

ESTRADOT®

estradiol

Forma farmacêutica e apresentações:

ESTRADOT 25 mcg, 50 mcg ou 100 mcg – embalagens contendo 8 sistemas adesivos transdérmicos.

USO ADULTO**Composição**

O sistema adesivo transdérmico de ESTRADOT 25,0 mcg é um adesivo de 2,5 cm² contendo 0,390 mg de estradiol hemiidratado com uma taxa de liberação nominal *in vivo* de 25,0 mcg de estradiol por dia.

O sistema adesivo transdérmico de ESTRADOT 50,0 mcg é um adesivo de 5,00 cm² contendo 0,780 mg de estradiol hemiidratado com uma taxa de liberação nominal *in vivo* de 50,0 mcg de estradiol por dia.

O sistema adesivo transdérmico de ESTRADOT 100,0 mcg é um adesivo de 10,00 cm² contendo 1,560 mg de estradiol hemiidratado com uma taxa de liberação nominal *in vivo* de 100,0 mcg de estradiol por dia.

Excipientes: Matriz adesiva: adesivo acrílico, adesivo de silicone, álcool oleílico, dipropilenoglicol e povidona. Camada de suporte: copolímero de acetato de etileno de cloreto de vinila/polietileno.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE**Ação esperada do medicamento**

ESTRADOT é um sistema adesivo transdérmico que contém estradiol em um adesivo. O sistema libera estradiol continuamente após aplicação sobre a pele íntegra e é um tratamento sistêmico eficaz de reposição estrogênica.

O que é ESTRADOT e para que ele é usado

ESTRADOT é um sistema adesivo transdérmico que deve ser aplicado diretamente na pele. Ele está disponível em três tamanhos, cada um deles contendo quantidades diferentes de estradiol: 25 mcg, 50 mcg ou 100 mcg – embalagens contendo 8 sistemas adesivos transdérmicos.

Quando ESTRADOT é aplicado na pele, o adesivo libera pequenas quantidades de estradiol, que passam diretamente da pele para a corrente sanguínea. O estradiol é igual ao hormônio natural produzido pelos ovários antes da menopausa (período em que a menstruação acaba).

ESTRADOT é usado para terapia de reposição hormonal (TRH). Ele fornece estradiol, o hormônio sexual natural feminino (estrogênio), o qual é produzido pelos ovários em grandes quantidades antes da menopausa.

ESTRADOT é usado para o alívio dos sintomas - como por exemplo fogachos, distúrbios do sono e atrofia urogenital, assim como as alterações de humor acompanhadas – que podem ocorrer no momento da menopausa (quando os períodos menstruais param, naturalmente ou como resultado de uma cirurgia). Ele também pode ser usados para prevenir a osteoporose. Você e seu médico devem discutir os benefícios e os riscos de ESTRADOT e outras terapias alternativas.

Alívio dos sintomas da menopausa: ESTRADOT é usado para aliviar o desconforto que você pode vivenciar durante e após a menopausa. A menopausa ocorre naturalmente em todas as mulheres, geralmente entre 45 e 55 anos. Também pode ocorrer em mulheres mais jovens que tiveram seus ovários cirurgicamente removidos. Após menopausa, seu corpo produz muito menos estrogênio do que antes. Isto pode causar sintomas desagradáveis como calor no rosto, pescoço e peito, "fogachos" (ondas repentinas de calor e suor afetando todo o corpo), problemas para dormir, irritabilidade e depressão. Os estrogênios podem ser administrados para reduzir ou eliminar estes sintomas.

Prevenção da osteoporose: Após a idade de 40 anos, e especialmente após a menopausa, algumas mulheres desenvolvem osteoporose. É um afinamento dos ossos que os fazem mais fracos e mais prováveis de se quebrarem. Afeta os ossos da coluna vertebral, quadril e pulso em particular. O risco de osteoporose é aumentado pela falta de estrogênios. Tomar estrogênios após a menopausa reduz a perda óssea e pode ajudar a prevenir a osteoporose. Você e o seu médico devem discutir os benefícios e os riscos de ESTRADOT e outras terapias alternativas.

ESTRADOT não é usado para a prevenção de doenças cardíacas.

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

Pergunte ao seu médico se você tem dúvidas sobre como ESTRADOT age ou por que esta medicação foi prescrita a você.

Acompanhamento durante o tratamento com ESTRADOT

Vá ao consultório do seu médico regularmente, ao menos uma vez ao ano para fazer um *check-up*, embora algumas mulheres necessitem ir mais frequentemente. Você deverá conversar com seu médico da necessidade de ajustes de dose, ou 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 autoexame regularmente. Avise seu médico se você suspeitar de alguma anormalidade.

Você pode ter sangramento irregular ou *spotting* durante os primeiros meses de tratamento. O sangramento geralmente se torna mais claro e menos frequente ao longo do tempo e, finalmente, para. Se você tiver sangramento intenso ou continuar a ter sangramento ou *spotting* após alguns meses de tratamento, informe o seu médico para que o 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 ESTRADOT. 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 ESTRADOT não deverá ser retomada até que você esteja se movendo normalmente.

Informe ao seu médico se estiver tomando medicamentos para o tratamento de hipotireoidismo (uma condição na qual a glândula tireóide não produz hormônio tireoidiano suficiente), enquanto você estiver usando ESTRADOT. Seu médico terá de controlar seus níveis de hormônio tireoidiano regularmente.

Informe ao seu médico ou farmacêutico o quanto antes se você não se sentir bem enquanto estiver usando ESTRADOT.

Peça ao seu médico ou farmacêutico para responder a quaisquer dúvidas que você possa vir a ter.

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

ESTRADOT não deve ser armazenado na geladeira. Uma vez aberto, os adesivos não devem ser armazenados, devendo ser aplicados imediatamente após a remoção do sachê protetor. O adesivo não deve ser exposto à luz direta. Não use ESTRADOT após o prazo de validade impresso no cartucho. Não use ESTRADOT se a embalagem estiver danificada ou mostrar sinais de violação.

Prazo de validade

O prazo de validade está impresso no cartucho. Não use o medicamento com o prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. ESTRADOT não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. A face adesiva de ESTRADOT deve ser colocada em uma área limpa e seca do abdômen. **ESTRADOT não deve ser aplicado nas mamas.**

Leia cuidadosamente esta bula antes de começar a usar ESTRADOT.

Guarde esta bula. Você pode precisar consultá-la novamente.

Este medicamento foi prescrito apenas a você. Não dê este medicamento para mais ninguém nem use este medicamento para outra indicação.

Se você tiver outras dúvidas, por favor, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

Se algum dos efeitos adversos se agravar ou se você detectar qualquer efeito adverso não mencionado nesta bula, informe o seu médico ou farmacêutico.

Antes de usar ESTRADOT

Siga todas as instruções do seu médico cuidadosamente. Elas podem diferir das informações gerais contidas nesta bula.

Leia as informações a seguir antes de usar ESTRADOT.

Como usar ESTRADOT

Siga cuidadosamente as orientações do seu médico. Não exceda a dose recomendada.

Como começar o tratamento com ESTRADOT

Seu médico dirá a você qual adesivo de ESTRADOT será mais adequado ao seu tratamento, embora a maioria das mulheres comece com ESTRADOT 50 (50 microgramas por dia). Durante o tratamento seu médico poderá ajustar a dose de acordo com suas necessidades pessoais.

Quando começar usar ESTRADOT

Se você não fez histerectomia (operação para remover o útero), seu médico dará a você, em adição ao adesivo, comprimidos contendo outro hormônio chamado progesterona. Isto é para inibir os efeitos do estrogênio na camada interna do útero. Seu médico explicará como tomar estes comprimidos.

Onde aplicar ESTRADOT

Aplicar o adesivo na parte inferior do abdômen, abaixo da altura da cintura. Evite aplicar ESTRADOT na altura da cintura, uma vez que as roupas podem causar atrito contra o adesivo fazendo com que ele caia.

ESTRADOT não deve ser aplicado nas mamas.

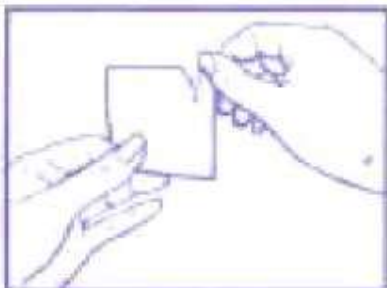
Quando trocar o adesivo (de acordo com seu esquema de 3 a 4 dias), aplique o novo adesivo em local diferente. Espere pelo menos uma semana antes de aplicar o novo adesivo na área usada para o adesivo anterior. O adesivo não deve ser exposto à luz solar direta.

Antes de aplicar ESTRADOT, certifique-se que sua pele está:

- Limpa, seca e fresca,
- Sem qualquer tipo de talco, óleo, hidratante ou loções,
- Sem cortes e/ou irritações.

Como aplicar ESTRADOT

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



2- Tenha certeza de que você retirou o adesivo antigo antes de aplicar o novo. Uma película transparente firme de proteção cobre o lado adesivo do sistema, ou seja, o lado que será colocado contra a sua pele. Deixe o adesivo com a película protetora voltada para você. Esta película deve ser removida antes de se aplicar o adesivo.



3-Retire um dos lados da película protetora e a descarte. Tente evitar tocar na porção adesiva com os seus dedos.



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



5-Pressione e alise o sistema contra a pele.



6-Dobre a outra metade do sistema para expor o restante da película protetora. Segure a borda da película e retire-a do adesivo. Pressione o adesivo firmemente contra a pele.



Aplique o adesivo imediatamente após ter aberto o sachê e removido a película protetora. ESTRADOT deverá ser usado continuamente até que seja hora de substituí-lo por um novo adesivo. Você deverá aplicar o adesivo em locais diferentes a cada troca para achar o local mais confortável para você e onde as roupas não entrem em atrito contra o adesivo.

Tomar banho, nadar, ou se exercitar não deverão afetar o adesivo se ele tiver sido aplicado corretamente. Se o adesivo cair, agite-o para remover a água, seque a pele e reaplique o adesivo novamente.

Quando estiver tomando sol, certifique-se que o adesivo está coberto pela roupa.

Quando estiver nadando, você pode usar o adesivo por baixo de suas roupas de banho.

Nunca aplique um adesivo na pele suada, ou logo após um banho quente. Aguarde até que a pele esteja completamente seca e fresca.

Se o adesivo cair, reaplique o mesmo adesivo em um local diferente da pele (veja “Onde aplicar ESTRADOT”). Certifique-se que o local que você escolheu está limpo, seco e livre de hidratantes e/ou loções. Se o adesivo não colar completamente em sua pele, use um novo adesivo. Independente de quando isso ocorrer, continue trocando o adesivo no mesmo dia que você escolhera anteriormente.

Quando aplicar ESTRADOT

O adesivo de ESTRADOT deverá ser substituído duas vezes por semana. É recomendável que o adesivo seja substituído nos mesmos dias da semana (por ex.: todas as segundas e quintas-feiras) toda semana. Escolha dois dias que você provavelmente vá se lembrar. A sua embalagem de ESTRADOT contém um calendário no verso para ajudá-la a lembrar o dia da troca. Marque os dois dias da semana que você planeja seguir e sempre troque o adesivo nestes dois dias que você marcou.

Quando remover seu adesivo antigo, remova-o cuidadosamente e dobre-o ao meio com o lado adesivo para dentro. Jogue-o fora cuidadosamente, certificando-se que ele está fora do alcance de crianças, uma vez que ele ainda contém um pouco do medicamento. Se qualquer cola do adesivo ficar em sua pele, permita que a pele fique seca por 15 minutos. Você pode então remover a cola residual friccionando delicadamente um creme à base de óleo ou loção na área em questão. Aplique o novo adesivo em um local diferente, limpo e seco da pele. O mesmo local da pele não deverá ser usado novamente por ao menos uma semana após a remoção de um adesivo.

Por quanto tempo você deve usar ESTRADOT

O tratamento com ESTRADOT deverá ser continuado apenas enquanto for necessário.

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

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

Mulheres que fazem 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).

Se você não fez histerectomia (uma operação para remover o útero), seu médico dará a você, em adição ao adesivo, outro hormônio chamado progesterona para reduzir o risco de câncer de útero. A redução do sangramento pode ocorrer no final do tratamento com a progesterona. Avise seu médico se seu ciclo menstrual está irregular e/ou com sangramento intenso.

Mulheres tomando estrogênios em monoterapia ou em combinação com progesterona por um longo período podem ter riscos aumentados de serem diagnosticadas com câncer de ovário, do que mulheres que não usam estrogênios.

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

Se você usar mais ESTRADOT que o necessário

Por causa da forma que o ESTRADOT é utilizado, é pouco provável que você use mais ESTRADOT que o necessário. Entretanto se isto acontecer, informe ao seu médico imediatamente.

Se você esquecer de aplicar ESTRADOT

Se você esquecer de trocar o adesivo, substitua-o por outro adesivo assim que você se lembrar. Não importando quando isso acontecer, volte ao esquema habitual, mantendo o dia especificado de troca do adesivo.

Interrupção do tratamento

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas

Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

Possíveis efeitos colaterais

Como todos os medicamentos ESTRADOT pode causar efeitos colaterais, embora nem todas as pessoas os manifestem.

Alguns efeitos adversos podem ser sérios

- Sinais de reações alérgicas: dificuldade repentina de respirar, pressão no peito, *rash* (erupção cutânea) generalizada, inchaço ou urticária;
- Sinais de icterícia: amarelamento dos olhos e da pele, escurecimento da urina, coceira na pele;
- Sinais ou sintomas de coágulos: dor nas panturrilhas, coxas ou peito, encurtamento repentino da respiração, tosse com sangue, tontura;
- Sinais ou sintomas de um 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, cefaleia, tontura ou confusão mental, distúrbios visuais, dificuldade para engolir, fala vagarosa e perda da fala.

Se você apresentar algum destes sintomas **avise seu médico imediatamente**

Alguns efeitos adversos são muito comuns *(podem afetar menos que 1 em 10 pacientes)*

- Mamas inchadas ou doloridas;
- Coceira no local do adesivo, dor e vermelhidão da pele após remoção do adesivo.

Se algum dos sintomas acima afetar gravemente você, **avise seu médico**.

Alguns efeitos adversos são comuns *(podem afetar entre 1 e 10 em cada 100 pacientes)*

- Depressão;
- Cefaleia;
- Enxaqueca;
- Tontura;
- Náuseas;
- Inchaço e desconforto abdominal
- Dor (como dor nas extremidades, dor abdominal e dor nas costas);
- Sangramento vaginal esporádico;
- Alterações no corrimento vaginal;
- Aumento das mamas;
- Mudanças no peso;
- Inchaço das pernas, tornozelos, dedos ou abdômen devido à retenção de líquido (edema).

Se algum dos sintomas acima se aplicar a você e for grave, **avise seu médico**.

Alguns efeitos adversos são incomuns *(podem afetar entre 1 e 10 a cada 1.000 pacientes)*

- Protuberância ou uma massa na mama (possíveis sinais de câncer de mama);

- Vômitos;
- Perda de cabelos;
- Excesso de pelos;
- Candidíase vaginal (infecção fúngica com coceira intensa, corrimento vaginal);
- Mudanças no interesse sexual;
- Miomas (crescimento benigno no útero).

Se algum dos sintomas acima se aplicar a você e for grave, **avise seu médico**.

Alguns efeitos adversos são de frequência desconhecida

- Nervosismo;
- Mudanças rápidas de humor;
- Aumento da pressão arterial;
- Diarreia;
- Doença na vesícula biliar (tendência de formar cálculos biliares);
- Mudanças na cor da pele;
- Sangramento vaginal forte e irregular ou *spotting* constante (possíveis sinais de hiperplasia endometrial).

Se algum dos sintomas acima se aplicar a você e for grave, **avise seu médico**.

Outros efeitos adversos que foram associados com tratamento de TRH

- Piora da porfiria (condição que afeta o fígado);
- Crescimento anormal do tumor relacionado com estrogênios, por exemplo, câncer do revestimento do útero (câncer endometrial);
- Redução da memória e da habilidade mental;
- Movimentos espasmódicos incontroláveis (coreia: dança de São Vito);
- Olhos secos;
- Desconforto ao usar lentes de contato;
- Manchas roxas na pele (púrpura);
- Escurecimento da pele, particularmente na face e no abdômen (melasma)

Se você notar qualquer outros efeitos adversos não mencionado nesta bula, por favor informe seu médico ou farmacêutico

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Tomando outros medicamentos

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

Lembre-se também de incluir aqueles não prescritos por um médico.

Incluindo: medicamentos ansiolíticos (por ex.: meprobamato), antiepilépticos (por ex.: carbamazepina, fenitoína e fenobarbital), fenilbutazona (anti-inflamatório), antibióticos e outros medicamentos antivirais (por ex.: rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz, ritonavir, nelfinavir) e medicamentos fitoterápicos (por ex.: *Hypericum perforatum*).

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

Informe ao seu médico de que está em tratamento com ESTRADOT se você vai fazer exames de laboratório. Alguns exames laboratoriais, como testes de tolerância à glicose ou a função da tireoide, podem ser afetados pela terapia com ESTRADOT.

Contraindicações e precauções**Não use ESTRADOT:**

- Se você é alérgico (hipersensibilidade) ao ESTRADOT ou a qualquer um dos componentes do ESTRADOT, citados no começo desta bula.
- Se você tem ou teve recentemente, ou se seu médico acha que você pode ter câncer de mama ou de endométrio (camada interna do útero) ou qualquer outro tipo de câncer que é sensível a estrogênios;
- Se você tem sangramento vaginal anormal que não tenha sido investigado;
- Se você tem problemas graves no fígado;
- Se você tem ou já teve coágulos nos vasos sanguíneos ou pulmões. Isto pode causar inflamação dolorosa nas veias (tromboflebite) ou obstruir um vaso sanguíneo da perna (trombose venosa profunda), dos pulmões (embolismo pulmonar) ou de outros órgãos;
- Se você já teve infarto cardíaco ou derrame cerebral;
- Se você tem uma despigmentação sanguínea chamada porfiria. Esta condição afeta seu fígado;
- Se você está grávida ou planeja engravidar;
- Se você está amamentando.

Se alguma dessas situações de aplica a você, **informe ao seu médico e não use ESTRADOT**. Se você acha que pode ser alérgico, fale com seu médico.

Tome cuidado especial com ESTRADOT:

Antes de começar a usar ESTRADOT, você e seu médico discutirão 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:

- Câncer de mama (incluindo casos de câncer de mama em sua família);
- Carços nas mamas;
- Miomas ou outros tumores benignos;
- Endometriose (desordem da pélvis causando períodos menstruais dolorosos);
- Icterícia ou coceira durante a gravidez ou relacionada ao uso de estrogênios; Problemas no coração, rins ou fígado;
- Doença na vesícula biliar;
- Hipertensão arterial;
- Asma;
- Epilepsia;
- Diabetes;
- Enxaqueca;
- Surdez aguda (perda da audição resultante de um problema com os ossos do ouvido);
- Hipotireoidismo (uma condição na qual a glândula tireóide não produz hormônio tireoideano suficiente e para isto você é tratado com terapia de reposição hormonal da tireoide);
- Angioedema hereditário ou episódios de rápido inchaço das mãos, pés, face, lábios, olhos, língua, garganta (obstrução das vias aéreas) ou do trato digestivo.

Se alguma destas situações se aplicar a você, informe ao seu médico antes de usar ESTRADOT. Seu médico poderá requerer especial cuidado se você apresentar ou já apresentou alguma dessas condições.

Informe ao seu médico se você acha que seu risco de coágulos nos vasos sanguíneos é alto (em seus vasos sanguíneos). O risco é aumentado com a idade ou:

- Se você ou alguém da sua família já teve obstrução de um vaso sanguíneo das pernas ou dos pulmões;
- Se você já teve lúpus eritematoso sistêmico (LES, uma doença no tecido conectivo);

- Se você está acima do peso;
- Se você já teve vários abortos;
- Se você tem varizes.

Se algum desses casos se aplicar a você, avise seu médico imediatamente.

Crianças e adolescentes

ESTRADOT não deve ser usado em crianças.

Gestantes e lactantes

Não use ESTRADOT se você estiver grávida ou engravidar. O uso de ESTRADOT durante a gravidez pode ocasionar defeitos no feto.

Não amamente enquanto estiver usando ESTRADOT.

Consulte seu médico ou farmacêutico antes de usar qualquer medicamento.

ESTRADOT não é um contraceptivo e não previne a gravidez.

Se você estiver tomando anticoncepcionais, ou usando outro método contraceptivo hormonal, você precisará usar um método contraceptivo não hormonal durante a terapia com ESTRADOT.

Seu médico discutirá os riscos potenciais com você.

Dirigir veículos e/ou operar máquinas

ESTRADOT não demonstrou efeitos na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: estrogênios (código ATC: G03CA03).

O princípio ativo de ESTRADOT, 17 beta-estradiol, é química e biologicamente idêntico ao 17 beta-estradiol endógeno humano e é classificado como um estrogênio natural. Ele compensa a diminuição da produção de estrogênio em mulheres na menopausa, e alivia os sintomas da menopausa. O estradiol previne a perda óssea após a menopausa ou após a ovariectomia.

Farmacocinética

Absorção

A administração transdérmica do estradiol permite que concentrações plasmáticas terapêuticas sejam alcançadas com uma dose total de estradiol menor do que a necessária para a administração oral. Os níveis plasmáticos de estrona e conjugados da estrona são também menores com a via transdérmica.

Em estudos realizados em mulheres na pós-menopausa com aplicação de adesivos de ESTRADOT de 2,50; 3,75; 5,00 e 10,00 cm², os picos médios de estradiol nos níveis séricos (C_{máx}) foram de aproximadamente 25 pg/mL, 35 pg/mL, 50 a 55 pg/mL e 95 a 105 pg/mL, respectivamente. A administração transdérmica do estradiol tem demonstrado uma farmacocinética linear.

No estado de equilíbrio (*steady-state*), após aplicações repetidas dos adesivos de ESTRADOT de 5 cm² (50 mcg/dia), os valores de C_{máx} e C_{min} (57 e 28 pg/mL, respectivamente) foram similares àqueles do estudo com aplicação única do adesivo, ao passo que os valores de C_{máx} e C_{min} foram menores (42 e 31 pg/mL, respectivamente).

Distribuição

O estradiol liga-se a mais de 50% às proteínas plasmáticas, tais como globulina aos hormônios sexuais e à albumina. Apenas 2% permanece livre e biologicamente ativo.

Metabolismo

O estradiol aplicado pela via transdérmica é metabolizado da mesma forma como o hormônio endógeno. O estradiol é metabolizado principalmente no fígado formando estrona, e posteriormente aos estrogênios estriol, epioestriol e catecol, que são conjugados com sulfatos e glicuronídeos. As isoformas do citocromo 450 CYP1A2 e CYP3A4 catalisam a hidroxilação do estradiol formando estriol. O estriol é glicuronideado pelas UGT1A1 e UGT2B7 nos humanos. Os metabólitos do estradiol estão sujeitos à circulação entero-hepática.

Eliminação

O sulfato e ésteres glicuronídeos, juntamente com uma pequena proporção de estradiol e vários outros metabólitos são excretados na urina. Apenas uma pequena quantidade é excretada nas fezes. Uma vez que o estradiol tem uma meia-vida curta (cerca de uma hora), as concentrações séricas de estradiol e estrona retornam aos valores basais dentro de 24 horas após a remoção do adesivo.

Dados de segurança não-clínicos

O perfil de toxicidade do estradiol foi bem estabelecido. A administração contínua de estrogênios naturais e sintéticos em certas espécies de animais aumentou a frequência de carcinomas de mama, útero, cérvix, vagina, testículos e fígado.

Indicações

O tratamento com ESTRADOT possui as seguintes indicações:

- Terapia de reposição estrogênica para o tratamento dos sintomas da menopausa natural ou cirurgicamente induzida.
- Prevenção da osteoporose da pós-menopausa (ver “Posologia”, “Método de administração” e “Advertências e Precauções”).

Em mulheres com o útero íntegro, o uso de estrogênios deve sempre ser acompanhado pela administração de progestogênios.

Contraindicações

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

- *Confirmação, passada ou suspeita de câncer de mama;*
- *Confirmação ou suspeita de neoplasia estrogênio-dependente, incluindo câncer no endométrio;*
- *Sangramento vaginal anormal não diagnosticado;*
- *Doença hepática grave;*
- *Histórico de ou tromboembolismo venoso corrente (TEV) (ou seja, trombose venosa profunda, embolia pulmonar);*
- *Distúrbios trombofílicos ou tromboflebite conhecidos;*
- *Histórico de ou doença tromboembólica arterial corrente (por ex.: doença cardíaca coronariana, derrame);*
- *Porfíria;*
- *Hipersensibilidade conhecida aos estrogênios ou a qualquer um dos componentes de ESTRADOT;*
- *Confirmação ou suspeita de gravidez;*
- *Amamentação.*

Advertências e Precauções

Advertências

Osteoporose

Ao se iniciar a TRH para prevenção de osteoporose, considerações cautelosas devem ser feitas quanto aos benefícios versus os riscos para o indivíduo. Terapias alternativas devem ser consideradas se os riscos superarem os benefícios. É recomendada uma reavaliação periódica da continuação do tratamento.

Sensibilização por contato

É de conhecimento que a sensibilização por contato ocorre com todas as aplicações tópicas. Embora extremamente rara, mulheres que desenvolvem sensibilização por contato por qualquer um dos componentes do adesivo devem ser alertadas que uma reação de hipersensibilidade severa pode ocorrer com a exposição contínua ao agente causador.

Doenças cardiovasculares

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

Amplios 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 da TRH utilizados nesses estudos. A Iniciativa da Saúde da Mulher (WHI) foram estudos clínicos randomizados conduzidos com ambos, combinação oral contínua de estrogênios equinos conjugados (EEC) e acetato de medroxiprogesterona (MPA), com acompanhamento médio de 5,2 anos, ou com EEC, com acompanhamento médio de 6,8 anos. No ensaio WHI de TRH oral combinada contínua, o excesso de risco absoluto de doenças cardíacas coronarianas teve um adicional de 7 casos a cada 10.000 pessoas por ano (37 versus 30) em mulheres tratadas com TRH e o risco relativo foi de 1,29. No ensaio WHI de TRH com estrogênio apenas, o uso de EEC isoladamente não afetou na incidência de doenças cardíacas coronarianas em mulheres na pós-menopausa.

Além disso, ambos os estudos WHI mostram um aumento na incidência de derrame. No estudo de combinação oral contínua de EEC e acetato de medroxiprogesterona (MPA), o excesso de risco absoluto teve um adicional de 8 casos a cada 10.000 pessoas por ano (29 versus 21) em mulheres tratadas com TRH e o risco relativo foi de 1,41. O excesso de risco absoluto nos estudos de combinação oral contínua de EEC teve um adicional de 12 casos a cada 10.000 pessoas por ano (44 versus 32) em mulheres tratadas com TRH e o risco relativo foi de 1,39.

O estudo do coração e reposição estrogênio/progestogênio (HERS), um estudo clínico controlado que usa EEC e MPA para prevenção secundária em mulheres na pós-menopausa com doença cardíaca documentada, mostrou um aumento no risco de eventos cardiovasculares no primeiro ano de uso e nenhum benefício cardiovascular após esse período.

Não há estudos randomizados controlados para avaliar o risco de morbidade ou mortalidade cardiovascular, ou derrame, com produtos transdérmicos de TRH estrogênio-progestogênio combinados. Portanto, não há dados que sustentem a conclusão de que a frequência de eventos cardiovasculares e derrames é diferente com o uso de ESTRADOT.

Tromboembolismo venoso

O uso de TRH com estrogênio apenas ou combinação de estrogênio-progestogênio estão associado com um risco maior de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.

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

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

O aumento do risco foi encontrado apenas em usuárias correntes e não persistiu em usuárias anteriores. O risco aparentou ser maior no primeiro ano de uso quando comparado com anos seguintes.

Para não-usuárias, é estimado que o número de casos de TEV que ocorrer após um período de 5 anos é de 3 a cada 1.000 mulheres de 50 a 59 anos de idade e 8 a cada 1.000 mulheres de 60 a 69 anos de idade. É estimado, em mulheres saudáveis fazendo o uso de TRH por 5 anos, que o número adicional de casos de TEV seja entre 2 e 6 a cada 1.000 mulheres de 50 a 59 anos de idade e entre 5 e 15 a cada 1.000 mulheres de 60 a 69 anos de idade.

A relação risco/benefício deve, portanto, ser cuidadosamente avaliada em consulta com o paciente quando se prescrever TRH para mulheres com um fator de risco para a ocorrência de TEV, não mencionado em contraindicações.

Os fatores de risco geralmente reconhecidos de TEV incluem: histórico pessoal ou familiar de doença tromboembólica (a ocorrência de TEV em um parente direto e relativamente jovem pode indicar predisposição genética), obesidade (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 de veias varicosas em 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 visto como contraindicado.

O risco de TEV pode ser temporariamente aumentado em casos de imobilização prolongada, cirurgia pós-traumática ou eletiva ou trauma maior. Em mulheres fazendo uso de TRH, deve-se considerar cuidadosamente a adoção de medidas profiláticas para prevenir TEV após uma cirurgia. Dependendo da natureza do evento e da duração da imobilização, deve-se considerar parar temporariamente o uso da TRH algumas semanas antes, se possível. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher tenha mobilidade completa.

As mulheres devem ser avisadas para entrar em contato com seus médicos imediatamente se vierem a perceber um sintoma tromboembólico potencial (por ex.: inchaço doloroso da perna, dor repentina no peito, dispneia).

Se tromboembolismo venoso se desenvolver após o início da terapia com ESTRADOT, o tratamento deve ser imediatamente descontinuado.

Câncer de mama

Ensaio randomizados controlados e estudos epidemiológicos relataram um aumento no risco de câncer de mama em mulheres utilizando TRH. Mulheres utilizando TRH combinada de estrogênio-progestogênio têm um risco possivelmente mais alto que mulheres que utilizam estrogênios não opostos. O excesso de risco de câncer de mama aumenta com a duração da ingestão de TRH combinada com estrogênio apenas e TRH combinada com estrogênio-progestogênio.

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

Numa meta-análise de 51 estudos epidemiológicos conduzidos entre os anos de 1970 e início de 1990, a incidência cumulativa de câncer de mama em não-usuárias de TRH entre 50 e 70 anos é aproximadamente 45 a cada 1.000 mulheres. O número em excesso cumulativo em casos de câncer de mama diagnosticado, a cada 1.000 mulheres que iniciaram o uso da TRH com as idades entre 50 e 70 anos e utilizaram-na por 5, 10 ou 15 anos, é estimado por ser 2, 6 e 12 respectivamente.

O número de casos adicionais de câncer de mama é, em geral, similar entre mulheres que iniciaram a TRH entre as idades de 45 e 65, apesar das suas idades no início do tratamento.

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

Para produtos de TRH transdérmica de estrogênio apenas e de estrogênio-progestogênio 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 ESTRADOT.

As mulheres devem ser advertidas de que as alterações nas mamas devem ser relatadas ao seu médico ou enfermeiro. Investigações, incluindo mamografia, devem ser realizadas em conformidade com as práticas de triagem atualmente aceitas e adaptadas às necessidades clínicas de cada mulher.

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. Os maiores riscos parecem estar associados 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 estrogênia.

Em todos os casos de sangramento vaginal persistente ou spotting, medidas diagnósticas adequadas, incluindo amostragem endometrial quando indicada, deve ser realizada para excluir 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 se diagnosticar câncer ovariano.

Demência

Em um estudo de WHI auxiliar 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 estrogênios equinos 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 em cada 10.000 pessoas por ano (45 versus 22) em mulheres tratadas com EEC/MPA e o risco relativo foi de 2,05.

Em um estudo de WHI auxiliar randomizado placebo-controlado da WHIMS, de estrogênio apenas, o risco absoluto de provável demência após uma média de acompanhamento de 5,2 anos foi de 5 casos adicionais a cada 10.000 pessoas por ano (37 versus 25) em mulheres tratadas com EEC e o risco relativo foi de 1,49, que não alcançou significância estatística ($p = 0,18$) quando comparado ao placebo.

Uma vez que ambos os estudos foram conduzidos em mulheres entre 65 e 71 anos, não se sabe se estes achados se aplicam a mulheres mais jovens na pós-menopausa.

Para produtos transdérmicos combinados estrogênios-progestogênios, 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 frequência de provável demência é diferente com o uso de ESTRADOT.

Angioedema

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

Precauções antes do início do tratamento com ESTRADOT

Antes de se iniciar ou restabelecer a TRH deve-se avaliar o histórico médico pessoal e familiar completos e exames físicos apropriados (incluindo pélvis e mama) devem ser realizados (ver "Contraindicações" e "Advertências e Precauções"). Durante o tratamento, exames periódicos de adaptação à frequência e natureza do tratamento são recomendados para cada mulher individualmente. Uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser feita em mulheres tratadas com TRH e a necessidade dessa TRH deve ser reavaliada periodicamente.

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

Quando a terapia com ESTRADOT for combinada com a administração cíclica de progestogênios, frequentemente há a ocorrência de sangramentos de escape e de spotting durante os meses iniciais de tratamento.

Mulheres histerectomizadas que requerem terapia de reposição hormonal pós-menopausa devem receber terapia de reposição de estrogênio apenas, a menos que seja indicado o contrário (ex: endometriose).

A estimulação com estrogênios não opostos pode levar a uma transformação pré-maligna ou maligna em focos residuais da endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição de estrogênios é recomendada em mulheres que foram submetidas à histerectomia e que sabem ter endometriose residual.

Aconselha-se cautela quando fatores de risco para tumores dependentes de estrogênios (por ex.: parentes de sangue de primeiro grau que já tiveram câncer de mama) estiverem presentes. As mulheres devem ser advertidas que ESTRADOT não é um método contraceptivo, nem irá restaurar a fertilidade.

Monitoramento durante o tratamento com ESTRADOT

Durante o tratamento, avaliações periódicas de natureza e frequência adaptadas a cada mulher são recomendados. A avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser feita ao longo do tempo em mulheres tratadas com TRH e a necessidade de TRH reavaliada periodicamente.

Se quaisquer das seguintes condições estiver presente ou ocorreram anteriormente (incluindo gravidez ou tratamento hormonal anterior), a mulher deve ser monitorada de perto, em particular: leiomioma (fibrose uterina) ou endometriose; doenças tromboembólicas; hipertensão arterial, falência cardíaca, distúrbios hepáticos (por ex.: adenoma no fígado), distúrbios renais; diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular; colelitíase, enxaqueca ou dor de cabeça grave, lúpus eritematoso sistêmico, hiperplasia endometrial, epilepsia, asma; otosclerose, doenças na vesícula biliar, icterícia relacionada a estrogênio e prurido.

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

Se houver suspeita ou diagnóstico da piora de quaisquer dos efeitos citados durante a TRH, os benefícios e riscos do uso da TRH devem ser reavaliados em bases individuais.

Os estrogênios 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 TRH, desde que casos raros de grandes aumentos de triglicérides plasmáticos que levem a pancreatite, foram relatados com terapia oral de estrogênios nessas mulheres.

Embora os dados de observação sugiram que estrogênios, incluindo estradiol transdérmico, não prejudicam o metabolismo de carboidratos, mulheres diabéticas devem ser monitoradas durante o início da terapia, até que outras informações estejam disponíveis.

A função da tireoide deve ser monitorada regularmente em pacientes que necessitam de terapia de reposição hormonal da tireoide e que também estão tomando estrogênio, a fim de assegurar que os níveis de hormônio tireoidiano permaneçam dentro de uma faixa aceitável.

Interrupção do tratamento com ESTRADOT

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

Gravidez e lactação

Gravidez

ESTRADOT não deve ser usado durante a gravidez. Estrogênios podem causar dano fetal quando administrados em mulheres grávidas.

Lactação

ESTRADOT não deve ser usado durante a amamentação.

Dirigindo e/ou operando máquinas

Nenhum efeito conhecido.

Interações Medicamentosas

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

Deve-se ter cautela em pacientes que estão recebendo inibidores de protease (por ex.: ritonavir e nelfinavir), que são conhecidos por serem fortes inibidores de enzimas do citocromo P450, e por apresentarem propriedades contrastantes de indução quando usados concomitantemente com hormônios esteroidais.

Preparações de ervas contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogênios e progestogênios.

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

Com a administração da TRH transdérmica, o efeito de primeira passagem no fígado é evitado e, conseqüentemente o estrogênio aplicado transdermicamente pode ser menos afetado por indutores enzimáticos que os hormônios orais.

Alguns testes laboratoriais podem ser influenciados pela terapia estrogênica, como os testes de tolerância à glicose ou função da tireoide.

Reações adversas

As reações adversas ao medicamento de estudos clínicos (Tabela 1) e da experiência pós-comercialização estão listadas de acordo com a classe de órgão do sistema em MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão ordenadas por frequência, as mais frequentes primeiro. Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a frequência correspondente usando a seguinte convenção (CIOMS III) também é fornecida para cada reação adversa: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados e desconhecidos.

Tabela 1

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos)	
Incomum:	Câncer de mama.
Distúrbios do sistema imunológico	
Desconhecido ⁽¹⁾ :	Hipersensibilidade.
Distúrbios Psiquiátricos	
Comum:	Depressão.
Desconhecido ⁽¹⁾ :	Nervosismo, responsabilidade afetada.
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Comuns:	Cefaleia, enxaqueca, tontura.
Distúrbios Cardíacos	
Desconhecido ⁽¹⁾ :	Embolismo, hipertensão.
Distúrbios Gastrointestinais	
Comuns:	Náuseas, dor abdominal, distensão abdominal.
Incomum:	Vômitos.
Desconhecido ⁽¹⁾ :	Colelitíase, exames de função hepática anormais, diarreia.
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Incomuns:	Alopecia, hirsutismo.
Desconhecidos ⁽¹⁾ :	Eritema nodoso, eritema multiforme, rash generalizado, prurido generalizado.
Distúrbios Músculo-esqueléticos e do tecido conectivo	
Desconhecido ⁽¹⁾ :	Dor nas costas, dor nas extremidades.
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas	
Muito comum:	Hipersensibilidade das mamas.
Comuns:	Distúrbio menstrual (mudanças no sangramento vaginal e no fluxo menstrual anormal), hemorragia do útero, secreção cervical, aumento do volume das mamas.
Incomuns:	Candidíase genital, leiomioma uterino.
Desconhecido ⁽¹⁾ :	Hiperplasia endometrial, desconforto nas mamas, dor nas mamas.

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Aplicação	
Muito comuns:	Reação no local da aplicação (no local de aplicação, observe a pele após ter removido o adesivo)
Comuns:	Flutuação do peso, edema, prurido e rash (no local da aplicação).
Incomuns:	Aumento ou diminuição da libido.

(1) Relatados na experiência pós-comercialização.

Outras reações adversas foram relatadas em associação com alguns tratamentos estrogênio-progestogênio:

- Neoplasma estrogênio-dependente, benigno ou maligno, por ex.: câncer endometrial;
- Embolismo venoso, por ex.: trombose venosa profunda de pernas ou pélvis e embolia pulmonar;
- Acidente vascular cerebral;
- Infarto do miocárdio;
- Icterícia colestática;
- Doença na vesícula biliar;
- Agravamento da porfiria;
- Demência;
- Coreia (dança de São Vito);
- Intolerância a lentes de contato (olhos secos e mudanças na composição do filme lacrimal);
- Púrpura;
- Cloasma ou melasma;
- Diminuição da tolerância a carboidratos.

Posologia

Adultas e idosas

Dosagem

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) envolvendo tanto a terapia de estrogênio apenas ou terapia estrogênio-progestogênio combinados só deve ser continuada a medida que os benefícios superem os riscos para o indivíduo.

ESTRADOT deve ser aplicado a cada três ou quatro dias (ou seja, duas vezes por semana).

Sintomas do climatério

O tratamento usualmente é iniciado com um adesivo de ESTRADOT de 50 mcg/dia. Dependendo da resposta clínica, a dose deve ser ajustada às necessidades individuais da mulher. Se após três meses houver uma resposta insuficiente no alívio dos sintomas, a dose deve ser aumentada. Se surgirem sintomas de superdose (por ex.: hipersensibilidade das mamas), a dose deve ser diminuída. A terapia de manutenção deve sempre utilizar a menor dose terapeuticamente eficaz.

Prevenção da osteoporose na pós-menopausa

O tratamento deve ser iniciado com um adesivo de ESTRADOT de 50 mcg/dia. Ajustes na dose podem ser feitos usando-se adesivos de ESTRADOT de outras potências. Para terapia de manutenção deve-se utilizar a menor dose terapeuticamente eficaz.

Instruções gerais

ESTRADOT é administrado como uma terapia contínua (aplicação ininterrupta duas vezes por semana). Em mulheres com útero intacto, ESTRADOT deve ser combinado com progestogênio aprovado para adição ao tratamento com estrogênio, como se segue:

O progestogênio é adicionado nos últimos 12 a 14 dias de cada ciclo de 4 semanas (sequência contínua) ou todos os dias sem interrupção (combinação contínua).

Em mulheres que não estão fazendo uso de estrogênios orais ou em mulheres que estejam mudando de terapia transdérmica com estradiol, o tratamento com ESTRADOT pode ser iniciado a qualquer momento. Em mulheres que estão fazendo uso de estrogênios por via oral, o tratamento com ESTRADOT deve ser iniciado uma semana após a interrupção da terapia de

reposição hormonal oral, ou mais precocemente se os sintomas da menopausa reaparecerem dentro de uma semana.

Método de aplicação

A face adesiva de ESTRADOT deve ser colocada em uma área limpa e seca do abdômen. **ESTRADOT não deve ser aplicado nas mamas.**

ESTRADOT deve ser trocado duas vezes por semana. Os locais de aplicação devem ser alternados, com um intervalo de no mínimo 1 semana entre aplicações em um mesmo local em particular. A área selecionada não pode estar oleosa, ferida ou irritada. A região da cintura deve ser evitada, uma vez que roupas justas podem descolar o adesivo. O sistema deve ser aplicado imediatamente após se abrir o sachê e remover a película protetora. O adesivo deve ser pressionado firmemente no local com a palma da mão por cerca de 10 segundos, assegurando-se de que haja bom contato, especialmente ao redor das bordas.

No caso do adesivo se desprender, o mesmo adesivo pode ser reaplicado. Se necessário, um novo adesivo pode ser aplicado. Em qualquer caso, o esquema de tratamento original deve ser continuado.

Se uma paciente esquecer de aplicar um adesivo, ela deve aplicar um novo adesivo o mais rápido possível. O adesivo subsequente deve ser aplicado de acordo com o esquema de tratamento original. A interrupção do tratamento pode aumentar a probabilidade de recorrência dos sintomas.

Instruções de uso e manuseio

Após o uso, o adesivo de ESTRADOT deve ser dobrado (superfícies adesivas pressionadas juntas) e descartado, de forma a mantê-los fora do alcance e da vista das crianças.

Crianças

ESTRADOT não deve ser utilizado em crianças.

Superdose

Devido ao modo de administração, a superdose aguda é improvável de ocorrer. Os sintomas mais comuns de superdose no uso clínico são sensibilidade das mamas e/ou sangramento vaginal. Se tais sintomas ocorrerem, deve-se considerar uma redução na dosagem. Os efeitos da superdose podem ser rapidamente revertidos pela remoção do adesivo.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS: 1.0068.0895

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

Lote, data de fabricação e de validade – Vide cartucho.

Fabricado por: Noven Pharmaceuticals Inc, S.A. , Miami, Flórida, EUA.

Importado 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.

CDS 07.07.10

Tracking number: 2010-PSB/GLC-0293-s

