adesivo transdérmico de Estalis®, a concentração plasmática de noretisterona diminui rapidamente e chega a ser menor que 50 picograma/mL dentro de 48 horas.

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

Os perfis de toxicidade de estradiol e noretisterona têm sido bem estabelecidos.

A administração contínua a longo prazo de estrógenos naturais e sintéticos em certas espécies animais aumenta a frequência de carcinomas da mama, útero, cérvix, vagina, testículos e fígado.

A administração contínua a longo prazo de noretisterona em certas espécies animais aumenta a frequência de tumores da hipófise e do ovário em fêmeas, e de fígado e de mama em machos.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Estalis® não deve ser utilizado por mulheres com qualquer uma das seguintes condições:

- Hipersensibilidade conhecida a estrogênios, progestogênios ou a qualquer um dos excipientes;
- Suspeita de/ou câncer de mama conhecido ou ocorrido;
- Suspeita de/ou neoplasia dependente de estrogênio conhecida, incluindo câncer do endométrio;
- Sangramento vaginal anormal não diagnosticado;
- Insuficiência hepática grave;
- História ou diagnóstico atual de tromboembolismo venoso (TEV) (ex.: trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Distúrbio trombofílico conhecido ou tromboflebite;
- História ou diagnóstico atual de doença tromboembólica arterial (ex.: doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral);
- Porfiria;
- Suspeita de/ou gravidez conhecida;
- Amamentação.

Este medicamento pertence à categoria de risco X na gravidez, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Advertências

#### Osteoporose

Ao se iniciar a TH para prevenção de osteoporose, uma cuidadosa consideração deve ser feita quanto aos benefícios versus riscos para o indivíduo. Terapias alternativas potenciais devem ser consideradas se os riscos superarem os benefícios. Reavaliação periódica da continuação do tratamento é recomendada.

#### 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 que uma reação de hipersensibilidade grave pode ocorrer com a exposição contínua ao agente causador.

#### Doenças cardiovasculares

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

Amplos ensaios clínicos (Estudo da Iniciativa da Saúde da Mulher e estudo do Coração e Reposição Estrogênio/Progestogênio) avaliaram o risco de eventos cardiovasculares com os produtos de TH utilizados nesses estudos.

Os Estudos da Iniciativa da Mulher (WHI) são ensaios clínicos randomizados conduzidos tanto com combinação oral contínua de estrogênios equinos conjugados (EEC) e acetato de medroxiprogesterona (MPA) com acompanhamento médio de 5,2 anos quanto com EEC orais com acompanhamento médio de 6,8 anos. No ensaio WHI, o excesso de risco absoluto de doenças cardíacas coronarianas teve um adicional de 7 casos por 10.000 pessoas/ano (37 versus 30) em mulheres tratadas com TH e o risco relativo foi de 1,29. No estudo WHI utilizando TH apenas com estrógenos, o uso de EEC sozinho não afetou a incidência de doenças cardíacas coronarianas em mulheres pós-menopausa.

Adicionalmente, ambos os estudos WHI mostraram um aumento na incidência de acidente vascular cerebral. O excesso de risco absoluto no ensaio com combinação oral contínua de EEC e acetato de medroxiprogesterona (MPA) em mulheres tratadas com TH teve um adicional de 8 casos por 10.000 pessoas/ano (29 versus 21) e o risco relativo foi de 1,41. O excesso de risco absoluto no ensaio com EEC oral contínuo em mulheres tratadas com TH teve um adicional de 12 casos por 10.000 pessoas/ano (44 versus 32) e o risco relativo foi de 1,39.

O Estudo do Coração e Reposição Estrogênio/Progestogênio (HERS), um estudo clínico controlado que utiliza EEC e MPA para prevenção secundária em mulheres na pós-menopausa com doença cardíaca documentada, mostrou um risco aumentado de eventos cardiovasculares no primeiro ano de uso e nenhum benefício cardiovascular posteriormente.

Não há estudos randomizados controlados para avaliar dados do risco de morbidade ou mortalidade cardiovascular, ou acidente vascular cerebral com produtos transdérmicos para TH de estrogênio e progestogênio em combinação. 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 Estalis®.

#### Tromboembolismo venoso

A terapia hormonal (TH) com estrogênio apenas ou com estrogênio e progestogênio em combinação está associada ao risco aumentado de desenvolvimento de tromboembolia venosa (TEV), por ex.: trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.

Alguns estudos randomizados controlados (por ex.: WHI estrogênio apenas, WHI TH combinada e HERS) e estudos epidemiológicos encontraram um risco de 2 a 3 vezes maior para usuárias comparado com não usuárias de TH.

O estudo WHI combinado contínuo (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/ano (15 versus 7) em mulheres tratadas com TH e o risco relativo foi de 2,13.

Esse aumento no risco foi encontrado apenas em pacientes que estão fazendo o uso de TH atualmente e não persiste em pacientes previamente em uso de TH. O risco pareceu ser maior nos primeiros anos de uso comparado com os anos seguintes.

Para não usuárias, é estimado que o número de casos de TEV que ocorreriam após um período de 5 anos é de 3 por 1.000 mulheres entre 50-59 anos de idade e 8 por 1.000 mulheres entre 60-69 anos de idade. É estimado que em mulheres sadias que fazem o uso de TH por 5 anos, o número de casos adicionais de TEV seria entre 2 e 6 por 1.000 mulheres entre 50-59 anos de idade e entre 5 e 15 por 1.000 mulheres entre 60-69 anos de idade.

Portanto, a relação risco/benefício deve ser avaliada cuidadosamente em consulta individual com a paciente ao se prescrever TH a mulheres com fator de risco para ocorrência de TEV que não está mencionado no item “Contraindicações”.

Os fatores de risco geralmente reconhecidos de TEV incluem histórico pessoal ou familiar de doença tromboembólica (ocorrência de TEV em parente direto, relativamente com pouca idade pode indicar predisposição genética), obesidade (índice de massa corpórea  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). O risco de TEV também aumenta com a idade. Não há consenso sobre o possível papel das veias varicosas no 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 TH é considerado contraindicado.

O risco de TEV pode ser temporariamente aumentado pela imobilização prolongada, cirurgia eletiva de grande porte ou pós-traumática ou trauma maior. Em mulheres fazendo o uso de TH, muita atenção deve ser dada a medidas profiláticas para prevenir o TEV seguido de cirurgia. Dependendo da natureza do evento e da duração da imobilização, deve-se considerar a interrupção temporária da TH algumas 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 elas vierem a perceber um sintoma potencial de tromboembolismo (por ex.: inchaço dolorido de uma perna, dor repentina no peito e dispneia).

Se tromboembolismo venoso ocorrer após o início da terapia, o tratamento deverá ser descontinuado.

### **Câncer de mama**

Estudos randomizados controlados e estudos epidemiológicos relataram um risco aumentado de câncer de mama em mulheres utilizando TH. Mulheres utilizando TH de estrogênio e progestogênio em combinação têm um risco possivelmente maior do que mulheres que utilizam estrogênios não opostos. O excesso de risco de câncer de mama aumenta com a duração da ingestão de TH de estrogênio e progestogênio em combinação.

Há evidência proveniente do estudo WHI combinado contínuo (vide “Doenças cardiovasculares”) que mostram um excesso de risco absoluto de câncer de mama invasivo, um adicional de 8 casos por 10.000 pessoas/ano (38 versus 30) em mulheres tratadas com TH e um risco relativo de 1,26.

Em uma meta-análise de 51 estudos epidemiológicos conduzidos entre os anos 70 e início dos anos 90, a incidência cumulativa de câncer de mama em não usuárias de TH entre os 50 e 70 anos é aproximadamente 45 por 1.000 mulheres. O número cumulativo de excesso de casos de câncer de mama diagnosticado por 1.000 mulheres que iniciaram o uso de TH entre os 50 e 70 anos e utilizaram-na por 5, 10 ou 15 anos, é estimado por serem 2, 6 e 12, respectivamente.

O número de casos adicionais de câncer de mama é, em geral, similar entre mulheres que iniciaram a TH, entre 45 e 65 anos, independente de suas idades no início do tratamento.

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

Para produtos transdérmicos de TH de estrogênio e progestogênio em combinação, não há grandes ensaios clínicos randomizados que avaliaram a associação do risco de câncer de mama com a TH. Portanto, não há dados que sustentem a conclusão de que a frequência de câncer de mama é diferente com o uso de Estalis®.

As mulheres devem ser avisadas 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 atualmente aceitos e adaptados às necessidades clínicas de cada mulher em particular.

### **Câncer endometrial**

O risco de câncer endometrial em usuárias de estrogênios 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 estrogênio. O maior risco parece estar associado com o uso prolongado. Tem sido demonstrado que terapia adequada concomitante com progestogênio, reduz a incidência de hiperplasia endometrial e, portanto, o risco potencial de carcinoma endometrial associado com o uso prolongado de terapia estrogênica.

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

### **Câncer ovariano**

Em alguns estudos epidemiológicos, o uso prolongado de estrogênios opostos e não opostos em mulheres histerectomizadas e não histerectomizadas foi associado com um risco aumentado de serem diagnosticadas com câncer ovariano. É incerto se o uso a longo prazo de TH combinada (estrogênios e progestogênios) confere um risco diferenciado do que produtos de TH apenas com estrogênio.

### **Reações anafiláticas / anafilactoides graves**

Casos de reações anafiláticas / anafilactoides, que se desenvolvem a qualquer momento durante o tratamento com estradiol e que requereram monitoração médica de emergência, foram relatados no período de pós-comercialização. Foram observadas complicações de pele (urticária, prurido, inchaço da face, garganta, lábios, língua, pele e edema periorbital) e do trato respiratório (comprometimento respiratório) ou do trato gastrintestinal (dor abdominal, vômitos).

### **Angioedema**

Estrogênios podem induzir ou exacerbar sintomas de angioedema, em particular em mulheres com angioedema hereditário.

### **Demência**

Em um estudo randomizado placebo-controlado adicional da WHI, WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study), mulheres de 65 anos ou mais (média de 71 anos) tratadas com EEC oral MPA com acompanhamento médio de 4 anos, apresentaram um aumento de duas vezes no risco de desenvolver provável demência. O risco de excesso absoluto da provável demência foi um adicional de 23 casos por 10.000 pessoas/ano (45 versus 22) em mulheres tratadas com EEC/MPA e o risco relativo foi de 2,05.

Em um estudo randomizado, placebo-controlado, de estrógeno apenas, um estudo adicional da WHI (WHIMS), o excesso de risco absoluto de provável demência após um acompanhamento médio de 5,2 anos foi um adicional de 12 casos por 10.000 pessoas/ano (37 versus 25) em mulheres tratadas com EEC (o risco relativo foi de 1,49), o que não atingiu significância estatística ( $p = 0,18$ ) comparado com placebo.

Uma vez que ambos os subestudos foram conduzidos em mulheres de 65 a 79 anos não se sabe se estes achados se aplicam a mulheres mais jovens na pós-menopausa.

Para produtos transdérmicos estrogênios-progestogênios combinados, nenhum grande estudo clínico randomizado avaliou a associação da TH com o risco de demência provável até hoje. Portanto, não há dados que suportem a conclusão de que a frequência de demência provável é diferente com o uso de Estalis®.

### **Precauções antes de iniciar a terapia com Estalis®**

Antes de iniciar ou restabelecer a TH, um histórico médico completo, pessoal e familiar e um exame físico apropriado (incluindo pélvis e mama) deve ser realizado (vide “Contraindicações” e “Advertências e precauções”).

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

Mulheres histerectomizadas que necessitem de terapia hormonal para pós-menopausa, devem receber TH de estrogênio em monoterapia, a menos que seja indicado o contrário (ex.: endometriose).

Cautela é recomendada quando fatores de riscos para tumores dependentes de estrogênios (por ex.: parentes de primeiro grau que já tiveram câncer de mama) estão presentes.

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

### **Monitoramento durante a terapia com Estalis®**

Durante o tratamento, acompanhamentos periódicos de natureza e adaptação da frequência são recomendados para mulheres individualmente. Uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada periodicamente em mulheres tratadas com TH e a necessidade dessa TH deve ser reavaliada periodicamente.

Se quaisquer umas das seguintes condições estão presentes ou ocorreram anteriormente (incluindo durante a gravidez ou tratamento hormonal prévio), a mulher deve ser monitorada de perto, em particular: leiomioma (mioma uterino) ou endometriose, distúrbios tromboembólicos, falência cardíaca, hipertensão, distúrbios hepáticos (por ex.: adenoma hepático), distúrbios renais, diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular, colelitíase, enxaqueca ou cefaleia severa, lúpus eritematoso sistêmico, hiperplasia endometrial, epilepsia, asma, otosclerose, doença da vesícula biliar, ictericia relacionada a estrógeno e prurido.

Deve-se levar em consideração que estas condições podem reaparecer ou serem agravadas durante o tratamento com estrógenos.

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

Estrogênios podem causar retenção de líquidos, portanto, mulheres com disfunção cardíaca ou renal, devem ser cuidadosamente monitoradas.

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

Embora as observações até o momento indiquem que os estrogênios, incluindo o estradiol transdérmico, administrados em associação a baixas doses de progestogênio transdérmico, não comprometem o metabolismo de carboidratos, mulheres diabéticas devem ser monitoradas durante o início da terapia até que novas informações estejam disponíveis. A função da tireoide deve ser monitorada regularmente em pacientes que requerem terapia de reposição de hormônio tireoidiano e que também estão tomando estrogênios, para garantir que os níveis de hormônio tireoidiano permanecerão dentro de uma faixa aceitável.

#### **Descontinuação da terapia com Estalis®**

A terapia deve ser interrompida nas seguintes situações: icterícia ou deterioração da função hepática, aumento significativo da pressão sanguínea, reinício de enxaqueca e gravidez, ou se uma das condições descritas no item “Contraindicações” se desenvolver.

#### **Gravidez e lactação**

##### **- Mulheres com potencial de engravidar**

Não aplicável.

##### **- Gravidez**

Estalis® não deve ser usado durante a gravidez. Ambos, estrogênios e progestogênios podem causar dano ao feto quando administrados em mulheres grávidas.

##### **- Lactação**

Estalis® não deve ser usado durante a amamentação. Estrogênios ou progestogênios são excretados no leite materno e podem reduzir sua produção.

##### **- Fertilidade**

Não aplicável.

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

Nenhum efeito conhecido.

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

**Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

O estradiol é predominantemente metabolizado pela CYP3A4; a administração concomitante de inibidores de CYP3A4 tais como cetoconazol, eritromicina ou ritonavir, pode, portanto, resultar em um aumento de aproximadamente 50% na exposição de estradiol.

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 estrogênios e progestogênios.

Clinicamente, o metabolismo de estrogênios e progestogênios aumentado pode levar a uma redução do efeito e alterações no perfil do sangramento uterino.

Com a administração de TH transdérmica, o efeito de primeira passagem no fígado é evitado, e, consequentemente, estrogênio e progestogênio aplicados por via transdérmica podem ser menos afetados por induidores enzimáticos que os hormônios orais.

Alguns testes laboratoriais podem ser influenciados pela terapia de estrogênio, como testes de tolerância à glicose ou função tireoidiana.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Estalis® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8 °C) até a dispensação ou início do tratamento. Após o início do tratamento o produto pode ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) por no máximo 6 meses, respeitando o prazo de validade impresso no cartucho. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

### Características físicas

Adesivo translúcido com revestimento polimérico de um lado e forro de liberação do outro lado, sem cristais visíveis.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Instruções de uso

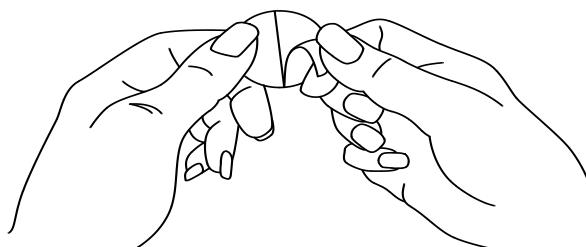
Deve-se ter cuidado ao aplicar Estalis®. O adesivo deve ser aplicado sobre uma superfície de pele limpa, seca que esteja isenta de irritação e abrasão e não oleosa (não deve ser usado creme, loção ou óleo hidratante).

O adesivo deve ser aplicado sobre uma superfície de pele lisa (sem dobras), no abdômen sempre que possível. Deve-se evitar a região da cintura, visto que roupas apertadas podem causar o desprendimento do sistema.

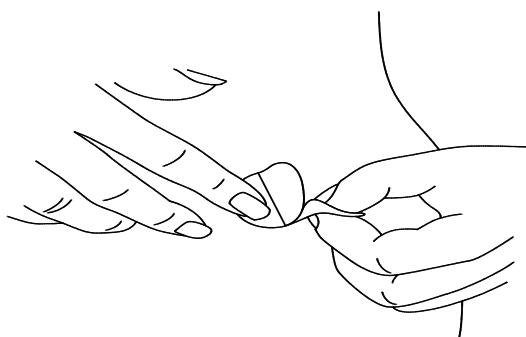
**Estalis® jamais deverá ser aplicado sobre as mamas ou em regiões próximas a elas.**

O adesivo deverá 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 em um local em particular.

Após a abertura do envelope, remova metade da película protetora, tomando cuidado para não tocar a parte colante do adesivo.



Aplique o adesivo imediatamente sobre a pele. Remova a segunda metade da película protetora.



Pressione firmemente o sistema terapêutico transdérmico com a palma da mão por no mínimo 10 segundos, alisando as bordas cuidadosamente para baixo.

Tome cuidado durante o banho e outras atividades para assegurar que o adesivo não se descole.

Se o adesivo se descolar (por ex.: resultado de uma atividade física severa, sudorese excessiva ou fricção de roupas apertadas), ele pode ser reaplicado em outro local da pele. Se necessário, um novo adesivo poderá ser aplicado, neste caso, o esquema de tratamento original deverá ser seguido. Uma vez aplicado, o adesivo não deverá ser exposto ao sol por períodos prolongados.

O adesivo deverá ser removido lenta e cuidadosamente para evitar a irritação cutânea. Caso permaneça algum resíduo colante na pele após a remoção do adesivo, permita que a região seque por 15 minutos. Os resíduos podem então ser removidos gentilmente por fricção da área com creme a base de óleo ou loção.

Se uma mulher esquecer-se de trocar o adesivo, ela deverá aplicar um novo adesivo o mais rápido possível. O adesivo subsequente deverá ser aplicado de acordo com o esquema do tratamento original. A interrupção do tratamento pode aumentar a possibilidade da recorrência de sintomas e o avanço de sangramento e pequenas perdas de sangue.

### **Posologia**

#### **Adultos e pacientes geriátricas**

Para todas as indicações terapêuticas, a menor dose efetiva deve ser utilizada.

A Terapia Hormonal (TH) envolvendo terapia de estrogênio-progestogênio combinados, deve apenas ser continuada na medida que os benefícios superem os riscos para o indivíduo.

### **Ínicio da terapia**

Mulheres na pós-menopausa que ainda não estão recebendo terapia estrogênio-progestogênio podem iniciar o uso de Estalis® quando conveniente.

Mulheres que já estão recebendo terapia sequencial de estrogênio-progestogênio devem completar o ciclo atual da terapia antes de iniciar o uso de Estalis®. Sangramento geralmente ocorre no final do ciclo da terapia sequencial, e o primeiro dia desse sangramento seria o momento apropriado para iniciar a terapia com Estalis®.

### **Tratamento com Estalis®**

Para o início e manutenção do tratamento, a menor dose efetiva deve ser sempre utilizada.

Estalis® é usado para tratamento contínuo (aplicação ininterrupta duas vezes por semana).

Um adesivo é aplicado na pele a cada 3 ou 4 dias durante o ciclo de 4 semanas.

Mulheres devem ser avisadas de que um sangramento irregular pode ocorrer nos primeiros meses de tratamento, geralmente antes da amenorreia ser estabelecida.

### **Populações especiais**

#### **- Pacientes com insuficiência renal e/ou hepática**

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal e hepática.

Todas as formulações de estrôgeno são contraindicadas em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Contraindicações”).

#### **- Pacientes pediátricas**

Estalis® não é indicado para crianças.

Após o uso, o adesivo de Estalis® deve ser dobrado (as superfícies adesivas pressionadas) e descartado de modo a manter longe do alcance e vista das crianças.

**Este medicamento não deve ser cortado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Estima-se que aproximadamente um terço das mulheres tratadas com Estalis® podem apresentar reações adversas. A maioria destes efeitos são leves e transitórios.

A Tabela 1 abaixo apresenta as maiores frequências observadas com Estalis®.

Reações adversas de várias fontes, incluindo estudos clínicos e experiências pós-comercialização (Tabela 1), estão listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos no MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão classificadas pela frequência, sendo as mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a frequência correspondente utilizando a seguinte convenção (CIOMS III) também é fornecida para cada reação adversa: muito comuns ( $\geq 1/10$ ), comuns ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), incomuns ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), muito raras ( $< 1/10.000$ ), incluindo relatos isolados e desconhecidos.

### **Tabela 1 – Reações adversas**

<b>Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)</b>	
Incomum	Câncer de mama

<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Rara	Hipersensibilidade
Desconhecidas**	Reação anafilática, reação anafilactoide
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
Comuns	Depressão, insônia*, nervosismo*, instabilidade emocional
Incomum	Vertigem
Rara	Distúrbios da libido
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Muito Comum	Cefaleia*
Comum	Tontura*
Incomum	Enxaqueca
Rara	Parestesia
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Incomuns	Hipertensão, veias varicosas.
Rara	Embolismo venoso.
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Comuns	Diarreia, dor abdominal, distensão abdominal*, dispepsia*, náusea.
Incomuns	Vômito, transaminases aumentadas.
Raras	Colelitíase, distúrbios da vesícula biliar.
Muito rara	Icterícia colestática.
<b>Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos</b>	
Comuns	Acne*, rash, prurido*, pele ressecada.
Incomum	Descoloração da pele.
Desconhecidas**	Alopecia, cloasma, dermatite de contato.
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e tecidos conjuntivos</b>	
Comuns	Dor nas costas*, dor nas extremidades*.
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e mama</b>	
Muito comuns	Dor nas mamas*, sensibilidade nas mamas, dismenorreia*, distúrbios menstruais*.
Comuns	Hiperplasia endometrial, infecção vaginal*, hemorragia vaginal, menorragia*, corrimento vaginal*, espasmos uterinos, aumento das mamas.
Raras	Leiomioma uterino, cistos na trompa de falópico, pólipos endocervicais.
<b>Distúrbios gerais e condições no local de aplicação</b>	
Muito comuns	Reações no local de aplicação <sup>†</sup>
Comuns	Dor, astenia, edema periférico*, ganho de peso*.

(\*) Reações adversas associadas com estrogênios e progestogênios foram descobertas como sendo relativamente menos frequentes na menor dosagem eficaz.

(\*\*) Relatados em experiências pós-comercialização.

(†) Reações no local de aplicação incluem sangramentos localizados, hematomas, queimação, desconforto, ressecamento da pele, eczema, edema, eritema, inflamação, irritação, dor, pápulas, parestesia, prurido, erupção cutânea, descoloração da pele, pigmentação da pele, inchaço, urticária e bolhas.

**As seguintes reações adversas foram relatadas em associação com alguns tratamentos estrogênios–progestogênios:**

- neoplasma estrogênio-dependente, benigno e maligno, por ex.: câncer endometrial;
- acidente cerebrovascular;
- infarto do miocárdio;
- demência;
- olhos secos;
- modificações na composição do filme lacrimal.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

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

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

Dizeres legais

M.S.: 1.0068.0152

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

**Importado por:**

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo – SP.

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Noven Pharmaceuticals Inc, Miami, Flórida, EUA.

® = Marca registrada de Aventis Pharma S.A.

**Venda sob prescrição médica**



CDS 10.02.14

2013-PSB/GLC-0652-s

VPS3



## Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
11/04/2013	0276490/13-3	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VPS2	- 50 MCG + 140 MCG STT CT 8 ENV X 1
12/03/2014		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Advertências e precauções</li> <li>- Interações medicamentosas</li> <li>- Reações adversas</li> <li>- Dizeres Legais</li> </ul>	VPS3	- 50 MCG + 140 MCG STT CT 8 ENV X 1

Estalis® (estradiol e acetato de noretisterona) / Adesivo transdérmico / 50/140 mcg