estradiol+ drospirenona

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Comprimidos Revestidos
(1 mg + 2 mg)

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

estradiol + drospirenona
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 1 mg + 2 mg: embalagens com 28 ou 84 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
estradiol hemi-hidratado.....1,033 mg
(equivalente a 1 mg de estradiol)
drospirenona.....2 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1.INDICAÇÕES

Este medicamento está indicado para terapia de reposição hormonal (TRH) para o tratamento de sintomas de deficiência de estrogênio em mulheres pós-menopausadas há mais de um ano e prevenção de osteoporose pós- menopausal em mulheres com risco de fraturas por osteoporose aumentada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Três estudos (96082, 97182 e 96097) mostraram superioridade de estradiol + drospirenona (estradiol + drospirenona) em comparação ao placebo na diminuição da frequência e da intensidade dos sintomas climatéricos. O estudo fase II/III 96082 mostrou que placebo reduziu as ondas de calor em 45% e estradiol + drospirenona (estradiol + drospirenona) reduziu em 90%. O estudo 97182 mostrou que estradiol + drospirenona (estradiol + drospirenona) diminuiu a prevalência de ondas de calor, de 70% na linha basal para menos de 30% na 4ª semana e para menos de 10% na 12ª semana, mantendo a prevalência em cerca de 5% ao fim de dois anos de tratamento.

Em um estudo clínico com 1.142 pacientes foi observada atrofia/inativação do endométrio em 72% a 77% das mulheres após 12 meses de tratamento com Estradiol + drospirenona (estradiol + drospirenona). Estradiol + drospirenona opõe-se efetivamente ao desenvolvimento de hiperplasia endometrial induzida por estrógeno. Em um subgrupo deste estudo foi demonstrado perfil lipídico com diminuição de todas as frações do colesterol.

3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
O estradiol + drospirenona (estradiol + drospirenona) contém 17-beta-estradiol, que é química e biologicamente idêntico ao estrogênio (E2) humano endógeno (natural), e o progestógeno sintético drospirenona (DRSP). O 17-beta-estradiol propicia reposição hormonal durante e após o climatério. A adição de drospirenona (DRSP) auxilia na promoção do controle de sangramento e contrapõe-se ao desenvolvimento de hiperplasia endometrial causada por estrogênios.

- Efeitos do estradiol
A perda da função ovariana, acompanhada por depleção da produção de estrogênio e progesterona, leva à síndrome menopausal caracterizada por sintomas vasomotores e orgânicos. A terapia de reposição hormonal (TRH) é indicada para eliminar estes sintomas.

De todos os estrogênios fisiológicos, o E2 é o mais potente e com maior afinidade pelo receptor de estrogênio. Órgãos-alvo do estrogênio incluem, particularmente, útero, hipotálamo, hipófise, vagina, mamas e ossos (osteoclastos).

Outros efeitos dos estrogênios incluem redução das concentrações sanguíneas de insulina e glicose, efeitos vasoativos locais mediados por receptores e efeitos independentes do receptor sobre o músculo liso vascular. Receptores de estrogênio foram identificados no coração e nas artérias coronarianas.

A administração oral de estrogênios naturais é vantajosa em certos casos de hipercolesterolemia, com a finalidade de maximizar os efeitos benéficos do metabolismo hepático sobre os lipídeos.

Após um ano de tratamento com estradiol + drospirenona (estradiol + drospirenona), as alterações médias nos níveis de HDL colesterol foram pequenas, com leve aumento de 1,1% para a associação com 1 mg de DRSP e leve diminuição de -1,6% e -3,4% para a associação com 2 mg e 3 mg de DRSP, respectivamente. Os níveis séricos de LDL colesterol diminuíram em média -11% (1 mg DRSP), -14% (2 mg DRSP) e -13% (3 mg DRSP) quando comparados à diminuição de -9% após um ano de tratamento com 1 mg de E2 isoladamente.

A associação com DRSP parece atenuar o aumento nos níveis de triglicérides promovido pelo tratamento com 1 mg de E2 isoladamente. Após 1 ano de tratamento com 1 mg de E2, os níveis de triglicérides das pacientes estavam, na média, aproximadamente 18% acima dos valores basais, quando comparados aos aumentos médios de 9% (1 mg de DRSP), 5% (2 mg DRSP) e 4% para as associações de 1 mg de E2 com DRSP.

O tratamento com estradiol + drospirenona por 2 anos promoveu aumento médio na densidade mineral óssea de aproximadamente 3 a 5%, enquanto, que após a administração de placebo observou-se diminuição média de aproximadamente 0,5%. Tanto nas pacientes osteopênicas quanto nas não-osteopênicas verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na densidade mineral do osso ilíaco entre o tratamento com a substância ativa e o tratamento com o placebo.
Também foi observado aumento na densidade mineral óssea da coluna lombar e no corpo todo nos grupos que receberam substância ativa.

Em mulheres que não apresentam osteoporose na pós-menopausa, o uso de TRH por períodos prolongados tem demonstrado diminuir o risco de ocorrência de fraturas periféricas.

A TRH também exerce efeito positivo sobre o colágeno e a espessura da pele e pode retardar o processo de enrugamento da pele.

Monoterapia com estrogênio exerce efeito estimulante dose-dependente sobre a mitose e a proliferação do endométrio, aumentando, assim, a frequência de hiperplasia endometrial e, consequentemente, o risco de carcinoma endometrial. Com a finalidade de evitar hiperplasia endometrial, é necessária a associação com um progestógeno.

Efeitos da drospirenona
A drospirenona exerce efeitos farmacodinâmicos muito semelhantes ao da progesterona natural.

Atividade progestogênica
A drospirenona é um progestógeno potente com efeito inibidor central sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. Em mulheres férteis, a DRSP exerce efeito contraceptivo; a ovulação é inibida quando a DRSP é administrada isoladamente. A dose mínima de DRSP para inibição da ovulação é de 2 mg/dia. A transformação completa de um endométrio estimulado por estrogênio ocorre após uma dose de 4 ou 6 mg/dia por 10 dias (= 40 a 60 mg por ciclo).

Estradiol + drospirenona é uma terapia de reposição hormonal combinada contínua administrada com a intenção de evitar o sangramento regular por privação associado à TRH cíclica ou sequencial. Durante os primeiros meses de tratamento, sangramento e gotejamento são bastante comuns, mas diminuem com a continuação da terapia. Com estradiol + drospirenona (2 mg de DRSP), a taxa de amenorreia aumenta rapidamente para 81%, 86% e 91% nos ciclos 6, 12 e 24, respectivamente.

A drospirenona contida em estradiol + drospirenona contrapõe-se efetivamente ao desenvolvimento de hiperplasia endometrial induzida por estrogênio. Após 12 meses de tratamento com estradiol + drospirenona (doses de 0,5, 1, 2 ou 3 mg de DRSP), foi observado endométrio atrófico / inativo em 71 – 77% das mulheres.

Atividade antimineralocorticoide
A drospirenona tem propriedades antagonistas competitivas à aldosterona. Efeitos hipotensores são mais pronunciados com altas doses de DRSP em mulheres hipertensas. Pacientes hipertensas que receberam estradiol + drospirenona por 8 semanas demonstraram redução significativa nos valores de pressão sistólica/diastólica (medição não-ambulatorial versus valor basal -12/-9 mmHg, versus placebo -3/-4 mmHg; 24h de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) versus valor basal -5/-3 mmHg, versus placebo -3/-2 mmHg). Os efeitos são aparentes dentro de 2 semanas com efeitos máximos observados dentro de 6 semanas a partir do início da terapia.

Tabela 1: Alteração média ajustada da pressão arterial sistólica/diastólica com relação aos valores basais, em mmHg

	estradiol + drospirenona 1 mg E2/ 2mg DRSP após 8 semanas		**estradiol + drospirenona 1 mg E2/ 3mg DRSP após 8 semanas**		**estradiol + drospirenona 1 mg E2/ 3mg DRSP após 12 semanas**	
	Medição não ambulatorial	MAPA	Medição não ambulatorial	MAPA	Medição não ambulatorial	MAPA
Variação em relação ao valor basal	-12 / -9	-5 / -3	-14 / -9	-6 / -4	-14 / -8	-8 / -4
Redução observada corrigida para o efeito placebo	-3 / -4	-3 / -2	-5 / -4	-5 / -3	-7 / -4	-7 / -3

MAPA = Monitorização ambulatorial de pressão arterial de 24h

Mulheres normotensas não apresentaram alterações relevantes na pressão arterial.
Em estudos clínicos com estradiol + drospirenona (estradiol + drospirenona), o peso corporal médio permaneceu inalterado (1 mg de DRSP) ou diminuiu durante o período de tratamento de 12 meses em 1,1 a 1,2 kg (3 ou 2 mg de DRSP diariamente). Comparativamente, foi observado aumento de 0,5 kg em pacientes que receberam E2 isoladamente.

Mulheres que receberam DRSP em associação com estradiol durante estudo clínico relataram menos edema periférico do que as que receberam E2 isolado.

Em mulheres com angina pectoris, a administração de estradiol + drospirenona (2 mg de drospirenona) durante 6 semanas, melhorou a adaptação ao estresse do fluxo coronário de reserva (alteração relativa de + 14% vs. -15% no grupo placebo).

Atividade anti-androgênica: assim como a progesterona natural, a DRSP apresenta propriedades anti-androgênicas.

Efeitos sobre o metabolismo de carboidratos: a drospirenona não apresenta atividade glicocorticoide ou antiglicocorticoide e nenhum efeito sobre a tolerância à glicose e resistência à insulina. A tolerância à glicose não é modificada pelo uso de estradiol + drospirenona (estradiol + drospirenona).

Outras propriedades
O estradiol + drospirenona exerce efeito positivo sobre o bem-estar e a qualidade de vida. Os efeitos benéficos avaliados pelo *Women's Health Questionnaire* foram significativamente superiores ao tratamento com E2 isoladamente (escore total). Este aumento foi devido, principalmente, à melhora em sintomas somáticos, ansiedade/medos e dificuldades cognitivas.

Estudos observacionais e o estudo randomizado do *Women's Health Initiative* (WHI) com estrogênios equinos conjugados (EEC) associados ao acetato de medroxiprogesterona (AMP) sugerem redução na morbidade do câncer de cólon em mulheres na pós- menopausa enquanto utilizam TRH. No estudo randomizado WHI com monoterapia de EEC não foi observada redução no risco. A extensão do WHI não demonstrou uma redução persistente na morbidade do câncer de colon em mulheres originalmente randomizadas para EEC mais AMP. Não se sabe se estes achados também se estendem a outros medicamentos para TRH.

Farmacocinética

- Drospirenona

Absorção: a DRSP é rapidamente e quase que totalmente absorvida quando administrada por via oral. As concentrações séricas máximas da drospirenona, conforme indicadas na tabela a seguir, são alcançadas em cerca de 1 hora após a ingestão de dose única ou múltipla de estradiol + drospirenona (estradiol + drospirenona). A farmacocinética da DRSP é proporcional à dose dentro do intervalo de dose de 0,25 a 4 mg. A biodisponibilidade está compreendida entre 76 e 85%. A ingestão de alimentos não exerce qualquer influência sobre a biodisponibilidade da DRSP quando comparado à ingestão da drospirenona em jejum.

Parâmetro farmacocinético	**estradiol + drospirenona 1 mg E2 /2 mg DRSP***
$C_{máx}$, dose única [ng/ml]	21,9
$C_{máx}$, estado de equilíbrio [ng/ml]	35,9
ASC (0 – 24 h), dose única [ng/ml]	161
ASC (0 – 24 h), estado de equilíbrio [ng/ml]	408

* Dados para estradiol + drospirenona foram calculados por interpolação entre as doses investigadas de 1 mg de DRSP + 1 mg de E2 e 4 mg de DRSP + 1 mg de E2.

$C_{máx}$: concentração máxima

ASC: área sobre a curva

Distribuição: após administração oral, os níveis séricos da DRSP diminuem em duas fases, com meia-vida terminal média de cerca de 35 a 39 horas. A drospirenona liga-se à albumina sérica, mas não à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) ou à globulina de ligação aos corticoides (CBG). Somente 3 a 5% das concentrações séricas totais do fármaco estão presentes na forma de esteroides livres. A média do volume aparente de distribuição da DRSP é de 3,7 a 4,2 l/kg.

Metabolismo: a drospirenona é amplamente metabolizada após administração oral. Os principais metabólitos no plasma são: a forma ácida da DRSP, formada pela abertura do anel de lactona e o 4,5-diidro-drospirenona-3-sulfato, formado pela redução e sulfatação subsequente. A drospirenona também está sujeita a metabolismo oxidativo catalisado pelo CYP3A4.

Eliminação: a depuração total da DRSP do soro é de 1,2 a 1,5 ml/min/kg. A drospirenona é eliminada na forma inalterada apenas em quantidades mínimas. Seus metabólitos são excretados nas fezes e urina a uma razão de excreção de aproximadamente 1,2 a 1,4. A meia-vida de excreção dos metabólitos na urina e nas fezes é de cerca de 40 horas.

Condições no estado de equilíbrio: após administração repetida diária de estradiol + drospirenona, a concentração sérica máxima da DRSP no estado de equilíbrio é alcançada conforme indicado na tabela anterior. As condições no estado de equilíbrio são alcançadas após cerca de 10 dias de tratamento diário com estradiol + drospirenona. Os níveis séricos de DRSP acumulam-se por um fator de cerca de 2 a 3, como consequência da proporção entre a meia-vida terminal e o intervalo de administração do medicamento.

- Estradiol

Absorção: o E2 é rápida e completamente absorvido quando administrado por via oral. Durante a absorção e a primeira passagem pelo fígado, o E2 sofre extensa metabolização reduzindo, desta forma, a biodisponibilidade absoluta após administração oral a cerca de 5% da dose. Concentrações máximas de cerca de 16 ou 22 pg/ml foram geralmente obtidas em 2 a 8 horas após administração oral única de estradiol + drospirenona contendo 0,5 ou 1 mg de E2, respectivamente. A ingestão de alimentos não exerce qualquer influência sobre a biodisponibilidade do E2 quando comparado à ingestão do fármaco em jejum

Distribuição: após administração oral de estradiol + drospirenona, em intervalos de 24 horas, observou-se apenas alteração gradual dos níveis séricos de E2. Devido ao grande número de sulfatos e glicuronídios de estrogênio em circulação e à recirculação êntero- hepática, a meia-vida terminal do E2 representa um parâmetro composto que é dependente de todos estes processos e encontra-se no intervalo de cerca de 13 a 20 horas, após administração oral.
O estradiol liga-se de forma inespecífica à albumina sérica e de forma específica à SHBG. Apenas cerca de 1 a 2% do E2 circulante está presente na forma de esteroide livre, 40 a 45% estão ligados à SHBG. O E2 administrado por via oral induz a formação de SHBG que influencia a distribuição com referência às proteínas séricas, promovendo aumento da fração ligada à SHBG e diminuição da fração ligada à albumina e da fração não-ligada, indicando não-linearidade da farmacocinética do E2 após a ingestão de Estradiol + drospirenona. O volume aparente de distribuição de E2 após administração de dose única por via intravenosa é de cerca de 1 l/kg.

Metabolismo: o estradiol é rapidamente metabolizado e além de estrona e sulfato de estrona, um grande número de outros metabólitos e conjugados são formados.

Estrona e estriol são conhecidos como metabólitos farmacologicamente ativos do E2; apenas a estrona ocorre em concentrações relevantes no plasma. A estrona alcança níveis séricos aproximadamente 6 vezes mais elevados do que os do E2. Os níveis séricos dos conjugados de estrona são aproximadamente 26 vezes mais altos do que as concentrações correspondentes de estrona livre.

Eliminação: observa-se que a depuração metabólica é de cerca de 30 ml/min/kg. Os metabólitos do E2 são excretados na urina e na bile, com meia-vida de aproximadamente 1 dia.

Condições no estado de equilíbrio: após administração oral diária de estradiol + drospirenona, as concentrações de E2 atingem o estado de equilíbrio após cerca de 5 dias. Os níveis de E2 séricos acumulam-se em aproximadamente 2 vezes. Com um intervalo de dose de 24 horas, os níveis séricos médios no estado de equilíbrio do E2 variam dentro do intervalo de 12 a 29 ou de 20 a 43 pg/ml após administração de estradiol + drospirenona contendo 0,5 ou 1 mg de E2, respectivamente.

Populações especiais

- **Insuficiência hepática**

A farmacocinética de uma dose oral única de 3 mg de DRSP associada a 1 mg de E2 foi avaliada em 10 pacientes com insuficiência hepática moderada (Child Pugh B) e 10 voluntárias saudáveis comparáveis em termos de idade, peso e histórico de tabagismo. Os perfis concentração de DRSP sérica média versus tempo foram comparáveis em ambos os grupos de mulheres durante as fases de absorção/distribuição com valores de $C_{máx}$ e $t_{máx}$ similares, sugerindo que a taxa de absorção não foi afetada pela insuficiência hepática. A meia-vida terminal média foi prolongada em torno de 1,8 vezes e a exposição sistêmica aumentou cerca de 2 vezes, correspondendo a uma diminuição de aproximadamente 50% na depuração oral aparente (CL/f) em voluntárias com insuficiência hepática moderada quando comparadas àquelas com função hepática normal. O declínio observado na depuração da DRSP em voluntárias com insuficiência hepática moderada comparado ao de voluntárias com função hepática normal não apresentou qualquer diferença aparente em relação às concentrações séricas de potássio entre os dois grupos de voluntárias.
Mesmo na presença de diabetes e tratamento concomitante com espironolactona (dois fatores que podem predispor a paciente à hipercalemia), não foi observado aumento nas concentrações séricas de potássio acima do limite superior do intervalo de normalidade. Portanto, pode-se concluir que a DRSP é bem tolerada em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child Pugh B).

- **Insuficiência renal**

O efeito da insuficiência renal sobre a farmacocinética da DRSP (3 mg diariamente por 14 dias) foi investigado em mulheres com função renal normal e com insuficiência renal leve e moderada. No estado de equilíbrio do tratamento com DRSP, os níveis séricos de DRSP no grupo com insuficiência renal leve (depuração de creatinina de 50 a 80 ml/min) foram comparáveis aos do grupo com função renal normal (depuração de creatinina maior do que 80 ml/min). Os níveis séricos de DRSP foram em média 37% mais elevados no grupo com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina de 30 a 50 ml/min) quando comparados com o grupo que apresenta função renal normal. A análise de regressão linear da área sob a curva (AUC) dos valores de DRSP (0 a 24 h) em relação à depuração de creatinina revelou aumento de 3,5%, com uma redução da depuração de creatinina de 10 ml/min. Não se espera que este leve aumento tenha relevância clínica.

- **Grupos étnicos**

O impacto de fatores étnicos sobre a farmacocinética da DRSP (1 – 6 mg) e etinilestradiol (0,02mg) foi estudado após administração oral de doses única e repetida diariamente em mulheres sadias, jovens, caucasianas e japonesas. Os resultados mostraram que as diferenças étnicas entre as mulheres caucasianas e japonesas não tiveram influência clinicamente relevante sobre a farmacocinética da DRSP e etinilestradiol.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para reprodução não indicaram riscos relevantes para seres humanos.
No entanto, deve-se considerar que esteroides sexuais podem promover o crescimento de certos tecidos e tumores dependentes de hormônios.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A terapia de reposição hormonal (TRH) não deve ser iniciada na presença de qualquer condição listada a seguir:
- Sangramento vaginal anormal não-diagnosticado;
- Diagnóstico ou suspeita de câncer de mama;
- Diagnóstico ou suspeita de condições pré-malignas ou malignas dependentes de esteroides sexuais;
- Presença ou histórico de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- Doença hepática grave;
- Presença ou histórico de doença renal grave enquanto os valores da função renal não retornarem ao normal;
- Tromboembolismo arterial agudo (por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral);
- Trombose venosa profunda ativa, distúrbios tromboembólicos ou antecedentes destas condições;
- Alto risco de trombose venosa ou arterial;
- Hipertrigliceridemia grave;
- Gravidez ou lactação (vide item “gravidez e lactação”);
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos componentes do medicamento.

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso da TRH, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O estradiol + drospirenona não pode ser usado como contraceptivo.
Antes de iniciar a terapia, todas as condições/fatores de risco mencionados a seguir devem ser considerados ao determinar o risco/benefício do tratamento para cada paciente.
Durante o uso da TRH, a terapia deve ser descontinuada imediatamente caso ocorra qualquer uma das condições citadas no item “Contraindicações”, assim como nas seguintes situações:

- Enxaqueca ou cefaleias frequentes com intensidade fora do habitual que ocorram pela primeira vez ou se houver quaisquer outros sintomas que sejam possíveis sinais prodrômicos de acidente cerebrovascular;
- Recorrência de icterícia ou prurido colestáticos que tenham surgido pela primeira vez durante gravidez ou uso prévio de esteroides sexuais;
- Sintomas ou suspeita de um evento trombótico.

No caso de ocorrência ou agravamento das condições ou fatores de riscos descritos a seguir, a análise individual do risco/benefício deve ser realizada novamente, levando- se em consideração a possível necessidade de descontinuação da terapia.

O potencial para risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que apresentem uma combinação de fatores de risco ou um determinado fator de risco de maior gravidade. Esse fator de risco pode ser maior que o simples risco cumulativo dos fatores de risco. A TRH não deve ser prescrita quando a avaliação risco/benefício for desfavorável.

Tromboembolismo venoso
Estudos epidemiológicos e estudos controlados randomizados sugerem um aumento do risco relativo (RR) de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Portanto, a relação risco- benefício deve ser cuidadosamente avaliada, em conjunto com a paciente, quando se prescrever TRH para mulheres que apresentem fator de risco para TEV.
Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem histórico pessoal ou familiar (a ocorrência de TEV em um familiar em primeiro grau, em idade relativamente precoce, pode indicar predisposição genética) e obesidade grave. O risco de TEV também aumenta com a idade. Não há consenso sobre a possível influência de veias varicosas no desenvolvimento de TEV.

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

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

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

Demência
Existe evidência limitada, observada a partir de estudos clínicos realizados com produtos contendo estrogênios equinos conjugados (EEC), de que a terapia hormonal pode aumentar o risco de provável demência, se iniciada em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos. O risco pode diminuir se o tratamento for iniciado próximo da menopausa, como observado em outros estudos. Não se sabe se esses achados também se estendem a outros medicamentos para TRH.

Tumores
- Câncer de mama
Estudos clínicos e observacionais relataram aumento do risco de câncer de mama em mulheres que usaram TRH por vários anos. Esses achados podem ser devido ao diagnóstico precoce, dos efeitos que promovem o crescimento de tumores preexistentes ou da combinação de ambos.

Estimativas para o risco relativo global de diagnóstico de câncer de mama fornecidas em mais de 50 estudos epidemiológicos variaram entre 1 e 2, na maioria dos estudos.
O risco relativo aumenta com a duração do tratamento e pode ser menor ou possivelmente neutro com medicamentos contendo somente estrogênios.

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

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

O excesso de risco diminui dentro de poucos anos após a descontinuação do uso da TRH. A TRH aumenta a densidade das imagens mamográficas, o que pode afetar adversamente a detecção radiológica do câncer de mama em alguns casos.

- Câncer de ovário
A prevalência do câncer de ovário é menor do que a prevalência de câncer de mama. Uma metanálise de 52 estudos epidemiológicos relatou que o risco global de ser diagnosticado câncer de ovário é ligeiramente aumentado para as usuárias de TRH em comparação com mulheres que nunca usaram TRH (estudos prospectivos: RR 1,20, IC de 95%: 1,15-1,26; todos os estudos combinados: RR 1,14, IC de 95%: 1,10- 1,19). Em usuárias atuais de TRH o risco de câncer de ovário aumentou ainda mais (RR 1,43, IC de 95%: 1,31-1,56).

Essas associações não foram demonstradas em todos os estudos, incluindo ensaios clínicos controlados randomizados, como por exemplo, *Women's Health Initiative* (WHI).

Além disso, não foi consistentemente demonstrado um efeito da duração da exposição, mas o risco pode ser mais relevante, com o uso prolongado (vários anos).

- Câncer do endométrio
A exposição prolongada a estrogênios administrados isoladamente aumenta o risco de desenvolvimento de hiperplasia ou carcinoma do endométrio. Estudos sugerem que a adição apropriada de progestógeno à terapia elimina este aumento no risco. A adição de DRSP opõe-se ao desenvolvimento de hiperplasia endometrial promovida por estrogênios.

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

- Outras condições
Não foi estabelecida uma associação geral entre o uso da TRH e o desenvolvimento de hipertensão clínica. Foram relatados pequenos aumentos na pressão arterial em usuárias de TRH; os aumentos clinicamente relevantes são raros. Entretanto, se em determinada paciente se desenvolver hipertensão mantida, clinicamente significativa, deve-se considerar a descontinuação da TRH.
O estradiol + drospirenona apresenta potencial para diminuir a pressão arterial em mulheres hipertensas. Não são esperadas alterações relevantes na pressão arterial em mulheres normotensas.

A capacidade de excreção de potássio pode estar limitada em pacientes com insuficiência renal. Em um estudo clínico, a ingestão de drospirenona (DRSP) não apresentou efeito sobre a concentração sérica de potássio em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Pode existir risco teórico de hipercalemia apenas em pacientes cujo nível de potássio sérico antes do início do uso de TRH esteja no limite superior da normalidade e que, adicionalmente, estejam utilizando medicamentos poupadores de potássio.

Distúrbios moderados da função hepática, incluindo hiperbilirrubinemias, tais como as síndromes de Dubin-Johnson ou de rotor, necessitam de supervisão rigorosa e monitoramento periódico da função hepática. Em caso de alteração dos marcadores da função hepática, deve-se descontinuar a TRH.

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

Embora a TRH possa ter efeito na resistência periférica à insulina e na tolerância à glicose, geralmente não há necessidade de alterar o regime terapêutico para pacientes com diabetes em uso de TRH. Entretanto, estas pacientes devem ser cuidadosamente monitoradas durante a terapia.

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

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

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

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

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

Foi relatado que a TRH pode propiciar o desenvolvimento ou agravar as afecções listadas a seguir. Embora não exista evidência conclusiva da associação com a TRH, as mulheres que apresentarem alguma das condições abaixo e que estiverem em terapia de reposição hormonal devem ser cuidadosamente monitoradas.
- Epilepsia;
- Doença benigna da mama;
- Asma;
- Enxaqueca;
- Porfiria;
- Otosclerose;
- Lúpus eritematoso sistêmico;
- Coreia menor.

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogênios exógenos pode induzir ou intensificar sintomas de angioedema.

Gravidez e lactação
O estradiol + drospirenona não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação (vide item “Contraindicações”).

Gravidez: caso a paciente engravide durante o uso de estradiol + drospirenona, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente. Não existem dados clínicos sobre exposição ao estradiol + drospirenona durante a gestação. Estudos com animais demonstraram reações adversas durante a gestação e a lactação (vide item “Dados de segurança pré-clínicos”). O risco potencial para humanos é desconhecido.

Os resultados de estudos epidemiológicos até o momento não indicaram efeito teratogênico decorrente da ingestão inadvertida de associações de estrogênio/progestógeno durante a gestação.

Lactação: pequenas quantidades de DRSP são excretadas com o leite materno.

Categoria X - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas
Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Nenhum efeito foi observado nos pacientes que fazem o uso de estradiol + drospirenona em relação a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Atenção: Contém lactose monoidratada (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nota: as informações de medicamentos usados concomitantemente devem ser consultadas para que sejam identificadas potenciais interações.

Efeitos de outros medicamentos sobre estradiol + drospirenona
Podem ocorrer interações com medicamentos que induzem as enzimas microssomais as quais podem resultar em aumento da depuração de hormônios sexuais e que podem levar a alterações no perfil do sangramento uterino e/ou redução do efeito terapêutico.

A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias de tratamento, e atinge graus máximos, geralmente, em poucas semanas. A indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas, após a descontinuação da medicação.

Substâncias que aumentam a depuração dos hormônios sexuais (diminuição da eficácia por indução enzimática), por exemplo: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, e possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos que contenham erva-de-são-joão.

Substâncias com efeitos variáveis na depuração de hormônios sexuais
Quando coadministrados com hormônios sexuais, muitos inibidores de protease e inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa do HIV/HCV podem aumentar ou reduzir a concentração plasmática do estrogênio ou do progestógeno ou de ambos. Estas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos.

Substâncias que diminuem a depuração de hormônios sexuais (inibidores enzimáticos)
Inibidores fortes e moderados do CYP3A4, tais como antifúngicos azólicos (por exemplo, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol,), macrolídeos (por exemplo, claritromicina, eritromicina), verapamil, diltiazem e suco de toranja (grapefruit) podem aumentar as concentrações plasmáticas do progestógeno ou do estrogênio ou de ambos.
Em um estudo de dose múltipla com uma associação de drospirenona (3 mg/dia) / estradiol (1,5 mg/dia), a coadministração do cetoconazol, forte inibidor do CYP3A4, por 10 dias aumentou a ASC (0-24 h) da drospirenona em 2,30 vezes (IC 90%: 2,08; 2,54). Nenhuma alteração foi observada para estradiol, embora o ASC (0-24 h) da estrona, seu metabólito menos potente, tenha aumentado 1,39 vezes (IC 90%: 1,27; 1,52).

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

Efeitos de estradiol + drospirenona sobre outros medicamentos
In vitro, a drospirenona é capaz de inibir fraca a moderadamente as enzimas do citocromo P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.
Com base em estudos de interação in vivo, em voluntárias utilizando omeprazol, sinvastatina, ou midazolam como substratos marcadores, é improvável a interação clinicamente relevante da drospirenona na dose de 3 mg com o metabolismo de outros fármacos mediado pelo citocromo P450.

Interação farmacodinâmica com anti-hipertensivos e anti-inflamatórios não- esteroidais (AINEs)
Mulheres hipertensas que fazem uso de estradiol + drospirenona e medicação anti-hipertensiva, como por exemplo, inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II e hidroclorotiazida, podem apresentar diminuição adicional na pressão arterial.

É improvável o aumento no potássio sérico com o uso conjunto de estradiol + drospirenona e anti-inflamatórios não-esteroidais ou medicamentos anti-hipertensivos. O uso concomitante desses três tipos de medicação pode causar um pequeno aumento no potássio sérico, mais pronunciado em mulheres diabéticas.

Outras formas de interação
- **Exames laboratoriais**: o uso de esteroides sexuais pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tiroidiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação aos hormônios sexuais, frações lipídicas/lipoproteicas; e parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado normal. A tolerância à glicose não foi afetada pelo uso de estradiol + drospirenona.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 ºC).
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: comprimidos revestidos, circulares, biconvexos, rosados e homogêneos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O estradiol + drospirenona deve ser administrado por via oral.

Início do tratamento
No caso de a paciente não ter utilizado estrogênio no mês anterior ou se estiver mudando de um medicamento contendo associação de uso contínuo, pode iniciar o tratamento com estradiol + drospirenona em qualquer dia.

Mulheres que estão mudando de uma TRH contínua sequencial ou cíclica devem completar o ciclo atual de terapia antes de iniciar a terapia com estradiol + drospirenona.

Dose
A paciente deve ingerir um comprimido ao dia.

Administração
Cada cartela contém 28 dias de tratamento. O tratamento é contínuo, isto é, cada cartela é iniciada no dia seguinte à ingestão do último comprimido da cartela anterior, sem intervalo de pausa.

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros com pequena quantidade de líquido, independentemente da ingestão de alimentos.

Os comprimidos devem ser ingeridos, de preferência, mantendo-se aproximadamente o mesmo horário de cada dia.

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

Informações adicionais para populações especiais
- **Pacientes pediátricos:** estradiol + drospirenona não é indicado para o uso em crianças e adolescentes.
- **Pacientes idosas:** não existem dados que sugiram a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosas.
- **Pacientes com insuficiência hepática:** em mulheres com insuficiência hepática leve ou moderada, a DRSP é bem tolerada (vide item "Farmacocinética"). O estradiol + drospirenona é contraindicado em mulheres com presença ou histórico de tumores hepáticos e com doenças hepáticas graves (vide item "Contraindicações"). Para mulheres com insuficiência hepática, é necessária supervisão cuidadosa e em caso de deterioração dos marcadores da função hepática, o uso de TRH deve ser interrompido (veja item "Advertências e precauções").
- **Pacientes com insuficiência renal:** em mulheres com insuficiência renal leve ou moderada, foi observado um pequeno aumento na exposição da DRSP, no entanto não é esperado ser de relevância clínica (vide item "Farmacocinética"). O estradiol + drospirenona é contraindicado em mulheres com doença renal grave (vide item "Contraindicações").

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas graves que estão associadas à utilização de terapia de reposição hormonal estão também descritas no item "Advertências e Precauções".

As reações adversas mais frequentemente relatadas com uso de estradiol + drospirenona são mastalgia, sangramento do trato genital feminino e dores abdominais e gastrintestinais. Estas reações ocorrem em 6% ou mais das usuárias.

Sangramentos irregulares geralmente diminuem com a continuação do tratamento (vide item "Farmacodinâmica - Efeitos da drospirenona"). A frequência de sangramentos diminui com a duração do tratamento.

As reações adversas graves incluem eventos tromboembólicos arteriais e venosos e câncer de mama.

Lista tabulada das reações adversas
As frequências das reações adversas relatadas nos estudos clínicos com estradiol + drospirenona estão resumidas na tabela a seguir.

Estas reações adversas foram registradas em 13 estudos clínicos fases II e III com estradiol + drospirenona (1 mg E2/ 2 mg DRSP) e com outras combinações contendo 1 mg E2/ 0,5 mg DRSP; 1 mg E2/ 1 mg DRSP; 1 mg E2/ 3 mg DRSP (N = 2.842=100%).

As reações adversas estão representadas em ordem decrescente de gravidade, separadas por grupo de frequência. As frequências foram definidas como: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100) e rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Tabela 2: Estradiol + drospirenona (1 mg E2/ 2 mg DRSP) e outras combinações contendo 1 mg E2/0,5 mg DRSP; 1 mg E2/1 mg DRSP e 1 mg E2/ 3 mg DRSP

Classificação por sistema corpóreo	Muito comuns	Comuns	Incomuns
Distúrbios psiquiátricos		Labilidade emocional	
Distúrbios no sistema nervoso		Enxaqueca	
Distúrbios vasculares			Eventos tromboembólicos arteriais e venosos*
Distúrbios gastrintestinais		Dores abdominais e gastrintestinais	

Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	Mastalgia***, sangramento do trato genital feminino	Pólipo cervical	Câncer de mama**

Foi utilizado o termo MedDRA (versão 13.0) para descrever as reações adversas dos estudos clínicos. Os diferentes termos MedDRA que representam os mesmos fenômenos clínicos foram agrupados como uma única reação adversa para evitar diluir ou ocultar o verdadeiro efeito.
* Evidência relacionada ao grau de parentesco e a frequência estimada foram derivadas de estudos epidemiológicos com estradiol + drospirenona (EURAS HRT).
"Eventos tromboembólicos arteriais e venosos" resumem as seguintes entidades médicas: oclusão venosa profunda periférica; trombose e embolia/ oclusão vascular pulmonar; trombose, embolia e infarto/ infarto do miocárdio/ infarto cerebral e acidente vascular cerebral não caracterizado como hemorrágico.
** Evidência relacionada ao grau de parentesco foi derivada dos dados da experiência pós-comercialização, e a frequência estimada foi derivada de estudos clínicos com estradiol + drospirenona.
*** Incluindo desconforto nas mamas.
Para informações adicionais sobre eventos tromboembólicos arteriais e venosos, câncer de mama e enxaqueca vide item "Advertências e Precauções".

Descrição das reações adversas selecionadas
As reações adversas com frequência muito baixa ou aparecimento tardio de sintomas considerados relacionados ao grupo de medicamentos combinados de uso contínuo para terapia de reposição hormonal estão listadas a seguir (vide item "Advertências e precauções"):

Tumores
- Tumores hepáticos (benigno e maligno);
- Condições malignas e pré-malignas influenciadas por esteroides sexuais (se uma determinada condição é conhecida, constitui-se uma contraindicação para o uso de estradiol + drospirenona).
- Em estudos epidemiológicos, TRH apenas com estrogênio ou com a combinação de estrogênio-progestógeno foram associados com risco levemente aumentado de câncer de ovário. O risco pode ser mais relevante com o uso prolongado do medicamento (durante vários anos) (vide item "Advertências e precauções").

Outras condições
- Doença da vesícula biliar (sabe-se que os estrogênios aumentam a litogenicidade da bile);
- Demência (existe evidência limitada, a partir de estudos clínicos com produtos contendo estrogênios equinos conjugados (EEC), de que a terapia hormonal pode aumentar o risco de provável demência se iniciada em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos. O risco pode diminuir se o tratamento for iniciado próximo da menopausa, como observado em outros estudos. Não se sabe se estes achados também se estendem a outros medicamentos para TRH);
- Câncer endometrial (estudos sugerem que a adição apropriada de progestógeno na terapia elimina o aumento no risco resultante da terapia utilizando apenas estrogênios);
- Hipertensão (estradiol + drospirenona tem potencial para diminuir a pressão arterial em mulheres hipertensas);
- Distúrbios da função hepática;
- Hipertrigliceridemia (risco aumentado de pancreatite em usuárias de TRH);
- Alterações na tolerância à glicose ou efeito na resistência periférica à insulina;
- Aumento do tamanho de leiomiomas uterinos;
- Reativação de endometriose;
- Prolactinoma (risco de agravamento de hiperprolactinemia ou indução de crescimento do tumor);
- Cloasma;
- Icterícia e/ou prurido relacionado à colestase;
- Ocorrência ou agravamento de condições para as quais a associação com TRH não é conclusiva: epilepsia, doença benigna da mama, asma, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, otosclerose, coreia menor;
- Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogênios exógenos pode induzir ou intensificar os sintomas de angioedema;
- Hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea e urticária).

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

10. SUPERDOSE

Estudos de toxicidade aguda não indicaram risco de efeitos adversos agudos em caso de ingestão acidental de um múltiplo da dose terapêutica diária. Em estudos clínicos, até 100 mg de DRSP e preparações contendo estrogênio/progestógeno com 4 mg de E2 foram bem tolerados. A superdose pode causar náusea e vômito. Sangramento por privação pode ocorrer em algumas mulheres. Não existe qualquer antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático.

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0153

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima 201 - 1° ao 4° andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Produzido por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Rua VP-02, Quadra 05, Módulo 07
Anápolis – GO

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações da bula		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens da bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
18/05/2026	-	10459 – GENÉRICO -Inclusão inicial de texto de bula – publicação no bulário – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Comprimidos Revestidos (1 mg + 2 mg)