Todos os pacientes no pós-operatório, requerem atenção minuciosa e instituição de medidas profiláticas para prevenir TEV. Se houver imobilização prolongada após cirurgia eletiva, particularmente cirurgia abdominal ou ortopédica nos membros inferiores, deve-se considerar interromper temporariamente a terapia hormonal 4 a 6 semanas antes, se possível. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher esteja totalmente mobilizada.
Se o TEV se desenvolver após o início da terapia, a droga deve ser descontinuada. As pacientes devem ser avisadas a contatarem seus médicos imediatamente quando elas estiverem cientes de um sintoma tromboembólico potencial (p. ex. inchaço doloroso de uma perna, dor súbita no peito, dispneia).
Doença arterial coronariana: estudos clínicos controlados não demonstraram benefícios cardiovasculares com a terapia hormonal contínua combinada (estrogênios e acetato de medroxiprogesterona). Dois grandes estudos (WHI e *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* - HERS) demonstraram um possível aumento do risco de morbidade cardiovascular no primeiro ano de tratamento, sem benefício adicional. Para outros produtos de terapia hormonal, os dados dos estudos clínicos, em relação a morbimortalidade cardiovascular são inconclusivos e portanto, não deveriam ser extrapolados.
Acidente vascular cerebral: o estudo WHI demonstrou, como objetivo secundário, um aumento no risco de acidente vascular cerebral isquêmico em mulheres saudáveis, durante o tratamento combinado contínuo com estrogênios conjugados e medroxiprogesterona. Na população de mulheres que não utilizam terapia hormonal, estima-se uma incidência de acidente vascular cerebral de aproximadamente 3 para cada 1000 mulheres entre 50 e 59 anos e de 11 para cada 1000 mulheres entre 60 e 69 anos, em um período de 5 anos. Entre as mulheres que utilizam a terapia hormonal combinada, a incidência aumenta de 1 a 3 casos, na população entre 50 e 59 anos, e de 1 a 9 casos entre 60 e 69 anos. Estes resultados não deveriam ser extrapolados para os outros produtos para terapia hormonal.
Câncer ovariano: a utilização isolada de estrogênios em mulheres histerectomizadas, por longos períodos (5 a 10 anos), tem sido associada com um aumento no risco de câncer ovariano em alguns estudos epidemiológicos. Não se sabe, porém, se a terapêutica combinada confere um risco diferente quando comparada à reposição estrogênica isolada.
Outras condições: os estrogênios podem causar retenção hídrica, portanto os pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente monitorados. Nos pacientes com insuficiência renal grave, os níveis séricos de estrogênios circulantes podem aumentar.
Mulheres com hipertrigliceridemia prévia, devem ser acompanhadas durante a terapia de reposição estrogênica ou terapia hormonal, já que em raros casos, a elevação dos níveis plasmáticos de triglicérides podem levar a pancreatite.

Os estrogênios aumentam a tireoglobulina, levando a um aumento nos níveis séricos de hormônio tireoidiano. As concentrações de T3 e T4 livres permanecem inalteradas. Algumas proteínas de ligação podem estar elevadas no plasma, podendo levar a um aumento dos níveis de corticosteróides e esteróides sexuais plasmáticos. O substrato renina-angiotensinogênio, a alfa-l-anti-tripsina e a ceruloplasmina, podem ter suas concentrações plasmáticas aumentadas.
Não há evidências conclusivas na melhora da função cognitiva. O estudo WHI demonstrou um provável aumento do risco de demência em mulheres que utilizaram a terapêutica combinada (estrogênio e progestogênio) após os 65 anos de idade. Estes dados não deveriam ser extrapolados para mulheres de menor faixa etária.
Uso durante a gravidez e lactação: estradiol não é indicado durante a gravidez e lactação. Se ocorrer gravidez, o tratamento deve ser imediatamente interrompido. Não se deve amamentar durante o período de tratamento com estradiol.

Este medicamento causa malformação fetal.

Pediatria: este medicamento não é indicado para uso em crianças.
Geriatria (idosos): não são conhecidas restrições específicas para o uso de estradiol em pacientes idosas.

Interações medicamentosas: o metabolismo de estrogênios pode ser aumentado com o uso concomitante de substâncias conhecidas como indutoras enzimáticas, especificamente enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (p. ex.: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (p. ex.: rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). Ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como inibidores fortes, ao contrário, exibem propriedades indutoras quando usados concomitantemente com hormônios esteroides.
Preparações vegetais contendo Erva de São João *(Hypericum perforatum)* podem influenciar o metabolismo dos estrogênios. Clinicamente, um metabolismo aumentado do estrogênio e progestogênio pode levar a um efeito diminuído e alterações no perfil de sangramento uterino.

Reações adversas: as reações adversas mais frequentemente relatadas são: sensibilidade/dor nas mamas, dor abdominal, edema e cefaleia.
As reações adversas listadas abaixo podem ocorrer durante o tratamento com estradiol:
Comum (frequência > 1/100 e < 1/10):
• depressão;
• cefaleia;
• dor abdominal, náusea;
• cãibras nas pernas;
• sensibilidade, aumento ou dor nas mamas;
• edema;
• aumento de peso.
Incomum (frequência > 1/1000 e < 1/100):
• visão anormal;
• embolismo venoso;
• dispepsia, vômito, flatulência;
• colelitíase;
• rash cutâneo, urticária.
As seguintes reações adversas têm sido relatadas em associação com outros tratamentos com estrogênios:
• infarto do miocárdio, deficiência cardíaca congestiva;
• irritação na bexiga;
• cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular, prurido;
• candidíase vaginal;
• risco de desenvolvimento de câncer endometrial, hiperplasia endometrial ou aumento no tamanho de fibromas uterinos (em mulheres não-histerectomizadas);
• insônia;
• epilepsia;
• alterações na libido;
• piora no quadro de asma;
• provável demência.

Posologia: a dose inicial do medicamento é de 1 - 2mg para alívio dos sintomas da deficiência estrogênica.
A dose maior de 4mg deve ser reservada para mulheres cujos sintomas vasomotores não respondem à administração diária de doses de 1 ou 2mg de estradiol. Obtém-se inibição suficiente da perda do conteúdo mineral osso com administração de dose diária de 1 - 2mg de estradiol, sem interrupção. O tratamento de pacientes histerectomizados e das pós-menopáusicas pode se iniciado em qualquer dia. Se a paciente menstrua, o tratamento deverá ser iniciado no 5º dia após o início do sangramento.

Superdosagem: superdose pode ser manifestada por náusea e vômito. Não existe antídoto específico e o tratamento deverá ser sintomático.

• **Pacientes idosos:** Veja o item "geriatria" em "Precauções e advertências"**.**

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS - 1.0974.0139
Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior
CRF-SP nº 5143

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho/blíster.

BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.
Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra - SP
CEP 06767-220 - SAC 0800 724 6522
CNPJ 49.475.833/0001-06 - Indústria Brasileira

022537A1- Laetus: 3063
Dim.:320x180mm

Estrell estradiol

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

• **Forma farmacêutica e apresentações:**
Comprimido de 1mg em embalagem com 30 comprimidos.

• **USO ADULTO.**

• **Composição:**
Comprimido 1mg:
Cada comprimido contém:
estradiol..... 1 mg
Excipientes: lactose, celulose microcristalina, silicato de magnésio, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, laurilsulfato de sódio, amidoglicolato de sódio, corante azul FD&C 1.

INFORMAÇÕES À PACIENTE

• Este medicamento é utilizado para suplementar ou substituir a produção de estrogênios endógenos pelos ovários. Estradiol ameniza ou até mesmo elimina por completo os sintomas da deficiência estrogênica. O alívio dos sintomas da menopausa é alcançado durante as primeiras semanas de tratamento.

• Mantenha o medicamento em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz e da umidade.

• **Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação. Não utilize medicamentos com a validade vencida.

• Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

• Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

• A dose inicial é de 1 - 2mg para alívio dos sintomas da deficiência estrogênica. A dose maior de 4mg deve ser reservada para mulheres cujos sintomas vasomotores não

respondem à administração diária de doses de 1 ou 2mg de estradiol. Deve-se administrar diariamente, por via oral, 1 comprimido sem interrupção. O tratamento de pacientes histerectomizadas e de pós-menopáusicas pode se iniciar em qualquer dia. Se a paciente menstrua, o tratamento deverá ser iniciado no 5º dia após o início do sangramento.

• Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A doença e/ou seus sintomas poderão retornar.

• Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Estradiol é geralmente bem tolerado, contudo, ocasionalmente podem ocorrer náuseas, inchaço e dor de cabeça. Se ocorrer sensação de desconforto nas mamas, sangramento de escape (sangramento vaginal de pequenas quantidades de sangue), retenção de líquidos ou inchaço durante o tratamento, que persista por mais de 6 semanas, é necessário consultar seu médico.

• TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

• Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento com estradiol.

• Contraindicações: este medicamento não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula; câncer de mama ou de útero; sangramento vaginal de origem não determinada; trombose venosa profunda ou embolia pulmonar (formação de coágulos de sangue nos vasos sanguíneos das pernas ou dos pulmões; doença grave do fígado; doenças circulatórias; porfiria (doença metabólica com produção anormal de um pigmento sanguíneo); gravidez e lactação.

Precauções: avise ao seu médico caso tenha doença cardíaca, pressão alta, doença dos rins ou do fígado, epilepsia, enxaqueca, diabetes, história ou doença circulatória ou se observar alterações das mamas ou do útero, pois tais doenças requerem cuidados especiais durante o tratamento com estradiol. Avise ao médico se houver caso de câncer de mama na família. Antes de iniciar o tratamento, a paciente deve passar por exame clínico e ginecológico que deve ser repetido ao menos 1 vez por ano. (Veja item Precauções nas Informações Técnicas)

• Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

• Não tome remédio sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a saúde.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

• Características: estrogênios previnem a perda óssea decorrente da menopausa ou ovariectomia. O alívio dos sintomas da menopausa é alcançado durante as primeiras semanas de tratamento. A deficiência estrogênica na menopausa está associada com um aumento na reabsorção óssea e declínio na massa óssea. O efeito dos estrogênios sobre a densidade mineral óssea é dose-dependente.

O estrogênio 17β-estradiol, principio ativo deste medicamento, é idêntico química e biologicamente ao 17β-estradiol humano e classificado, portanto, como estrogênio humano. O 17β-estradiol induz e mantém as características sexuais primárias e secundárias. O efeito biológico do 17β-estradiol ocorre através dos receptores estrogênicos específicos. O complexo receptor-esteróide liga-se ao DNA celular e induz a síntese de proteínas específicas. O estradiol exerce influência sobre processos metabólicos, por exemplo, redução dos níveis de LDL (lipoproteína de baixa densidade) e aumenta os níveis de HDL (lipoproteína de alta densidade) e de triglicerídeos. O 17β-estradiol aumenta a SHBG-BC (capacidade de ligação da globulina carreadora de corticosteróide) e suprime as gonadotrofinas FSH (hormônio folículo estimulante) e LH (hormônio luteinizante).

Farmacocinética: este medicamento contém 17β-estradiol micronizado, que após administração por via oral é absorvido rápido e eficientemente pelo trato gastrointestinal. Sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado e outros órgãos entéricos e a concentração plasmática de pico de aproximadamente 44 pg/ml (faixa de 30-53 pg/ml) ocorre em 4 - 6 horas após a ingestão de 2 mg. Após administração do medicamento, os níveis plasmáticos de 17β-estradiol no estado de equilíbrio variam entre 40 - 60 pg/mL. O 17β-estradiol tem uma meia-vida de aproximadamente 18horas.
O 17β-estradiol circula ligado à globulina aglutinante de hormônios sexuais - SHBG (37%) e à albumina (61%), enquanto somente cerca de 1 - 2 % circula na forma livre. O metabolismo do 17β-estradiol ocorre principalmente no fígado e intestino, mas também em órgãos alvo, e envolve a formação de metabólitos menos ativos ou inativos, incluindo estrona, catecolestrogênios e vários sulfatos de estrogênios e glicuronídios. Os estrogênios são excretados na bile e sofrem reabsorção intestinal, ocorrendo degradação durante o ciclo entero-hepático. O 17β-estradiol e seus metabólitos são excretados na urina (90 - 95%) como glicuronídeos inativos e sulfatos conjugados, ou nas fezes (5 - 10%) na grande maioria como não conjugados.

Indicações: este medicamento é indicado para o tratamento da síndrome de deficiência estrogênica, incluindo prevenção da perda do conteúdo mineral ósseo em mulheres na pós-menopausa, com alto risco de apresentar fraturas. Em mulheres com o útero intacto, deve-se considerar o uso de tratamento com oposição (progestogênio).
Estradiol é particularmente indicado para mulheres histerectomizadas, que não necessitam de terapia combinada com progestogênio.

Contraindicações: ***hipersensibilidade conhecida ao estradiol ou aos demais componentes do produto; história anterior ou suspeita de câncer de mama; neoplasia estrogênio-dependente conhecida ou suspeita, por exemplo, câncer do endométrio; sangramento vaginal de origem não determinada; lesão hepática grave; tromboflebite ativa ou distúrbios tromboembólicos; porfiria; gravidez conhecida ou suspeita.***

Precauções e advertências:
Gerais - este medicamento não apresenta efeito anticoncepcional. Estabeleceu-se que o tratamento com estrogênios sem oposição aumenta o risco de hiperplasia do endométrio e câncer.
Hiperplasia endometrial: mulheres com útero intacto com sangramento anormal de etiologia desconhecida ou mulheres com útero intacto que foram previamente tratadas exclusivamente com estrogênios, devem ser examinadas com atenção especial para se determinar uma possível hiperplasia ou processo maligno do endométrio, antes do início do tratamento com estradiol.
O risco de hiperplasia endometrial e carcinoma é aumentado quando estrogênios são administrados sozinhos, por períodos prolongados. A adição de um progestogênio por pelo menos 12 dias por ciclo, em mulheres não-histerectomizadas reduz muito este risco. Para dose oral de estradiol maior que 2 mg, a adição de progestogênio, para a proteção do endométrio não foi estudada.
Sangramentos de privação e de escape podem ocorrer durante os primeiros meses de tratamento em mulheres com o útero intacto. Se sangramentos de privação e de escape aparecerem após algum tempo da terapia, ou continuarem após o tratamento ter sido descontinuado, a razão deve ser investigada, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a possibilidade de um processo maligno no endométrio.
Monoterapia com estrogênio pode levar a transformação pré-maligna ou maligna no foco residual de endometriose. Entretanto, a adição de progestogênio para a terapia de reposição estrogênica deve ser considerada em mulheres histerectomizadas devido à endometriose, nos casos em que há endometriose residual.
Câncer de mama: um estudo randomizado placebo-controlado, *The Women's Health Initiative Study* (WHI), e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Woman Study* (MWS), demonstraram um aumento no risco de câncer de mama em mulheres que receberam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para terapia hormonal por vários anos. Para todas as formas de terapia hormonal, este risco aumenta com a duração do tratamento, mas tende a retornar ao normal após a interrupção do mesmo, até no máximo 5 anos após o término.
No estudo MWS, o risco relativo de câncer de mama com a utilização de estrogênios conjugados ou estradiol, foi maior quando se adicionou à terapêutica um progestogênio, independente da utilização ser contínua ou sequencial. Não houve evidências de diferenças no risco entre as diferentes vias de administração.
No estudo WHI, a utilização contínua combinada de estrogênios e medroxiprogesterona foi associada à maior incidência de metástases para linfonodos locais, quando comparada ao placebo.
A terapia hormonal, especialmente a combinada (estrogênio-progestogênio), pode aumentar a densidade das imagens na mamografia, dificultando o diagnóstico radiológico do câncer de mama.
Tromboembolismo venoso: a terapia hormonal está associada a um risco relativamente alto de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Um estudo randomizado controlado e estudos epidemiológicos verificaram um risco duas a três vezes maior para usuárias comparado com não-usuárias. Para não-usuárias estima-se que o número de casos de TEV, que irá ocorrer em um período superior a 5 anos é aproximadamente 3 em 1000 mulheres, com idade entre 50 e 59 anos e 8 em 1000 mulheres com idade entre 60 e 69 anos. Estima-se que em mulheres saudáveis que utilizam terapia hormonal por 5 anos, o número de casos adicional de TEV, superior a um período de 5 anos, estará entre 2 e 6 em 1000 mulheres, com idade entre 50 e 59 anos e entre 5 e 15 em 1000 mulheres, com idade entre 60 e 69 anos. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano da terapia hormonal do que depois. Fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem uma história pessoal ou história familiar, obesidade severa (IMC > 30 kg/m2) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Não há qualquer consenso sobre o possível papel de veias varicosas no TEV.
Pacientes com uma história de TEV ou estado trombofílico conhecido têm um risco aumentado de TEV. A terapia hormonal pode aumentar este risco. Forte história pessoal ou familiar de tromboembolismo, ou aborto espontâneo recorrente, devem ser investigados a fim de excluir uma predisposição trombofílica. Até que uma avaliação completa de fatores trombofílicos seja feita ou tratamento anticoagulante iniciado, o uso de terapia hormonal em tais pacientes deve ser visto como contraindicado. Aquelas mulheres já sob tratamento anticoagulante requerem avaliação cuidadosa do risco-benefício do uso de terapia hormonal.
O risco de TEV pode ser temporariamente aumentado com imobilização prolongada, trauma ou cirurgia de grande porte.