

SANDRENA[®] GEL

(estradiol)

Organon Farmacêutica Ltda.

Gel

0,1 PCC

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SANDRENA® GEL
estradiol**APRESENTAÇÕES**

SANDRENA®
Gel

- 0,5 mg em embalagem com 28 sachês de dose única.
- 1,0 mg em embalagem com 28 sachês de dose única.

USO PERCUTÂNEO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

SANDRENA® 0,5 mg:

Cada sachê com 0,5 g contém 0,5 mg de estradiol.

Excipientes: carbômer, trolamina, propilenoglicol, álcool etílico e água purificada.

SANDRENA® 1,0 mg:

Cada sachê com 1,0 g contém 1,0 mg de estradiol.

Excipientes: carbômer, trolamina, propilenoglicol, álcool etílico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Terapia de Reposição Hormonal (TRH) em casos de sintomas de deficiência estrogênica em mulheres na pós-menopausa.

Prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa que apresentem risco elevado de futuras fraturas e sejam intolerantes ou tenham contraindicações a outros medicamentos utilizados na prevenção da osteoporose.

A experiência no tratamento de mulheres com mais de 65 anos de idade com SANDRENA® é limitada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Alívio dos sintomas resultantes da deficiência de estrogênio e padrões de sangramento**

O alívio dos sintomas da menopausa foi alcançado durante as primeiras semanas de tratamento.

Prevenção da osteoporose

A deficiência de estrogênio na menopausa é associada ao aumento da remodelação óssea e à diminuição da massa óssea. O efeito dos estrogênios sobre a densidade mineral óssea é dependente de dose. A proteção parece ser efetiva enquanto o tratamento é continuado. Após a interrupção da TRH, a massa óssea é perdida em uma proporção similar à de mulheres não tratadas.

Evidências do estudo WHI (*Womens's Health Initiative*) e dos estudos de metanálise mostram que o uso atual de TRH isoladamente ou em combinação com um progestagênio, administrado predominantemente a mulheres saudáveis, reduz o risco de fraturas de quadril, de vértebras e outras fraturas osteoporóticas. A TRH pode também prevenir fraturas ósseas em mulheres com densidade óssea baixa e/ou osteoporose estabelecida, mas evidências sobre esse efeito são limitadas.

Referências bibliográficas:

- Hirvonen E et al. Transdermal oestradiol gel in the treatment of the climacterium: a comparison with oral therapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:19-25.

- Hirvonen E et al. Effects of transdermal oestrogen therapy in postmenopausal women: a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:16-31.

- Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: estrogênios naturais e semissintéticos, código ATC: G03CA03.

O ingrediente ativo de SANDRENA®, 17β-estradiol sintético, é quimicamente e biologicamente idêntico ao estradiol endógeno humano. É usado para repor a produção reduzida de estrogênio nas mulheres na menopausa e alivia os sintomas da menopausa. Os estrogênios previnem a perda óssea decorrente da menopausa ou de uma ooforectomia.

Propriedades farmacocinéticas

SANDRENA® é um gel de estradiol de base alcoólica. Quando aplicado na pele, o álcool evapora rapidamente e o estradiol é absorvido através da pele e passa para a circulação. A aplicação de SANDRENA® numa área de 200-400 cm² (tamanho de uma a duas mãos) não afeta a quantidade de estradiol absorvida. Porém, se SANDRENA® for aplicado em uma área maior, a absorção diminuirá significativamente. Até certo ponto, entretanto, o estradiol é armazenado no tecido subcutâneo a partir do qual é liberado gradualmente para a circulação. A administração percutânea evita o metabolismo de primeira passagem pelo fígado. Por essas razões, as flutuações nas concentrações plasmáticas de estrogênio com SANDRENA® são menos pronunciadas após o tratamento estrogênico percutâneo.

Doses percutâneas de 0,5; 1,0 e 1,5 mg de estradiol resultam em concentrações plasmáticas médias de C_{máx} de 143, 247 e 582 pmol/L, respectivamente. As concentrações médias correspondentes ao C_{médio} ao longo do intervalo de dose são 75, 124 e 210 pmol/L. As concentrações médias correspondentes ao C_{min} foram de 92, 101 e 152 pmol/L, respectivamente.

Durante o tratamento com SANDRENA® a razão estradiol/estrona permanece entre 0,4 e 0,7, enquanto no tratamento com estrogênio oral ela é geralmente reduzida para menos que 0,2. A média de exposição ao estradiol no estado de equilíbrio de SANDRENA® é de 82%, comparada com a dose oral equivalente de valerato de estradiol.

O metabolismo e a excreção do estradiol transdérmico seguem o mesmo caminho dos estrogênios naturais.

Dados de segurança pré-clínicos

O estradiol é um hormônio feminino natural com uso clínico estabelecido, portanto, não foram realizados estudos toxicológicos com SANDRENA®. Os estudos necessários sobre o efeito irritante do gel foram feitos em coelhos, e os estudos sobre a sensibilização da pele, em cobaias. Baseando-se nos resultados desses estudos, pode-se concluir que SANDRENA®, muito raramente, pode causar irritação leve na pele. A irritação na pele pode ser reduzida alterando-se diariamente o local de aplicação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres com:

- Suspeita, histórico ou diagnóstico de câncer de mama;
- Suspeita ou diagnóstico de tumores malignos dependentes de estrogênio (por exemplo, câncer endometrial);
- Sangramento genital não diagnosticado;
- Hiperplasia endometrial não tratada;
- Tromboembolismo (trombose venosa profunda, embolia pulmonar) atual ou prévio;
- Distúrbios trombofílicos diagnosticados (por exemplo, deficiência de proteína C, de proteína S ou de antitrombina; veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**);
- Doença tromboembólica arterial ativa ou recente (por exemplo, angina, infarto do miocárdio);
- Doença hepática aguda ou história de doença hepática, enquanto os testes de função hepática não retornarem ao normal;
- Hipersensibilidade conhecida às substâncias ativas ou a quaisquer dos excipientes listados no item **COMPOSIÇÃO**;
- Porfiria.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas.

SANDRENA® não deve ser usado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o uso de SANDRENA®, o tratamento deverá ser suspenso imediatamente. Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos relevantes para a exposição fetal inadvertida aos estrogênios não indicam efeitos teratogênicos ou fetotóxicos.

Este medicamento é contraindicado para uso durante a lactação.

SANDRENA® não deve ser usado durante a lactação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para o tratamento de sintomas da pós-menopausa a TRH deve ser iniciada apenas para os sintomas que afetam adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos anualmente e a TRH somente deve ser continuada enquanto o seu benefício superar o risco.

A evidência sobre os riscos associados com a TRH no tratamento da menopausa prematura é limitada. Devido ao nível baixo de risco absoluto em mulheres jovens, o equilíbrio entre benefícios e riscos para essas mulheres pode ser mais favorável que para mulheres mais velhas.

Exames médicos e de acompanhamento

Antes de iniciar ou reiniciar a terapia de reposição hormonal, deve ser obtido o histórico médico pessoal e familiar completo. Deve ser feito também um exame médico cuidadoso (incluindo mamas e órgãos genitais internos). Devem ser consideradas as contraindicações, precauções e advertências para o uso.

Durante o tratamento, *check-ups* periódicos são recomendados em frequência e natureza adaptadas a cada paciente. As pacientes devem ser orientadas sobre quais alterações em suas mamas devem ser relatadas ao seu médico ou enfermeiro (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Câncer de mama**). Investigações, incluindo diagnóstico por imagem, a exemplo de mamografia, devem ser realizados de acordo com as práticas de triagem vigentes, adequadas às necessidades clínicas de cada paciente.

Condições que necessitam de supervisão

Caso qualquer uma das seguintes condições esteja presente, tenha ocorrido previamente e/ou tenha se agravado durante a gravidez ou o tratamento hormonal prévio, a paciente deve ser cuidadosamente supervisionada. Deve-se levar em consideração que estas condições podem ocorrer novamente ou podem agravar-se durante o tratamento com SANDRENA®, em particular:

- Leiomioma (fibromiomas uterinos) ou endometriose;
- Fatores de risco para tumores dependentes de estrogênio, por exemplo, 1º grau de hereditariedade para câncer de mama;
- Fatores de risco para doenças tromboembólicas (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Tromboembolismo venoso**);
- Hipertensão;
- Distúrbios hepáticos (por exemplo, adenoma hepático);
- Colelitíase;
- *Diabetes mellitus* com ou sem comprometimento vascular;
- Enxaqueca ou cefaleia (grave);
- Lúpus eritematoso sistêmico;
- História de hiperplasia endometrial (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Hiperplasia endometrial e carcinoma**);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerose;
- Angioedema (hereditário e adquirido).

Razões para suspensão imediata da terapia

O tratamento deve ser descontinuado no caso de uma contraindicação ser descoberta e nas seguintes situações:

- Icterícia ou deterioração na função hepática;
- Aumento significativo da pressão arterial;

- Novo episódio de cefaleia do tipo enxaqueca;
- Gravidez.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Hiperplasia endometrial e carcinoma

Em mulheres com útero intacto o risco de hiperplasia endometrial e carcinoma é aumentado quando estrogênios isolados são administrados por período prolongado. O aumento relatado de risco de câncer endometrial entre usuárias de estrogênio isolado é de 2 a 12 vezes maior quando comparado com o risco de não usuárias, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogênio (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Após a interrupção do tratamento, o risco pode permanecer elevado por pelo menos 10 anos.

A adição de progestagênios ciclicamente por pelo menos 12 dias por mês/ciclo de 28 dias ou de terapia contínua com estrogênio e progestagênio combinados em mulheres não hysterectomizadas previne o risco adicional associado à TRH com estrogênio isolado.

Sangramentos imprevisíveis e *spotting* podem ocorrer durante os primeiros meses de tratamento. Se o sangramento imprevisível ou *spotting* aparecer após algum tempo de tratamento ou se mantiver após a descontinuação do tratamento, o motivo deverá ser investigado, o que pode incluir a realização de biópsia do endométrio para excluir malignidade endometrial.

A reposição estrogênica isolada pode levar a transformação pré-maligna ou maligna em foco residual de endometriose. Por isso, a adição de progestagênio à terapia de reposição de estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido a endometriose, se elas tiverem endometriose residual.

Câncer de mama

Em geral, as evidências demonstram que ocorre um aumento de risco de câncer de mama, dependente da duração da TRH, em mulheres em TRH com estrogênio e progestagênio combinados ou em TRH com estrogênio isolado.

Terapia com estrogênio e progestagênio combinados

Um estudo randomizado e controlado por placebo, o *Women's Health Initiative* (WHI), e uma metanálise de estudos epidemiológicos prospectivos foram consistentes em encontrar um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que recebem TRH com estrogênio e progestagênio combinados, que se tornou aparente depois de cerca de 3 (1-4) anos (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Terapia com estrogênio isolado

Estudos observacionais têm relatado, em sua maioria, um pequeno aumento do risco em mulheres hysterectomizadas usando TRH com estrogênio isolado de ter o câncer de mama diagnosticado, risco este menor que o identificado em usuárias de combinações de estrogênio com progestagênio (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Resultados de uma metanálise mostraram que, após a interrupção do tratamento, o risco excessivo diminuirá com o tempo e o tempo necessário para retornar ao risco normal depende da duração do uso anterior da terapia de reposição hormonal. Quando a terapia de reposição hormonal foi administrada por mais de 5 anos, o risco pode persistir por 10 anos ou mais.

A TRH, especialmente o tratamento com estrogênio e progestagênio combinados, aumenta a densidade do tecido glandular mamário, o que pode dificultar o diagnóstico radiológico de câncer de mama.

O estudo WHI foi realizado com tratamento combinado contínuo com estrogênio equino conjugado e acetato de medroxiprogesterona (EEC + AMP). Em comparação ao tratamento com placebo, os tumores do câncer de mama encontrados no estudo apresentaram tamanho um pouco maior e com desenvolvimento mais frequente de metástases nos gânglios linfáticos.

Câncer de ovário

O câncer de ovário é muito mais raro que o câncer de mama. Evidências epidemiológicas de uma grande metanálise sugerem um risco ligeiramente aumentado em mulheres que realizam TRH com estrogênio ou estrogênio-prostagênio combinado, o que se torna aparente dentro de 5 anos de uso e diminui com o tempo após a interrupção. Alguns outros estudos, incluindo o estudo WHI, sugerem que o uso de TRH combinada pode estar associado a um risco semelhante ou ligeiramente menor (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Tromboembolismo venoso

A TRH está associada a um aumento do risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), por exemplo, trombose de veia profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano de TRH que posteriormente.

Estima-se que, entre mulheres na faixa de idade entre 50 a 59 anos sem terapia de reposição hormonal, 3 mulheres por 1.000, e entre mulheres na faixa entre 60 a 69 anos, 8 mulheres por 1.000, desenvolvam TEV dentro do período de acompanhamento de 5 anos. Nas pacientes sob terapia de reposição hormonal, o risco de TEV aumenta de 2 para 6 (melhor estimava = 4) em 1.000, nas mulheres na faixa de 50-59 anos, e, de 5 para 15 (melhor estimava = 9) em 1.000, nas mulheres na faixa de 60-69 anos.

Pacientes com história de TEV ou estado trombofílico conhecido têm risco aumentado de TEV, e a TRH pode elevar este risco. A TRH é, portanto, contraindicada para essas pacientes (veja o item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Um estudo randomizado e estudos epidemiológicos demonstraram um aumento de 2 a 3 vezes no risco de desenvolver tromboembolia venosa em mulheres sob terapia de reposição hormonal em comparação com as que não estão sob tratamento. Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem uso de estrogênios, idade avançada, grande cirurgia, imobilização prolongada, obesidade (IMC > 30 kg/m²), período de gravidez/pós-parto, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e câncer. Não existe consenso quanto ao possível papel das veias varicosas na TEV.

Como em todos os pacientes pós-operados, as medidas profiláticas precisam ser consideradas para prevenir TEV após a cirurgia. Se imobilização prolongada for acompanhar temporariamente uma cirurgia eletiva, é recomendado interromper a TRH de 4 a 6 semanas antes da cirurgia. O tratamento não deve ser reiniciado até que a paciente esteja completamente móvel.

Em mulheres sem histórico pessoal de TEV, mas com um parente de primeiro grau com histórico de trombose em idade jovem, a triagem pode ser oferecida após aconselhamento cuidadoso em relação às limitações desta (apenas uma proporção de distúrbios trombofílicos são identificados por triagem). Se um distúrbio trombofílico que ocasiona trombose em membros da família for identificado, ou se o distúrbio for 'grave' (por exemplo, deficiências de antitrombina, de proteína S ou de proteína C ou uma combinação de defeitos), a TRH é contraindicada. Mulheres que já estão em tratamento crônico com anticoagulantes requerem cuidadosa consideração do risco-benefício do uso da TRH.

Se houver o desenvolvimento de TEV após o início do tratamento, o medicamento deverá ser descontinuado. Deve-se orientar as pacientes a contatarem um médico imediatamente quando notarem potenciais sintomas de tromboembolismo (por exemplo, edema doloroso nas pernas, dor torácica súbita, dispneia).

Doença arterial coronariana (DAC)

Em estudos randomizados controlados não houve evidência de proteção contra infarto do miocárdio em mulheres, com ou sem a existência de DAC, que receberam estrogênio e progestagênio combinados ou TRH com estrogênio isolado. Dois grandes estudos clínicos [WHI e HERS (Estudo sobre o Coração e a Reposição Estrogênio/Progestagênio)] demonstraram um possível aumento no risco de desenvolver doença cardiovascular no primeiro ano de uso e nenhum benefício global do tratamento.

Terapia com estrogênio e progestagênio combinados

O risco relativo de DAC durante o uso de TRH com estrogênio e progestagênio combinados é levemente aumentado. Como a linha de base do risco absoluto de DAC é fortemente dependente da idade, o número de casos extras de DAC devido ao uso de estrogênio com progestagênio é muito baixo em mulheres saudáveis perto da menopausa, mas aumentará com o avanço da idade.

Estrogênio isolado

Dados de estudos randomizados controlados não identificaram aumento do risco de DAC em mulheres hysterectomizadas em uso de terapia com estrogênio isolado.

Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico

Um grande estudo clínico randomizado (estudo WHI) descobriu, como resultado secundário, que o risco de AVC isquêmico aumenta em mulheres saudáveis durante o tratamento contínuo combinado de estrogênios conjugados com AMP. Para mulheres que não estão usando terapia de reposição hormonal, estima-se que o número de casos de AVC que ocorrerão num período de 5 anos é de aproximadamente 3 em 1000 mulheres com idade entre 50 e 59 anos, e 11 em 1000 mulheres com idade entre 60 e 69 anos. Estima-se que, para mulheres com idade entre 50 e 59 anos que usam estrogênios conjugados e AMP durante 5 anos, o risco de AVC aumenta de 0 para 3 (melhor estimativa = 1) em 1000 mulheres. O risco correspondente em mulheres com idade entre 60 e 69 anos aumenta de 1 para 9 (melhor estimativa = 4). É desconhecido se o aumento do risco se aplica a outros produtos de terapia de reposição hormonal.

Outras condições

- Os estrogênios podem causar retenção hídrica e, portanto, pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas.
- Em pacientes com insuficiência renal grave (fase final), a concentração do princípio ativo de SANDRENA® no sangue pode aumentar e a condição de tais pacientes também deve ser cuidadosamente monitorada.
- Mulheres com hipertrigliceridemia preexistente devem ser cuidadosamente acompanhadas durante a reposição de estrogênio e a terapia de reposição hormonal, uma vez que casos raros de grandes aumentos dos triglicérides plasmáticos com consequente pancreatite foram relatados com a terapia de estrogênio nessa condição.
- Os estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido.
- Estrogênios aumentam a globulina transportadora de tiroxina (TBG) no sangue, levando ao aumento do hormônio tireoidiano total circulante medido pela proteína ligadora de iodo (PBI), pelos níveis de T4 (por coluna ou por radioimunoensaio) ou pelos níveis de T3 (por radioimunoensaio). A recaptação de T3 por resina é diminuída, refletindo uma taxa de TGB elevada. As concentrações de T3 e T4 livres não são alteradas. Outras proteínas ligadoras podem estar elevadas no soro, por exemplo, globulina transportadora de corticosteroide (CBG) e globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG) levando ao aumento de corticosteroides e esteroides sexuais circulantes, respectivamente. As concentrações de hormônios livres ou biologicamente ativos não são alteradas. Outras proteínas plasmáticas podem estar aumentadas (substrato angiotensinogênio/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).
- Cloasma pode ocorrer ocasionalmente, especialmente em mulheres com história de cloasma gravídico.
- Mulheres com tendência a cloasma devem reduzir a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta durante a TRH.
- SANDRENA® não é um anticoncepcional e a anticoncepção não hormonal adequada deve ser aconselhada.

Elevações da ALT

Durante ensaios clínicos com pacientes tratados para infecções pelo vírus da Hepatite C (HCV) com o regime de combinação ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com e sem ribavirina, elevações da ALT maiores que 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) foram significativamente mais frequentes em mulheres utilizando medicamentos contendo etinilestradiol tais como os AHCos. Além disso, também em pacientes tratados com glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, foram observadas elevações da ALT em mulheres utilizando medicamentos contendo etinilestradiol, como AHCos. As mulheres que administravam medicamentos contendo estrogênios além do etinilestradiol, como o estradiol, e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina tiveram uma taxa de elevação da ALT semelhante àquelas que não receberam estrogênios; no entanto, devido ao número limitado de mulheres que administram esses outros estrogênios, é necessária cautela para a coadministração com os seguintes regimes de combinação de medicamentos: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Excipientes

Este medicamento contém 62,5-187,5 mg de propilenoglicol em cada dose de 0,5-1,5 g.

Este medicamento contém 292-877,5 mg de álcool (etanol 96%) em cada dose de 0,5-1,5 g. Pode causar sensação de queimação na pele machucada.

Atenção: contém álcool (etanol).

Pacientes idosas

O uso de TRH não melhora a função cognitiva. Há evidências de aumento do risco de provável demência em mulheres que iniciam o uso contínuo de TRH combinada ou com estrogênio apenas, após os 65 anos de idade. É desconhecido se o aumento do risco se aplica a mulheres pós-menopáusicas mais jovens ou a outros produtos para terapia de reposição hormonal.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Nenhum estudo sobre o efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas foi realizado.

Potencial transferência do estradiol às crianças

O gel de Estradiol pode acidentalmente ser transferido às crianças da área da pele onde foi aplicado. Foram relatados casos de pós comercialização de aparecimento do broto mamário e massas mamárias em meninas pré-púberes, puberdade precoce, ginecomastia e massas mamárias em meninos pré-púberes após a exposição não intencional ao gel de estradiol. Na maioria dos casos, a condição foi resolvida com a

remoção da exposição ao estradiol. Os pacientes devem ser instruídos a não permitir que outros, especialmente crianças, entrem em contato com a área exposta da pele e para cobrir o local da aplicação com a roupa, se necessário. Em caso de contato, a pele da criança deve ser lavada com sabão e água o mais rápido possível. Os pacientes devem ser instruídos a consultar um médico em caso de sinais e sintomas (desenvolvimento da mama ou outras alterações sexuais) em uma criança que possa ter sido exposta acidentalmente ao gel do estradiol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metabolismo dos estrogênios pode ser aumentado pelo uso concomitante de substâncias conhecidas por induzir enzimas metabolizadoras de fármacos, especificamente as enzimas do citocromo P 450, como anticonvulsivantes (por exemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (por exemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). Ritonavir e nelfinavir, apesar de serem conhecidos como fortes inibidores, exibem propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteroides.

Quando coadministrados com hormônios sexuais, muitas combinações de inibidores da protease do HIV e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, incluindo combinações com inibidores do HCV, podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênio. O efeito dessas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos. Portanto, as bulas de medicamentos concomitantes, incluindo antivirais para HIV/HCV, devem ser consultadas para identificar possíveis interações e quaisquer recomendações relacionadas.

Preparações à base de ervas contendo erva-de-são-joão (*St John's Wort* ou *Hypericum perforatum*) podem acelerar o metabolismo de estrogênios.

Na administração transdérmica, o efeito de primeira passagem no fígado é evitado e, assim, estrogênios aplicados transdermicamente podem ser menos afetados pelas enzimas indutoras do que os hormônios orais.

Clinicamente, um aumento do metabolismo dos estrogênios e progestagênios pode levar à redução do efeito e alterar o perfil de sangramento uterino.

Interações farmacodinâmicas

Durante os ensaios clínicos com o regime de combinação de medicamentos de HCV ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, elevações da ALT superiores a 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) foram significativamente mais frequentes em mulheres usando medicamentos contendo etinilestradiol, tais como os AHCos. Além disso, também com glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, elevações da ALT foram observadas em mulheres que usavam medicamentos contendo etinilestradiol, como AHCos. As mulheres que administravam medicamentos contendo estrogênios além do etinilestradiol, como o estradiol, e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina tiveram uma taxa de elevação da ALT semelhante àquelas que não receberam estrogênios; no entanto, devido ao número limitado de mulheres que administram esses outros estrogênios, é necessária cautela na coadministração com os seguintes regimes de combinação de medicamentos: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Efeito da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) com estrogênios em outros medicamentos

Foi demonstrado que os contraceptivos hormonais que contêm estrogênios diminuem significativamente concentrações plasmáticas de lamotrigina quando coadministrada, devido à indução da glicuronidação da lamotrigina. Isso pode reduzir o controle das convulsões. Embora a potencial interação entre a terapia de reposição hormonal e a lamotrigina não tenha sido estudada, espera-se que exista uma interação semelhante, o que pode levar a uma redução no controle das convulsões entre mulheres que tomam ambos os medicamentos em conjunto.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 36 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.

SANDRENA® é um gel liso e opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

SANDRENA® é um gel para uso transdérmico. SANDRENA® pode ser usado em tratamento contínuo ou cíclico. A dose inicial usual é de 1,0 mg de estradiol (1,0 g de gel) uma vez por dia. Dependendo da resposta clínica, a dosagem pode ser ajustada individualmente após 2 a 3 ciclos, a partir de 0,5 g a 1,5 g por dia, o correspondente a 0,5 mg a 1,5 mg de estradiol por dia.

Nas pacientes com útero intacto, é recomendado combinar SANDRENA® com uma dose ajustada de progestagênio por duração adequada, por exemplo, acetato de medroxiprogesterona, noretisterona, acetato de noretisterona ou diidrogesterona por no mínimo de 12 a 14 dias consecutivos por mês/ciclo de 28 dias, para evitar a hiperplasia de endométrio estimulada pelo estrogênio.

A menos que haja um diagnóstico prévio de endometriose, não é recomendado adicionar um progestagênio ao tratamento de mulheres histerectomizadas.

Modo de usar

Aplicar na pele limpa e seca.

Deve-se lavar bem as mãos antes e após a aplicação. O suor pode alterar a consistência do gel.

A dose de SANDRENA® deve ser aplicada uma vez ao dia sobre a pele do abdome ou da coxa direita ou esquerda, alternando-se diariamente o local de aplicação. A superfície de aplicação deverá ser de 1 a 2 vezes o tamanho de uma mão (200-400 cm²), ou seja, SANDRENA® deverá ser espalhado e não deverá ser concentrado em uma área menor do que 1 palmo (200 cm²) e não ultrapassar uma área maior do que 2 palmos (400 cm²).

SANDRENA® não deve ser aplicado nas mamas, no rosto, na pele irritada ou na área vaginal. Após a aplicação, deve-se deixar o gel secar por alguns minutos e o local de aplicação não deve ser lavado no período de uma hora. O contato do gel com os olhos deve ser evitado.

- As mãos devem ser lavadas com sabão e água após a aplicação;
- Assim que o gel secar após a aplicação, o local da aplicação deve ser coberto com roupas;
- O local da aplicação deve ser lavado antes de situações em que seja esperado o contato da pele com outras pessoas;
- Se outra pessoa (por exemplo, filho ou cônjuge) ou animal de estimação tocar acidentalmente no local da aplicação, essa área da pele da pessoa ou do animal de estimação que tocou o local de aplicação deve ser imediatamente lavada com água e sabão.

Se nenhuma medida de precaução for tomada, o gel de estradiol pode ser acidentalmente transferido por contato próximo com a pele para

outras pessoas (por exemplo, criança, cônjuge, animais de estimação), o que pode causar efeitos adversos a elas. Em caso de quaisquer sinais de sintomas de efeitos adversos, o médico ou veterinário deve ser contatado.

Os pacientes devem ser informados de que crianças não devem entrar em contato com a área do corpo do adulto onde o gel de estradiol foi aplicado.

Para as mulheres que não estão usando TRH ou estão trocando de medicamento de TRH combinada contínua, o tratamento com SANDRENA® pode ser iniciado em qualquer dia. Para as mulheres que estão trocando de um regime de TRH cíclica ou sequencial, o tratamento deve ter início no dia seguinte após completar-se o regime de 28 dias.

Para início ou continuação do tratamento de sintomas pós-menopausa, deve-se usar a menor dose efetiva pela menor duração (veja o item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Se a paciente se esquecer de aplicar uma dose, a dose esquecida deverá ser aplicada assim que possível se o atraso não for maior que 12 horas. Se o atraso for maior que 12 horas, a dose esquecida deverá ser ignorada e o tratamento deverá ser continuado normalmente. O esquecimento de uma dose pode aumentar a probabilidade de sangramentos inesperados e *spotting*.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ocorrem mais comumente durante os primeiros meses de tratamento. São geralmente leves e diminuem com a continuidade do tratamento.

As reações adversas foram registradas, por exemplo, em 3 estudos clínicos de fase III (n = 611 mulheres em risco), e incluídas em uma tabela quando consideradas, no mínimo, possivelmente relacionadas ao tratamento com 50 mcg/dia ou 100 mcg/dia de estradiol, respectivamente, após a aplicação transdérmica.

A tabela a seguir lista as reações adversas registradas em estudos clínicos, bem como as reações adversas relatadas na pós-comercialização. A experiência de reações adversas é esperada geralmente em 76% das pacientes. As reações adversas que aparecem em > 10% das pacientes dos estudos clínicos foram reações no local de aplicação e dor nas mamas.

A reação adversa mais comum relacionada ao tratamento com SANDRENA® é sensibilidade mamária, que ocorre em 4,7% das pacientes.

Reações indesejáveis associadas com o tratamento com estradiol transdérmico, de acordo com a classe de sistema de órgãos, são apresentadas na tabela a seguir:

Classe de sistema de órgãos	Reações adversas comuns (≥ 1/100, < 1/10)	Reações adversas incomuns (≥ 1/1.000, < 1/100)	Reações adversas raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Eventos adversos relatados na pós-comercialização com frequência desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)
Neoplasias benignas, malignas e indeterminadas (incluindo cistos e pólipos)		Neoplasia benigna de mama, neoplasia endometrial benigna		Fibromiomas uterinos
Distúrbios do sistema imune		Reação de hipersensibilidade		Exacerbação de angioedema (hereditário e adquirido)
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Edema, aumento de peso, perda de peso	Aumento do apetite, hipercolesterolemia ¹		
Distúrbios psiquiátricos	Depressão, nervosismo, letargia	Ansiedade, insônia, apatia, instabilidade emocional, concentração prejudicada, alterações da libido e do humor, euforia ¹ , agitação ¹		
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia, tontura	Enxaqueca, parestesia, tremor ¹		
Distúrbios oculares		Visão prejudicada, olho seco ¹	Intolerância a lentes de contato	
Distúrbios cardíacos		Palpitações		
Distúrbios vasculares	Fogachos	Hipertensão ¹ , flebite superficial ¹ , púrpura ¹	Tromboembolismo venoso (por exemplo, trombose venosa profunda da perna ou pélvica, embolia pulmonar) ²	Eventos isquêmicos cerebrais
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Dispneia ¹ , rinite ¹		
Distúrbios gastrointestinais	Náusea, vômito, cólicas estomacais, flatulência	Constipação, dispepsia ¹ , diarreia ¹ , distúrbio retal ¹		Dor abdominal, inchaço (distensão abdominal)
Distúrbios hepatobiliares			Alterações na função hepática e no fluxo biliar	Icterícia colestática
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Acne, alopecia, pele seca, distúrbio na unha ¹ , nódulo na pele ¹ , hirsutismo ¹ , eritema nodoso, urticária	Exantema	Dermatite de contato, eczema

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Distúrbios de articulações, câimbras musculares		
Distúrbios renais e urinários		Aumento na frequência/urgência urinária, incontinência urinária ¹ , cistite ¹ , alteração da cor da urina ¹ , hematuria ¹		
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas	Sensibilidade/dor/tensão mamária, sangramento vaginal imprevisível ou <i>spotting</i> , corrimento vaginal, distúrbio vulvar/vaginal, distúrbio menstrual	Aumento das mamas, hiperplasia endometrial, distúrbio uterino ¹	Dismenorreia, síndrome semelhante à pré-menstrual	
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Irritação da pele, prurido no local da aplicação, dor, sudorese aumentada	Fadiga, anormalidade em exame laboratorial ¹ , astenia ¹ , febre ¹ , síndrome gripal ¹ , mal-estar ¹		

1) tem sido relatado em casos isolados nos estudos clínicos. Dada a pequena população do estudo (N = 611), não se pode determinar, com base nesses resultados, se os eventos são incomuns ou raros.

2) veja os itens **4. CONTRAINDICAÇÕES** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

Outras reações adversas têm sido relatadas no tratamento com associação de estrogênio a progestagênio:

- Neoplasias benignas e malignas dependentes de estrogênio, por exemplo, câncer endometrial;
- Infarto do miocárdio e AVC;
- Doença da vesícula biliar;
- Distúrbios cutâneos e subcutâneos: cloasma, eritema multiforme;
- Provável demência acima de 65 anos (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Risco de câncer de mama

Um aumento de até 2 vezes do risco de haver diagnóstico de câncer de mama é relatado em mulheres em terapia com estrogênio e progestagênio combinados por mais de 5 anos.

- O aumento de risco em usuárias de terapia com estrogênio isolado é substancialmente menor do que o observado em usuárias de combinação de estrogênio com progestagênio.
- O nível de risco é dependente da duração do uso da terapia.
- Estimativa do risco absoluto com base nos resultados do maior estudo randomizado controlado com placebo (WHI) e da maior metanálise de estudos epidemiológicos prospectivos são apresentados a seguir.

Maior metanálise de estudos epidemiológicos prospectivos

Risco adicional de câncer de mama estimado após 5 anos de uso da terapia em mulheres com IMC 27 (kg/m²)

Idade início TRH (anos)	Incidência por 1.000 mulheres que não utilizaram TRH por um período maior que 5 anos (50-54 anos)*	Razão de risco	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 5 anos
TRH com estrogênio isolado			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogênio e progestagênio combinados			
50	13,3	1,6	8,0
* Extraído de taxas de incidência basal na Inglaterra em 2015 em mulheres com IMC 27 (kg/m ²). Nota: uma vez que a experiência de incidência de câncer de mama difere nos países europeus, o número de casos adicionais de câncer de mama também mudará proporcionalmente.			

Risco adicional de câncer de mama estimado após 10 anos de uso da terapia em mulheres com IMC 27 (kg/m²)

Idade de início TRH (anos)	Incidência por 1.000 mulheres que não utilizaram TRH por um período maior que 10 anos (50-59 anos)*	Razão de risco	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 10 anos
TRH com estrogênio isolado			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogênio e progestagênio combinados			
50	26,6	1,8	20,8
* Extraído de taxas de incidência basal na Inglaterra em 2015 em mulheres com IMC 27 (kg/m ²). Nota: uma vez que a experiência de incidência de câncer de mama difere nos países europeus, o número de casos adicionais de câncer de mama também mudará proporcionalmente.			

Estudos WHI (EUA) – Risco adicional de câncer de mama após 5 anos de uso da terapia

Faixa de idade (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo por mais de 5 anos	Razão de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH por mais de 5 anos (IC 95%)
-----------------------	---	-------------------------	--

EEC – estrogênio isolado			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
EEC + AMP – estrogênio e progestagênio [§]			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
* Estudo WHI, em mulheres sem útero, não demonstrou um aumento no risco de câncer de mama.			
§ Quando a análise foi restrita a mulheres que não usavam TRH antes do estudo, não houve aumento de risco aparente durante os primeiros 5 anos de tratamento. Após 5 anos, o risco foi mais alto que em não usuárias.			

Risco de câncer endometrial

Mulheres na pós-menopausa com útero

O risco de câncer endometrial é de cerca de 5 por 1.000 mulheres com útero que não utilizam TRH. Para mulheres com útero, o uso de TRH com estrogênio isolado não é recomendado devido ao aumento do risco de câncer endometrial (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Dependendo da duração do uso de estrogênio isolado e da dose de estrogênio, o aumento do risco de câncer endometrial em estudos epidemiológicos variou de 5 a 55 casos extras diagnosticados por 1.000 mulheres entre 50 e 65 anos.

Adicionar um progestagênio à terapia com estrogênio isolado, por no mínimo 12 dias por ciclo, pode prevenir esse aumento de risco. No estudo MWS, o uso de TRH combinada (sequencial ou contínua), por 5 anos, não aumentou o risco de câncer endometrial (RR de 1,0 [0,8-1,2]).

Risco de câncer de ovário

O uso de TRH com estrogênio isolado ou com estrogênio e progestagênio combinados tem sido associado com um leve aumento do risco de ter câncer de ovário diagnosticado (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Uma metanálise de 52 estudos epidemiológicos relatou um risco aumentado de câncer de ovário em mulheres em uso de TRH em comparação com mulheres que nunca usaram TRH (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). Para mulheres com idade entre 50 e 54 anos, utilizando TRH por 5 anos, resulta em cerca de 1 caso extra por 2.000 usuárias. Para mulheres com idade entre 50 e 54 que não estão tomando TRH, cerca de 2 mulheres em 2.000 serão diagnosticadas com câncer de ovário dentro de um período de 5 anos.

Risco de doença arterial coronariana

O risco de doença arterial coronariana é levemente aumentado em usuárias de TRH com estrogênio e progestagênio combinados com idade acima de 60 anos (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Relato de suspeitas de reações adversas

O relato de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante. Isso permite o monitoramento contínuo da relação benefício/risco do medicamento. Os profissionais da saúde devem relatar qualquer suspeita de reações adversas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Geralmente, os estrogênios são bem tolerados mesmo em grandes doses. Estudos de toxicidade aguda não indicam risco de efeitos adversos agudos no caso de administração inadvertida de múltiplas doses da dose terapêutica diária. Náusea, vômitos, cefaleia e sangramento vaginal após retirada da medicação podem ocorrer em algumas mulheres.

Os efeitos de superdosagem geralmente levam a sensibilidade mamária, inchaço pélvico ou abdominal, ansiedade e irritabilidade. Esses sintomas desaparecem quando o tratamento é suspenso ou quando a dose é reduzida.

Superdosagem é incomum na aplicação transdérmica. Não há antídoto terapêutico específico e o tratamento deve ser sintomático. O gel deve ser lavado.

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

DIZERES LEGAIS

Registro 1.0029.0216

Produzido por:
Orion Oyj, Orion Corporation, Orion Pharma
Turku, Finlândia

Importado e Registrado por:
Organon Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Brasil

Central de Atendimento:

0800 00 00 149
contate@organon.com

Venda sob prescrição



Copyright 2025 Grupo de empresas Organon. Todos os direitos reservados.

SANDRENA_BU14_111224_VPS

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Dizeres Legais ----- 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres Legais	VP ---- VPS	- 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 0,5 G - 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 1,0 G
20/03/2025	0379675/25-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? ----- 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VP ---- VPS	- 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 0,5 G - 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 1,0 G
03/07/2024	0909365/24-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/02/2022	0677506/22-8	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	07/06/2024	1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento?		- 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 0,5 G - 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 1,0 G

							4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada neste medicamento? ---- 1.Indicações 2.Resultados de eficácia 3.Características farmacológicas 4.Contraindicações 5.Advertências e Precauções 6.Interações medicamentosas 7.Cuidados de armazenamento do medicamento 8.Posologia e modo de usar 9.Reações adversas 10.Superdose	VP ---- VPS	
--	--	--	--	--	--	--	---	----------------------------------	--

27/09/2023	1028844/23-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? ----- 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar	VP ---- VPS	- 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 0,5 G - 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 1,0 G
26/05/2022	4215341/22-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/09/2021	3763498/21-4	1438 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	07/02/2022	Dizeres Legais	VP VPS	- 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 0,5 G - 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 1,0 G
20/04/2021	1510326/21-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais 9. Reações Adversas Dizeres legais	VP VPS	- 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 0,5 G - 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 1,0 G
06/07/2019	0594367/19-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VP VPS	- 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 0,5 G - 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 1,0 G
24/07/2017	1540112/17-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VP VPS	- 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 0,5 G - 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 1,0 G

10/05/2013	0370240/13-5	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	VP VPS	- 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 0,5 G - 0,1 PCC GEL CT 28 SACH X 1,0 G
------------	--------------	--	-----	-----	-----	-----	----------------	-----------	--