

## MODELO DE TEXTO DE BULA

**Avaden<sup>®</sup>**  
**estradiol**  
**gestodeno**

**Informação importante! Leia com atenção!**

### **Forma farmacêutica:**

Comprimido revestido

### **Apresentação:**

Cartucho com (1, 2, 3) envelope(s) contendo blíster(es) de 28 comprimidos revestidos

### **Uso Adulto**

### **Composição:**

#### **Avaden<sup>®</sup> 1 mg**

Cada comprimido revestido bege contém 1 mg de estradiol.

Excipientes: lactose, amido, amido pré-gelatinizado, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, pigmento de óxido de ferro amarelo, pigmento de óxido de ferro vermelho e talco

Cada comprimido revestido azul contém 1 mg de estradiol e 0,025 mg de gestodeno.

Excipientes: lactose, amido, amido pré-gelatinizado, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, índigo carmim e talco

### **Avaden® 2 mg**

Cada comprimido revestido amarelo contém 2 mg de estradiol.

Excipientes: lactose, amido, amido pré-gelatinizado, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, pigmento de óxido de ferro amarelo e talco

Cada comprimido revestido marrom-avermelhado contém 2 mg de estradiol e 0,05 mg de gestodeno.

Excipientes: lactose, amido, amido pré-gelatinizado, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, pigmento de óxido de ferro vermelho e talco

### **Informações à paciente:**

**Antes de iniciar o uso de um medicamento, é importante ler as informações contidas na bula, verificar o prazo de validade, bem como o conteúdo e a integridade da embalagem. Mantenha a bula do produto sempre em mãos para qualquer consulta que se faça necessária.**

**Leia com atenção as informações presentes na bula antes de usar o produto, pois ela contém informações sobre os benefícios e os riscos associados ao uso de terapia hormonal. Você também encontrará informações sobre o uso adequado do medicamento e sobre a necessidade de consultar o seu médico regularmente. Converse com o seu médico para obter maiores esclarecimentos sobre a ação do produto e sua utilização.**

### **Ação esperada do medicamento:**

Avaden<sup>®</sup> é um medicamento destinado à reposição hormonal (TRH), para alívio dos sinais e sintomas associados à menopausa e prevenção da osteoporose na pós-menopausa.

Converse com seu médico para obter maiores esclarecimentos sobre a ação do produto e sua utilização.

**Cuidados de armazenamento:**

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

**Prazo de validade:**

Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade indicado na embalagem externa.

**Nunca use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Gravidez e lactação:**

*“Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.”*

*“Informar ao médico se está amamentando.”*

O produto é contra-indicado para mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

**Cuidados de administração e modo de usar:**

Siga rigorosamente o procedimento indicado, pois o não-cumprimento pode ocasionar falhas na obtenção dos resultados.

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

Se você ainda estiver menstruando, deve começar o tratamento com Avaden® no primeiro dia da menstruação. Pacientes que não tenham menstruação ou apresentam períodos pouco frequentes ou que estão na pós-menopausa podem iniciar o tratamento com Avaden® a qualquer momento, desde que a existência de gravidez tenha sido excluída (ver o item “.”).

**- Avaden® 1 mg**

Tome **um comprimido revestido bege diariamente nos primeiros 16 dias**, seguido pela ingestão diária de **um comprimido revestido azul durante os 12 dias seguintes**.

**- Avaden® 2 mg**

Tome **um comprimido revestido amarelo diariamente nos primeiros 16 dias**, seguido pela ingestão diária de **um comprimido marrom-avermelhado durante os 12 dias seguintes**.

Comece pelo comprimido que está marcado como “1º dia” e está abaixo da palavra "Início", continue ingerindo um comprimido diariamente, seguindo a direção das setas até a ingestão do último comprimido (28º dia).

No verso da cartela há um quadro com os dias da semana (como na figura abaixo). Fure o dia da semana (●) correspondente ao dia em que foi tomado o primeiro comprimido. Este também será o dia da semana para o início das demais cartelas. Este procedimento auxiliará a verificar se os comprimidos estão sendo tomados na seqüência e dias corretos da semana.

**Quadro com indicadores (furar a cartela)**

**Tomei o 1º comprimido:**

<b>Dom.</b>	<b>Seg.</b>	<b>Ter.</b>	<b>Qua.</b>	<b>Qui.</b>	<b>Sex.</b>	<b>Sab.</b>
●	●	●	●	●	●	●

Cada cartela contém tratamento para 28 dias. O tratamento é contínuo, isto é, deve-se ingerir um comprimido diariamente, seguindo a direção indicada pelas setas, sem intervalo entre o término de uma cartela e início da outra.

Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos com um pouco de líquido, sem mastigar. É indiferente o horário do dia em que o comprimido seja tomado. Mas, uma vez escolhido, deve-se mantê-lo constante.

Geralmente ocorre sangramento durante os últimos dias de uma cartela e a primeira semana da cartela seguinte.

➤ **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. Caso haja esquecimento de vários comprimidos, pode ocorrer sangramento irregular.

**Interrupção do tratamento:**

*“Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.”*

**Reações adversas:**

*“Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.”*

*As reações adversas mais graves associadas à TRH estão listadas na sessão “Precauções”.*

*Outros sintomas, que podem ou não serem causadas pela TRH, e que em alguns casos são provavelmente sintomas do climatério, foram reportadas em usuárias submetidas a diferentes produtos para TRH*

<i>Classificação por sistema corpóreo (MedDRA v.8.0)</i>	<i>Freqüente (≥ 1/100 e &lt; 1/10)</i>	<i>Pouco freqüente (≥ 1/1.000 e &lt; 1/100)</i>	<i>Raro (≥ 1/10.000 e &lt; 1/1.000)</i>
<i>Distúrbios no sistema imunológico</i>		<i>Reação alérgica</i>	
<i>Distúrbios metabólicos e nutricionais</i>	<i>Aumento de peso corporal ou diminuição de peso corporal</i>		
<i>Distúrbios psiquiátricos</i>		<i>Estados depressivos</i>	<i>Ansiedade, aumento da libido ou diminuição da libido</i>
<i>Distúrbios no sistema nervoso</i>	<i>Dor de cabeça</i>	<i>Vertigem</i>	<i>Enxaqueca</i>
<i>Distúrbios nos olhos</i>		<i>Distúrbios visuais</i>	<i>Intolerância a lentes de contato</i>
<i>Distúrbios cardíacos</i>		<i>Palpitação</i>	
<i>Distúrbios gastrintestinais</i>	<i>Dor abdominal, náusea</i>	<i>Dispepsia</i>	<i>Distensão abdominal, vômito</i>
<i>Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos</i>	<i>Erupção cutânea, prurido</i>	<i>Eritema nodoso, urticária</i>	<i>Hirsutismo, acne</i>

<i>Distúrbios no sistema músculo-esquelético e nos tecidos conectivos</i>			<i>Cãibras musculares</i>
<i>Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas</i>	<i>Sangramento uterino/vaginal incluindo gotejamento (sangramentos irregulares normalmente desaparecem com a continuação do tratamento)</i>	<i>Dor nas mamas, hipersensibilidade dolorosa nas mamas</i>	<i>Dismenorréia, secreção vaginal, síndrome semelhante à pré-menstrual, hipertrofia mamária</i>
<i>Distúrbios gerais e condições no local de administração</i>		<i>Edema</i>	<i>Fadiga</i>

*Foi utilizado o termo MedDRA (versão 8.0) mais apropriado para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.*

*Em mulheres com episódios de inchaço em partes do corpo como nas mãos, pés, face, vias aéreas que são causados por um defeito no gene que controla uma proteína sanguínea chamada C1-inibidor (angioedema hereditário), o hormônio estradiol do Avaden<sup>®</sup> pode induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário (Veja o item “Precauções”).*

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

**Ingestão concomitante com outras substâncias:**

*“Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.”*

*Não utilize contraceptivos hormonais. Consulte seu médico quanto a métodos contraceptivos, se necessário.*

*Alguns medicamentos podem interferir com a terapia de reposição hormonal. Incluem-se aqueles usados para o tratamento da epilepsia (por exemplo, hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina), tuberculose (por exemplo, rifampicina), alguns antibióticos para outros tipos de infecção (por exemplo, penicilinas e tetraciclinas) e analgésico (por exemplo, paracetamol). É possível que ocorra interação também com oxcarbamazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina.*

*Em pacientes diabéticas, pode ser necessário alterar a dose da medicação antidiabética.*

*A ingestão excessiva de bebidas alcoólicas durante a terapia de reposição hormonal pode interferir com o tratamento.*

*O uso de terapia de reposição hormonal (TRH) pode afetar os resultados de certos exames laboratoriais. Informe ao seu médico, ou a equipe do laboratório que você está utilizando TRH.*

**Contra-indicações:**

*Avaden<sup>®</sup> é contra-indicado em caso de gravidez ou amamentação; sangramento vaginal irregular de causa desconhecida; presença ou suspeita de câncer de mama; presença ou suspeita de câncer que pode se desenvolver sob a influência de hormônios sexuais; presença ou história de tumor de fígado (benigno ou maligno); doença grave de fígado; história recente de ataque*

*cardíaco e/ou derrame; história atual ou anterior de trombose (formação de coágulo sangüíneo) nos vasos sangüíneos das pernas (trombose venosa profunda) ou dos pulmões (embolia pulmonar); níveis sangüíneos muito elevados de um tipo especial de gordura (triglicérides) no sangue; hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de Avaden®.*

*Se qualquer uma dessas condições surgir pela primeira vez durante tratamento com Avaden® descontinue o uso imediatamente e consulte seu médico.*

### **Precauções:**

*Antes de iniciar ou reiniciar o tratamento, devem ser realizados exames clínico geral e ginecológico detalhados (incluindo mamas e citologia cervical), além de uma avaliação da história clínica da paciente.*

*Em caso de suspeita ou presença de doença no fígado, a função hepática deve ser monitorada regularmente.*

*Em caso de suspeita de adenoma no lóbulo anterior da glândula pituitária, deve-se descartá-la antes de iniciar o tratamento.*

*Durante o tratamento, consulte o médico em intervalos regulares para submeter-se a exames de controle.*

*Avaden® não é um contraceptivo oral. Se necessário, devem ser utilizadas medidas adequadas não-hormonais para evitar a possibilidade de gravidez, com exceção dos métodos de ritmo (tabelinha) e da temperatura.*

*Dois grandes estudos clínicos realizados com estrogênios eqüinos conjugados (EEC) combinados com acetato de medroxiprogesterona (AMP), hormônios utilizados na terapia de reposição hormonal (TRH), sugerem que o risco de ocorrência de ataque cardíaco (infarto do miocárdio) pode aumentar um pouco*

*no primeiro ano de uso destas substâncias. Este risco não foi observado em um grande estudo clínico realizado somente com estrogênios eqüinos conjugados (EEC). Em dois grandes estudos clínicos realizados com estes hormônios, o risco de ocorrer derrame aumentou em 30 a 40%.*

*Embora este estudo não tenha sido feito com Avaden<sup>®</sup>, não se deve usar este medicamento para evitar doença cardíaca e/ou derrame.*

*O uso de TRH requer cuidadosa supervisão médica na presença das condições descritas a seguir, as quais devem ser comunicadas ao médico antes do início do uso de Avaden<sup>®</sup>:*

*No caso de risco aumentado de trombose (formação de um coágulo sangüíneo) nas veias. O risco aumenta com a idade e pode ser ainda maior se você ou qualquer familiar direto já teve trombose nos vasos das pernas ou pulmões; em caso de excesso de peso e se tem veias varicosas. Se você já usa Avaden<sup>®</sup>, avise seu médico com antecedência sobre qualquer hospitalização ou cirurgia programada, devido ao risco de trombose venosa profunda que pode aumentar temporariamente como resultado de uma operação, ferimentos graves ou imobilização.*

- fibróides uterinos;*
- antecedente ou presença de endometriose (presença do tecido de revestimento do útero em locais do corpo onde normalmente não seria localizado);*
- doença do fígado ou da vesícula biliar;*
- icterícia (amarelamento da pele) durante gravidez ou uso prévio de hormônios sexuais;*
- diabetes;*
- níveis elevados de triglicérides (um tipo especial de gordura no sangue);*
- pressão alta;*
- presença ou história de cloasma (manchas marrom-amareladas na pele); neste caso, deve-se evitar exposição prolongada ao sol ou à radiação ultravioleta;*
- epilepsia;*

- *mama com nódulo ou dolorida (doença benigna da mama);*
- *se apresenta asma;*
- *enxaqueca;*
- *doença hereditária chamada porfiria;*
- *otosclerose (surdez adquirida);*
- *lupus eritematoso sistêmico (uma doença inflamatória crônica);*
- *coréia menor;*
- *episódios de inchaço em partes do corpo como nas mãos, pés, face, vias aéreas, causados por um defeito no gene que controla uma proteína sanguínea chamada C1-inibidor (angioedema hereditário). O hormônio estradiol de Avaden<sup>®</sup> pode induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário;*
- *65 anos ou mais quando a TRH for iniciada, pois há evidências limitadas de estudos clínicos que mostram que o tratamento hormonal pode aumentar o risco de perda significativa de habilidades intelectuais como capacidade de memória (demência).*

➤ **TRH e o câncer**

- *Câncer endometrial*

*O risco de câncer da camada de revestimento do útero (câncer endometrial) aumenta quando estrogênios são utilizados isoladamente por períodos prolongados. O progestógeno de Avaden<sup>®</sup> opõe-se à esse risco.*

*Informe seu médico se você tem frequentemente sangramentos irregulares ou persistentes durante o tratamento com Avaden<sup>®</sup>.*

- *Câncer de mama*

*O câncer de mama tem sido diagnosticado com frequência um pouco maior entre as usuárias de TRH por vários anos. O risco aumenta com a duração do tratamento e pode ser menor ou até neutro com produtos contendo somente estrogênio. Quando se interrompe o uso de TRH, este risco aumentado desaparece em poucos anos.*

*Aumentos similares em diagnósticos de câncer de mama são observados, por exemplo, nos casos de atraso da menopausa natural, ingestão de bebidas alcóolicas ou obesidade.*

*A TRH aumenta a densidade de imagens mamográficas. Isto pode dificultar a detecção mamográfica de câncer de mama em alguns casos. Desta maneira, seu médico pode optar pelo uso de outras técnicas de exame para detecção de câncer de mama.*

*- Tumor no fígado*

*Em casos raros foram observados tumores benignos de fígado e, mais raramente, tumores malignos de fígado durante ou após o uso de hormônios como os contidos em Avaden<sup>®</sup>. Em casos isolados, estes tumores podem causar sangramento. Embora esses eventos sejam extremamente improváveis, informe seu médico se ocorrer quaisquer distúrbios abdominais incomuns que não desapareçam em um curto espaço de tempo.*

*Avise imediatamente ao médico, pois podem ser motivos para interrupção do tratamento: aparecimento pela primeira vez de dores de cabeça do tipo enxaqueca, piora de enxaqueca pré-existente ou dores de cabeça com frequência e intensidade não-habituais; perturbações repentinas dos sentidos (por exemplo, da visão ou da audição) e inflamação das veias (flebite).*

*Se houver formação de coágulo sanguíneo durante a terapia com Avaden<sup>®</sup> ou se você suspeitar que isso aconteceu, descontinue o tratamento imediatamente e avise seu médico. Alguns sinais indicativos de formação de coágulo são: tosse com sangue, dores incomuns ou inchaço nos braços ou pernas, dificuldade respiratória repentina e desmaio.*

*O tratamento com Avaden<sup>®</sup> também deve ser interrompido em caso de ocorrência de gravidez ou desenvolvimento de icterícia.*

**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.**

### **Informações técnicas:**

### **Características:**

#### ➤ **Farmacodinâmica**

Avaden<sup>®</sup> contém 17 $\beta$ -estradiol (estrogênio natural humano), e gestodeno (progestógeno sintético). O estradiol fornece reposição hormonal durante e após a menopausa com um tratamento efetivo dos sintomas do climatério (como fogachos, transpiração, alterações no sono e humor, nervosismo, ressecamento vaginal). O gestodeno aparentemente tem um índice substancialmente mais elevado de seletividade (relação entre a atividade progestogênica e a atividade androgênica) do que alguns progestógenos já utilizados na terapia de reposição hormonal (por exemplo, levonorgestrel, noretisterona). A adição seqüencial do gestodeno evita o desenvolvimento de hiperplasia endometrial e provoca sangramento semelhante ao menstrual a cada 28 dias, com intensidade e duração geralmente menor ou igual a menstruação normal, o qual dura 4 - 6 dias.

Estudos clínicos com esta associação demonstraram que a administração de Avaden<sup>®</sup> diminui o colesterol total e triglicérides, assim como também as lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C).

Durante o uso prolongado de Avaden<sup>®</sup>, os parâmetros bioquímicos do “turn-over” ósseo diminuem significativamente. Estudos clínicos mostraram, por meio de determinação da densidade mineral óssea, que Avaden<sup>®</sup> previne efetivamente a perda da massa óssea na pós-menopausa. O tratamento com TRH, por período prolongado, apresentou redução do risco de fraturas periféricas em pacientes na pós-menopausa.

Estudos observacionais e o estudo do “Women’s Health Initiative (WHI)” com estrogênios eqüinos conjugados (EEC) associados ao acetato de medroxiprogesterona (AMP) sugerem uma redução na morbidade do câncer de

cólon em mulheres na pós-menopausa que utilizam TRH. No estudo WHI com monoterapia de EEC não foi observada uma redução no risco. Não se sabe se estes dados também se estendem a outros medicamentos para TRH.

## ➤ **Farmacocinética**

### **- gestodeno**

#### *Absorção:*

Após administração oral, o gestodeno é rápida e completamente absorvido. A biodisponibilidade do gestodeno é de aproximadamente 100%. O alimento não afeta a biodisponibilidade do gestodeno após a administração de Avaden<sup>®</sup>.

Após uma única administração oral, concentrações máximas de gestodeno de aproximadamente 1,3 e 2,7 ng/ml podem ser esperadas dentro de menos de 1 hora após a ingestão de Avaden<sup>®</sup> 1 mg e Avaden<sup>®</sup> 2 mg, respectivamente. Depois disto, os níveis séricos de gestodeno diminuem em pelo menos 2 fases com uma meia-vida terminal de aproximadamente 23 horas.

#### *Distribuição:*

O gestodeno liga-se em grande proporção à albumina sérica e às globulinas de ligação aos hormônios sexuais (SHBG). Apenas cerca de 1% da concentração sérica total do gestodeno está presente como esteróide livre, 75 - 80% ligam-se especificamente à SHBG. Ocorre alteração na concentração de SHBG durante o tratamento com Avaden<sup>®</sup>. Em paralelo, os níveis séricos de gestodeno também mudam, indicando não-linearidade devido a alteração tempo-dependente da farmacocinética do gestodeno, após repetidas administrações orais. O volume aparente de distribuição do gestodeno é de aproximadamente 0,7 l/kg.

#### *Metabolismo:*

O gestodeno é completamente metabolizado a metabólitos geralmente mais polares. Não foram descritos quaisquer metabólitos ativos.

#### *Excreção:*

A taxa de depuração sérica total é de 0,8 ml/min/kg.

O gestodeno não é excretado na forma inalterada. Seus metabólitos são excretados pelas vias urinária e biliar na proporção de aproximadamente 6:4. A meia-vida de eliminação renal dos metabólitos é de aproximadamente 1 dia.

#### *Condições no estado de equilíbrio:*

A farmacocinética do gestodeno é influenciada pelos níveis de SHBG, os quais apresentam um leve aumento ocasionado pelo estradiol. Após a ingestão diária, os níveis séricos do gestodeno aumentam em aproximadamente 2 vezes. Os níveis médios no estado de equilíbrio variam entre 0,4 (Cmin) e 1,1 ng/ml (2 h após a ingestão de Avaden<sup>®</sup> 1 mg) e entre 0,8 (Cmin) e 2,7 ng/ml (2h após a ingestão de Avaden<sup>®</sup> 2 mg). Os valores de C<sub>máx</sub> são aproximadamente 1,5 vezes maiores que os valores observados após 2 horas da ingestão. A concentração média de gestodeno, após administração oral repetida, é estimada em 0,7ng/ml para Avaden<sup>®</sup> 1 mg, e para Avaden<sup>®</sup> 2 mg, a concentração medida foi de 1,4ng/ml, o que indica aumento dos níveis séricos proporcional à dose administrada.

#### **- estradiol**

##### *Absorção:*

O estradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. É amplamente metabolizado durante absorção e metabolismo de primeira passagem e apenas cerca de 5% do estradiol torna-se biodisponível. Alimentos não afetam a biodisponibilidade do estradiol após administração oral de Avaden<sup>®</sup>.

Após administração oral de Avaden<sup>®</sup>, observa-se, dentro de um intervalo de administração de 24 horas, apenas uma mudança gradual nos níveis séricos de estradiol. Esta condição não-usual do nível sérico do estradiol é causado pela conversão posterior de grandes quantidades de sulfato de estrona em estradiol,

na via sérica da estrona, e também pela recirculação êntero-hepática dos estrogênios conjugados eliminados. Após administração oral, a meia-vida terminal do estradiol pode apenas ser estimada e varia entre 10 e 25 horas. Esta é similar a meia-vida terminal de estrona no soro, mas significativamente maior que a meia-vida calculada para o estradiol após administração intravenosa.

#### *Distribuição:*

O estradiol liga-se de forma inespecífica à albumina sérica e de forma específica a SHBG. Apenas cerca de 1 – 2% do estradiol circulante está presente na forma de esteróide livre, 40 – 45% está ligado a SHBG. O estradiol administrado por via oral induz a formação de SHBG, a qual influencia a distribuição com relação às proteínas séricas, promovendo aumento da fração ligada a SHBG e diminuição da fração ligada à albumina e da fração livre, indicando uma não-linearidade da farmacocinética do estradiol após a ingestão de Avaden®. O volume aparente de distribuição do estradiol, após uma única administração intravenosa, é de aproximadamente 1 l/kg.

#### *Metabolismo:*

O estradiol é quase que completamente metabolizado através da via conhecida do estrogênio endógeno, formando também os metabólitos farmacologicamente menos ativos estrona e, em menor quantidade, estriol. Os principais metabólitos do estradiol no soro são a estrona e o sulfato de estrona, com concentrações de aproximadamente 6 vezes e no mínimo 150 vezes mais elevadas, respectivamente.

#### *Excreção:*

A depuração sérica total de estradiol após administração intravenosa única apresenta alta variabilidade na faixa entre 10 – 30 ml/min/kg, indicando rápida eliminação do estradiol.

O estradiol e seus metabólitos são predominantemente excretados pela via urinária com meia-vida de aproximadamente 1 dia.

*Condições no estado de equilíbrio:*

Após administrações orais repetidas, o estradiol acumula-se no soro em aproximadamente 2 vezes. Dentro do intervalo de administração de 24 horas, os níveis séricos médios do estradiol no estado de equilíbrio variam entre 26 pg/ml (C<sub>min</sub>) e 50 pg/ml (C<sub>máx</sub>) após ingestão de Avaden<sup>®</sup> 1 mg, e entre 40 pg/ml (C<sub>min</sub>) e 100 pg/ml (C<sub>máx</sub>) após ingestão de Avaden<sup>®</sup> 2 mg.

A concentração média de estradiol, após administração oral repetida é estimada em 27 pg/ml para Avaden<sup>®</sup> 1 mg e, para Avaden<sup>®</sup> 2 mg, a concentração medida foi de 80 pg/ml.

➤ **Dados de segurança pré-clínicos**

A estimativa do risco em humanos foi baseada em informações toxicológicas disponíveis para os componentes da preparação individualmente, o 17β-estradiol e o gestodeno.

Nenhum efeito que possa indicar um risco inesperado em humanos foi observado durante estudos de tolerância sistêmica após administração de repetidas doses.

O estudo de toxicidade por doses repetidas a longo prazo, para avaliação de uma possível atividade tumorigênica do gestodeno, e as informações clínicas e experimentais com estradiol não demonstraram um potencial tumorigênico de relevância clínica para o Avaden<sup>®</sup>. Entretanto, deve-se ter em mente que os esteróides sexuais podem promover o crescimento de certos tecidos e tumores hormônio-dependentes.

Investigações da toxicologia na reprodução com a combinação do estradiol e do gestodeno não foram realizadas. Com base na toxicologia na reprodução do gestodeno em combinação com etinilestradiol, nenhum risco específico na reprodução deve ser assumido para o Avaden<sup>®</sup> durante a terapia de reposição hormonal.

Estudos *in vitro* e *in vivo* com gestodeno não indicaram genotoxicidade, incluindo potencial mutagênico. Estudos publicados para o estradiol indicaram resultados conflitantes em relação a um possível potencial de dano cromossomal.

Entretanto, considerando o uso terapêutico do estradiol na terapia de reposição, nenhum risco mutagênico relevante para humanos deve ser assumido.

#### **Indicações:**

Avaden<sup>®</sup> é indicado para terapia de reposição hormonal (TRH), para o tratamento de sinais e sintomas da deficiência estrogênica devido à menopausa e para prevenção da osteoporose na pós-menopausa.

#### **Contra-indicações:**

**A terapia de reposição hormonal (TRH) não deve ser iniciada na presença de qualquer uma das condições abaixo.**

**Se qualquer uma destas condições ocorrer durante o uso da TRH, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.**

- gravidez e lactação;
- sangramento vaginal irregular não-diagnosticado;
- diagnóstico ou suspeita de câncer de mama;
- diagnóstico ou suspeita de condições pré-malignas ou malignas dependentes de esteróides sexuais;
- presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- doença hepática grave;
- tromboembolismo arterial agudo (por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral);
- presença de trombose venosa profunda, distúrbios tromboembólicos ou antecedentes destas condições;
- hipertrigliceridemia grave;
- hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do medicamento.

### **Precauções e advertências:**

**Avaden<sup>®</sup> não pode ser usado como contraceptivo.**

**Quando necessária, a contracepção deve ser realizada com métodos não-hormonais, com exceção dos métodos de ritmo e da temperatura. Se houver suspeita de ocorrência de gravidez, a terapia deve ser interrompida até que essa possibilidade seja excluída (*vide* abaixo “Gravidez e lactação”).**

**Antes de iniciar o tratamento, todas as condições/fatores de risco mencionados abaixo devem ser considerados para determinar a relação risco/benefício individual do tratamento para a paciente.**

**Durante o tratamento, deve-se descontinuar imediatamente a utilização do medicamento caso surja uma contra-indicação e também nos seguintes casos:**

- ocorrência pela primeira vez de enxaquecas ou cefaléias com intensidade e freqüência fora do habitual ou ocorrência de outros sintomas que sejam possíveis sinais prodrômicos de oclusão cerebrovascular;**
- recorrência de icterícia colestática ou prurido colestático que tenham surgido inicialmente durante uma gravidez ou durante o uso anterior de esteróides sexuais;**
- sintomas ou suspeita de um evento trombótico.**

**Em caso de ocorrência ou agravamento das seguintes condições ou fatores de risco, deve-se reavaliar a relação risco/benefício individual, considerando a possível necessidade de descontinuar a terapia.**

#### **➤ Tromboembolismo venoso**

**Estudos epidemiológicos e estudos controlados randomizados sugerem um aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV) como, por exemplo, 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 incluem história 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 ou traumatismo 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 resultado 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 estes dados também se aplicam a outros medicamentos para TRH ou para vias de administração não-oral.

➤ **Doença da vesícula biliar**

**É conhecido o aumento da litogenicidade da bile provocado por estrogênios. Algumas mulheres são predispostas a desenvolver doenças da vesícula biliar durante a terapia estrogênica.**

➤ **Demência**

**Existe evidência limitada, observada em estudos clínicos realizados com produtos contendo estrogênios equinos conjugados (EEC), de que a terapia hormonal pode aumentar o risco de demência se iniciada em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos. O risco pode diminuir se o tratamento for iniciado no princípio da menopausa, como observado em outros estudos. Não se sabe se estes dados também se estendem a outros medicamentos para TRH.**

➤ **Tumores**

➤ **Câncer de mama**

**Estudos clínicos e estudos de observação relataram aumento do risco de se ter diagnosticado câncer de mama em mulheres que usaram TRH por vários anos. Estes resultados podem ser devido ao diagnóstico precoce, aos efeitos da promoção do crescimento de tumores preexistentes ou à combinação de ambos. É importante que o aumento do risco de diagnóstico de câncer de mama seja discutido com a paciente e avaliado em relação aos benefícios da terapia de reposição hormonal.**

**A estimativa para o risco relativo global de diagnóstico de câncer de mama fornecida em mais de 50 estudos epidemiológicos variou entre 1 e 2, na maioria dos estudos.**

**O risco relativo aumenta com a duração do tratamento e pode ser mais baixo ou possivelmente neutro com medicamentos contendo somente estrogênios.**

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

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

O aumento do risco desaparece dentro de poucos anos após a descontinuação do uso da TRH.

A maioria dos estudos tem relatado que tumores diagnosticados em usuárias de TRH atuais ou recentes tendem a ser melhor diferenciados do que os verificados em não-usuárias. Dados referentes a localização fora da área da mama não são conclusivos.

A TRH aumenta a densidade de imagens mamográficas, o que pode afetar adversamente a detecção radiológica do câncer de mama em alguns casos.

➤ **Câncer endometrial**

A exposição prolongada a estrogênios administrados isoladamente aumenta o risco de desenvolvimento de hiperplasia ou carcinoma endometrial. Estudos sugerem que a adição apropriada de progestógeno na terapia elimina esse aumento no risco.

➤ **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, podem ocasionar hemorragias intra-abdominais com risco de vida para a paciente. Se ocorrer dor intensa no abdome superior, aumento do tamanho do fígado

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, deve-se considerar a descontinuação do tratamento em casos individuais de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa durante a TRH.

Distúrbios moderados da função hepática, incluindo hiperbilirrubinemias, tais como as síndromes de Dubin-Johnson ou de Rotor, necessitam de rigorosa supervisão, sendo que a função hepática deve ser monitorada periodicamente. Em caso de alteração nos indicadores 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 insulínica periférica e na tolerância à glicose, geralmente não há necessidade de alterar o regime terapêutico para pacientes diabéticas que estiverem usando 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 freqüente ou persistente, recomenda-se avaliação endometrial.**

**Fibróides 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.**

**Havendo suspeita de prolactinoma, deve-se excluir esta possibilidade antes de iniciar o tratamento.**

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

**A ocorrência ou agravamento dos quadros abaixo foram relatados com o uso da TRH. 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;**
- lupo eritematoso sistêmico;**
- coréia menor.**

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrógenos exógenos pode induzir ou exacerbar sintomas de angioedema.

➤ **Gravidez e lactação**

A TRH é contra-indicada durante a gravidez ou lactação. Se ocorrer gravidez durante o uso de Avaden<sup>®</sup>, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

Estudos epidemiológicos abrangentes realizados com hormônios esteróides utilizados em contracepção e TRH não revelaram risco aumentado de malformação congênita em crianças cujas mães fizeram uso de hormônios sexuais antes da gravidez, nem efeitos teratogênicos quando hormônios sexuais foram tomados de forma inadvertida durante a fase inicial da gestação.

Pequenas quantidades de hormônios sexuais podem ser excretadas com o leite materno.

➤ **Consultas / exames médicos**

Antes de iniciar ou retomar o uso da TRH, é necessário obter história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em “Contra-indicações” e “Precauções e advertências”; 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 atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

**Interações medicamentosas e outras interações:**

A contracepção hormonal deve ser descontinuada quando for iniciado o tratamento com Avaden® e a paciente deve ser orientada a adotar medidas contraceptivas não-hormonais, se necessário.

➤ **Interações com outros medicamentos**

Tratamentos prolongados com fármacos indutores de enzimas hepáticas como, por exemplo, vários anticonvulsivantes e antimicrobianos podem aumentar a depuração de hormônios sexuais e reduzir a eficácia clínica. Tais propriedades de indução de enzimas hepáticas foram estabelecidas para hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina e rifampicina, assim como se suspeita da existência dessas propriedades também para oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina. A indução enzimática máxima geralmente não ocorre antes da segunda ou terceira semana, mas pode ser mantida por, no mínimo, 4 semanas após o término da terapia com algum desses fármacos.

Em casos raros, níveis reduzidos de estradiol foram observados com o uso concomitante de certos antibióticos (por exemplo, penicilinas e tetraciclina).

Substâncias que apresentam conjugação substancial como, por exemplo, o paracetamol podem aumentar a biodisponibilidade do estradiol pela inibição competitiva do sistema de conjugação durante a absorção.

Em casos individuais, as necessidades de hipoglicemiantes orais ou insulina podem ser alteradas como resultado do efeito sobre a tolerância à glicose.

➤ **Interação com bebidas alcoólicas**

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

**Reações adversas:**

As reações adversas mais graves associadas à TRH estão listadas na sessão “Precauções e advertências”.

Seguem abaixo outras reações adversas relatadas em usuárias de TRH (dados de pós-comercialização) mas para as quais a associação com uso de Avaden<sup>®</sup> não foi confirmada.

<b>Classificação por sistema corpóreo (MedDRA v.8.0)</b>	<b>Freqüente (<math>\geq 1/100</math> e <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Pouco freqüente (<math>\geq 1/1.000</math> e <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math> e <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>
<b>Distúrbios no sistema imunológico</b>		<b>Reação de hipersensibilidade</b>	
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>	<b>Aumento de peso corporal ou diminuição de peso corporal</b>		
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>		<b>Estados depressivos</b>	<b>Ansiedade, aumento da libido ou diminuição da libido</b>
<b>Distúrbios no sistema nervoso</b>	<b>Cefaléia</b>	<b>Vertigem</b>	<b>Enxaqueca</b>
<b>Distúrbios nos olhos</b>		<b>Distúrbios visuais</b>	<b>Intolerância a lentes de contato</b>
<b>Distúrbios</b>		<b>Palpitação</b>	

<b>cardíacos</b>			
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	<b>Dor abdominal, náusea</b>	<b>Dispepsia</b>	<b>Distensão abdominal, vômito</b>
<b>Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos</b>	<b>Erupção cutânea, prurido</b>	<b>Eritema nodoso, urticária</b>	<b>Hirsutismo, acne</b>
<b>Distúrbios no sistema músculo-esquelético e nos tecidos conectivos</b>			<b>Cãibras musculares</b>
<b>Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas</b>	<b>Sangramento uterino/vaginal incluindo gotejamento (sangramentos irregulares normalmente desaparecem com a continuação do tratamento)</b>	<b>Dor nas mamas, hipersensibilidade dolorosa nas mamas</b>	<b>Dismenorréia, secreção vaginal, síndrome semelhante à pré-menstrual, hipertrofia mamária</b>
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>		<b>Edema</b>	<b>Fadiga</b>

Foi utilizado o termo MedDRA (versão 8.0) mais apropriado para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogênios exógenos pode induzir ou exacerbar sintomas de angioedema (*vide* “Precauções e advertências”).

➤ **Alterações em exames laboratoriais:**

O uso de esteróides sexuais pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos, tais como das funções hepática, tireoidiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteróides e frações lipídicas/lipoprotéicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fribriólise.

**Posologia e modo de usar:**

Se a paciente ainda estiver menstruando, o tratamento deve ser iniciado no primeiro dia da menstruação. Pacientes com amenorréia ou períodos menstruais muito pouco freqüentes ou que se encontram na pós-menopausa podem iniciar o tratamento com Avaden® em qualquer dia do mês, desde que a existência de gravidez tenha sido excluída (*vide* item “Gravidez e lactação” em “Precauções e advertências”).

➤ **Dose**

**- Avaden® 1 mg**

Ingerir um comprimido revestido bege diariamente, nos primeiros 16 dias, seguido da ingestão diária de um comprimido revestido azul durante os 12 dias seguintes.

### **- Avaden® 2 mg**

Ingerir um comprimido revestido amarelo diariamente, nos primeiros 16 dias, seguido da ingestão diária de um comprimido marrom-avermelhado durante os 12 dias seguintes.

#### **➤ Administração**

Cada cartela contém tratamento para 28 dias. O tratamento é contínuo, isto é, deve-se ingerir um comprimido diariamente, seguindo a direção indicada pelas setas, sem intervalo entre o término de uma cartela e início da outra.

Como regra geral, o tratamento para os sintomas do climatério deve ser iniciado com Avaden® 1 mg. Se, após algumas semanas de tratamento, o controle dos sintomas for insatisfatório, o tratamento deve ser mudado para Avaden® 2 mg.

Para prevenção da osteoporose na pós-menopausa, Avaden® 1 mg tem-se mostrado efetivo para a maioria das pacientes. Em casos individuais, Avaden® 2 mg pode ser necessário para interromper efetivamente a perda óssea na pós-menopausa. As determinações de densidade mineral óssea podem ser usadas para monitorar o efeito do tratamento.

Os comprimidos devem ser ingeridos com um pouco de líquido, sem mastigar.

Os comprimidos devem ser tomados preferencialmente no mesmo horário todos os dias.

#### **- 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. Caso haja esquecimento de vários comprimidos, pode ocorrer sangramento irregular.

Geralmente ocorre sangramento durante os últimos dias de uma cartela e a primeira semana da cartela seguinte.

**Superdose:**

Estudos de toxicidade aguda não indicaram risco de reações adversas agudas em caso de ingestão acidental de uma quantidade múltipla da dose terapêutica diária. Os sintomas que podem ocorrer nestes casos são: náusea, vômito e, em algumas mulheres, sangramento por privação. Não há antídoto específico.

**Pacientes idosas:**

Ver item “Precauções e advertências - Demência”.

**Atenção: este produto é um novo medicamento e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado.**

**Venda sob prescrição médica**

Lote, data de fabricação e validade: *vide* cartucho.

**VE0107-0306**