

MODELO DE TEXTO DE BULA

Dilena[®]

valerato de estradiol
acetato de medroxiprogesterona

Forma farmacêutica e apresentação

Comprimidos. Cartuchos com 21 comprimidos.

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido branco contém:

valerato de estradiol 2 mg
Excipientes (lactose, amido, gelatina, talco e estearato de magnésio) q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido azul contém:

valerato de estradiol 2 mg
acetato de medroxiprogesterona 10 mg
Excipientes (lactose, amido, corante indigo carmine, gelatina, povidona, talco e estearato de magnésio) q.s.p. 1 comprimido

INFORMAÇÃO PARA A PACIENTE

Ação esperada do medicamento

Dilena alivia os sintomas que muitas mulheres apresentam durante a menopausa (p.ex. fogachos, suor noturno, vagina seca) porque substitui os hormônios que o corpo deixa de produzir normalmente na menopausa.

Dilena provoca um sangramento similar ao da menstruação, até em mulheres que já tiveram seu último ciclo.

Cuidados de armazenamento e data de validade

Dilena deve ser conservado em temperatura ambiente (15 - 30°C), protegido da luz e da umidade. N^o do Lote, data de Fabricação (F) e data de Validade (V) estão indicados na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pois o seu efeito pode não ser o desejado.

Gravidez e lactação

O uso de Dilena é contra-indicado em mulheres grávidas ou amamentando. Caso você fique grávida durante o tratamento, pare de tomar Dilena e informe seu médico imediatamente.

Cuidados de administração

Os comprimidos de Dilena deverão ser tomados por via oral, sem mastigar, com o auxílio de algum líquido, de preferência aproximadamente sempre no mesmo horário. Siga a seqüência indicada no blíster, tomando um comprimido ao dia, primeiro os brancos e depois os azuis, num ciclo de 21 dias. Depois disso, faça uma pausa de sete dias, durante a qual na maioria das mulheres acontece um sangramento parecido com uma menstruação normal. A seguir, comece a tomar uma nova série de comprimidos no 8^o dia da pausa, mesmo que sua menstruação ainda não tenha terminado. Observe que do 2^o blíster em diante sempre o 1^o comprimido vai coincidir com o mesmo dia da semana em que iniciou o tratamento.

A cartela possui bolhas para marcar o dia de início do tratamento. Quando você começar a tomar os comprimidos, perfure a bolha no dia correspondente para saber o dia da semana em que começou a tomar Dilena.

Se você não tiver mais menstruação, pode começar a tomar os comprimidos imediatamente. Caso ainda menstrue, tome o primeiro comprimido no quinto dia do ciclo (ou seja, quinto dia após o início do sangramento).

Caso você esqueça de tomar um comprimido, deixe-o de lado e continue com o comprimido seguinte da cartela. Neste caso poderá ocorrer um sangramento no meio do ciclo.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas

Assim como todos os outros medicamentos, Dilena também pode causar reações adversas. Em estudos clínicos, as reações mais comuns foram diminuição do desejo sexual; alterações de humor; sensibilidade nas mamas; enjôos; inchaço; dores de cabeça; cansaço; aumento de peso e sangramentos durante o ciclo.

Contate imediatamente seu médico caso sinta inchaço dolorido na perna ou dores súbitas no peito, assim como enjôos, dores de barriga e garganta.

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis, especialmente se forem intensas ou persistentes.

“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.”

Uso concomitante com outras substâncias

Quando Dilena for utilizado junto com determinados medicamentos, pode haver alteração do efeito, tanto de Dilena quanto do outro medicamento. Avise seu médico se estiver usando ou for usar quaisquer outros medicamentos antes do início ou durante o tratamento, especialmente:

- medicamentos para epilepsia (fenobarbital, fenitoína e carbamazepina);
- medicamentos para infecções (nevirapina, efavirenz, ritonavir, nelfinavir, rifampicina; rifabutina);
- medicamentos à base de ervas contendo erva de São João (*St John's wort* ou *Hypericum Perforatum*).

Contra-indicações e precauções

Não utilize Dilena caso você:

- seja alérgica a qualquer um de seus componentes;
- esteja ou suspeite que esteja grávida;
- esteja amamentando;
- tenha ou já tenha tido câncer de mama, ou se estiver com suspeita de câncer de mama;
- tenha ou tenha suspeita de um tumor dependente de estrogênio, tal como câncer na parede interna do útero;
- tenha um sangramento vaginal que não tenha sido avaliado por seu médico;
- tenha um crescimento anormal da parede interna do útero (hiperplasia do endométrio);
- tenha ou tenha tido um problema circulatório, como formação de coágulos (nas veias das pernas ou nos pulmões);
- tenha tido um problema cardíaco como angina ou infarto;

- tenha ou tenha tido um problema no fígado, ou enquanto o funcionamento do fígado não voltar ao normal;
- tenha porfiria.

A terapia hormonal (TH) apresenta benefícios e alguns riscos que você deve considerar quando decidir iniciar ou continuar o tratamento. Antes de você começar a usar Dilena, e durante o tempo em que estiver tomando os comprimidos, seu médico poderá discutir com você os benefícios e riscos do tratamento com TH, inclusive em relação ao desenvolvimento de câncer e sobre os efeitos da TH na circulação sanguínea.

Antes de iniciar a TH seu médico fará um exame completo, inclusive perguntando sobre seu histórico médico e o de sua família. Uma vez iniciado o tratamento, seu médico deverá fazer *check ups* periódicos (pelo menos uma vez ao ano), especialmente exames das mamas.

Algumas condições podem piorar com o uso de TH. Informe seu médico se você tem, já teve e/ou teve uma piora durante a gravidez ou com tratamento com hormônios de qualquer das condições mencionadas a seguir: mioma uterino; endometriose; histórico de coágulos nos vasos sanguíneos; se alguém na sua família tiver tido um câncer dependente de estrogênio, como um parente próximo que tenha tido câncer de mama; pressão alta; problemas de fígado; diabetes; pedras na vesícula; enxaqueca ou dor de cabeça muito forte; lupus eritematoso sistêmico; história de crescimento anormal da parede interna do útero; epilepsia; asma; otosclerose (calcificação do ouvido).

Avise seu médico se você observar qualquer alteração enquanto estiver tomando Dilena.

Caso você apresente qualquer uma das condições abaixo deve parar de tomar os comprimidos e contatar seu médico imediatamente:

- icterícia (sua pele fica amarelada);
- um aumento súbito na pressão sanguínea;
- se você tiver, pela primeira vez, enxaqueca ou dores de cabeça muito fortes;
- gravidez.

Dilena não impede a ovulação, por isso, não pode ser usado como pílula anticoncepcional.

“NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.”

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Características

Dilena é uma preparação seqüencial bifásica combinada de estrogênio-progestagênio. Seu princípio ativo, 17 β -estradiol sintético, é química e biologicamente idêntico ao estrogênio natural. Ele repõe a diminuição da produção endógena de estrogênio em mulheres pós-menopausadas e alivia os sintomas da pós-menopausa. Os estrogênios previnem a perda óssea que se segue à menopausa e à ooforectomia.

Uma vez que o estrogênio promove o crescimento do endométrio, seu uso isolado, sem progesterona, aumenta o risco de hiperplasia do endométrio e câncer. A adição de um progestagênio reduz significativamente o risco, induzido pelo estrogênio, de hiperplasia do endométrio em mulheres com útero.

O acetato de medroxiprogesterona (MPA) é um derivado da progesterona natural, 17- α -hidroxi-6-metilprogesterona, com menos efeitos androgênicos que os derivados 19-norprogesterona,

como o acetato de noretisterona. O MPA liga-se a receptores específicos de progesterona e age sobre o endométrio convertendo-o de proliferativo para secretório.

Resultados de estudos clínicos mostraram que os sintomas da pós-menopausa diminuem durante as primeiras semanas de tratamento. Em 86% das mulheres ocorreu sangramento de privação regular, com duração média de 5 dias. Os sangramentos de privação geralmente tiveram início 2 - 3 dias após o último comprimido de valerato de estradiol + MPA.

Em 24% das mulheres ocorreu sangramento de privação e/ou *spotting* durante os 3 primeiros meses de tratamento e em 34% das mulheres durante 10 - 12 meses de tratamento. Dez por cento das mulheres apresentaram amenorréia durante o primeiro ano de tratamento.

Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral, o valerato de estradiol é prontamente absorvido pelo trato gastrointestinal e metabolizado em estradiol livre. Em um estudo farmacocinético com Dilena, o pico da concentração plasmática de estradiol (t_{max}) foi atingido em $6,7 \pm 2,9$ horas. Em um estudo de doses múltiplas o pico da concentração plasmática (C_{max}) após uma dose de 2 mg foi de, aproximadamente, 234 ± 99 pmol/L, a concentração média ($C_{média}$) foi de 180 ± 81 pmol/L e a concentração mínima (C_{min}) foi de 135 ± 75 pmol/L. Os resultados são apresentados como médias \pm desvio padrão.

No organismo o estradiol liga-se à globulina de transporte de hormônios sexuais e à albumina. O estradiol livre é metabolizado no fígado a estrogênios menos ativos, como por ex. estrona. Concentrações plasmáticas de pico da estrona podem ser detectadas $5,9 \pm 1,9$ horas após a administração. A C_{max} da estrona foi de, aproximadamente, 1660 ± 871 pmol/L, C_{min} de 819 ± 519 pmol/L e $C_{média}$ de 1120 ± 674 pmol/L. Os resultados são apresentados como médias \pm desvio padrão. A maior parte dos estrogênios é excretada na forma de conjugados (sulfatos e glicuronídeos) por via renal.

O MPA é prontamente absorvido do trato gastrointestinal e rapidamente distribuído no espaço extravascular. O pico da concentração plasmática de MPA (t_{max}) foi atingido em $2,9 \pm 1,8$ horas após a administração de um comprimido combinado de Dilena. Após uma dose de 10 mg de MPA, a C_{max} foi de, aproximadamente, 720 ± 285 pg/mL, a $C_{média}$ foi de 311 ± 117 pg/mL e a C_{min} foi de 212 ± 82 pg/mL. Os resultados são apresentados como médias \pm desvio padrão. A vida média terminal de eliminação é de 50 - 60 horas. O metabolismo não foi muito documentado. O MPA é metabolizado no fígado e excretado como glicuronídeos principalmente nas fezes e parcialmente também na urina e bile. Não há informações sobre a atividade farmacológica dos metabólitos.

Dados de segurança pré-clínicos

Estudos em animais confirmaram os efeitos esperados estrogênico e progestagênico do estradiol e do acetato de medroxiprogesterona.

Indicações

Na deficiência estrogênica.

Tratamento dos sintomas do climatério, amenorréia, oligomenorréia e terapia de reposição hormonal (por exemplo, após ooforectomia).

Obs.: Dilena não pode ser usado como contraceptivo.

Contra-indicações

- gravidez diagnosticada ou suspeita;
- lactação;
- disfunção ou doença hepática, desde que os resultados dos testes da função hepática não tenham retornado ao normal,

- história atual ou anterior de tromboembolismo venoso confirmado (trombose venosa profunda, embolismo pulmonar);
- doença tromboembólica aguda ou diagnosticada recentemente (por ex. angina pectoris, infarto do miocárdio);
- neoplasia estrógeno-dependente diagnosticada ou suspeita (ex. câncer endometrial, hiperplasia endometrial);
- antecedente pessoal, diagnóstico ou suspeita de câncer de mama;
- sangramento genital anormal de causa indeterminada;
- porfiria;
- hipersensibilidade a qualquer dos componentes do produto.

Precauções e Advertências

A terapia hormonal (TH) só deve ser usada para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa que impactem na qualidade de vida da mulher. Em todos os casos uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos anualmente, e a TH deve ser continuada enquanto os benefícios superarem os riscos.

Avaliação clínica/ acompanhamento

Antes de iniciar ou reiniciar a TH deve-se avaliar cuidadosamente os antecedentes pessoal e familiar, além de realizar exames ginecológico e geral completos, considerando-se as contra-indicações e advertências de uso do produto.

Durante o tratamento devem ser realizados *check-ups* periódicos cuja frequência e natureza devem ser adaptadas às necessidades clínicas de cada paciente.

As mulheres devem ser orientadas sobre as alterações mamárias que devem ser relatadas ao seu médico (vide “Câncer de mama” abaixo). Exames, incluindo mamografia, devem ser realizados de acordo com as práticas de investigação atualmente aceitas ou adaptadas de acordo com as necessidades clínicas individuais.

Condições que necessitam monitoramento

Caso qualquer das seguintes condições tenha ocorrido anteriormente, esteja presente e/ou tenha sido agravada durante a gravidez ou tratamento prévio com hormônios, a paciente deve ser cuidadosamente monitorada. Deve-se levar em consideração que estas condições podem ocorrer ou ser agravadas durante o tratamento com Dilena.

- Leiomioma (fibroma uterino) ou endometriose
- História de, ou presença de fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (vide abaixo).
- Fatores de risco para tumores estrógeno-dependentes, ex. câncer de mama em um parente próximo (1º grau).
- Hipertensão.
- Alterações hepáticas (ex. adenoma hepático).
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular.
- Colelitíase.
- Enxaqueca ou cefaléia (grave).
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- História de hiperplasia endometrial.
- Epilepsia.
- Asma.
- Otosclerose.

Razões para interrupção imediata do tratamento

O tratamento deve ser descontinuado caso a paciente desenvolva qualquer contra-indicação ao tratamento ou nas seguintes condições:

- icterícia ou deterioração da função hepática;

- aumento significativo da pressão arterial;
- aparecimento de cefaléia semelhante à enxaqueca;
- gravidez.

Hiperplasia endometrial

O risco de carcinoma e hiperplasia endometrial é aumentado quando são administrados estrogênios isolados por longos períodos. A adição de um progestagênio por pelo menos 12 dias por ciclo em mulheres não-histerectomizadas reduz consideravelmente este risco.

Durante os primeiros meses de tratamento pode ocorrer sangramento de privação e/ou *spotting*. Caso ocorram após certo período de tratamento, ou permaneçam após a descontinuação do mesmo, a razão deve ser investigada, o que pode incluir biópsia do endométrio para excluir malignidade endometrial.

Câncer de mama

De acordo com as evidências de um grande número de estudos epidemiológicos e de um estudo randomizado controlado com placebo, o *Women's Health Initiative* (WHI), o risco global de câncer de mama aumenta com o aumento da duração do uso da TH em usuárias atuais ou recentes.

Para toda TH, um aumento no risco torna-se aparente dentro de poucos anos de uso e aumenta com a duração da administração, mas retorna à linha de base dentro de poucos anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento.

No estudo epidemiológico *Million Women Study* (MWS), o risco relativo de câncer de mama com estrogênios conjugados equinos (ECE) ou estradiol (E2) foi maior quando um progestagênio foi adicionado, tanto seqüencialmente quanto continuamente, sem considerar o tipo de progestagênio. Não houve evidências de diferença no risco entre as diferentes vias de administração.

No estudo WHI, o uso contínuo do produto contendo estrogênios conjugados equinos associados ao acetato de medroxiprogesterona foi relacionado com casos de câncer de mama invasivo maiores e diagnosticados em um estado mais avançado do que no grupo placebo.

A TH, especialmente a combinação de estrogênio e progestagênio, aumenta a densidade mamária, o que pode dificultar o diagnóstico radiológico do câncer de mama.

Tromboembolismo venoso

A TH com estrogênio isolado ou com a associação estrogênio/progestagênio está relacionada com um aumento no risco relativo para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), ex. trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. Em um estudo randomizado e em estudos epidemiológicos observou-se um risco 2 – 3 vezes maior em usuárias se comparadas com as não usuárias. Estima-se que em mulheres não usuárias de TH com idade entre 50 - 59 anos, 3 em cada 1000 e em mulheres com idade entre 60 - 69 anos, 8 em cada 1000 terão diagnóstico de TEV durante um período de acompanhamento de 5 anos. Em usuárias de TH com idade entre 50 - 59 anos, o risco de TEV aumenta de 2 a 6 vezes (melhor estimativa 4) e em mulheres com idade entre 60 - 69 anos aumenta de 5 a 15 vezes (melhor estimativa 9) para cada 1000 mulheres. A probabilidade de TEV é maior durante o primeiro ano de uso da TH.

Os principais fatores de risco para TEV incluem história pessoal ou familiar, obesidade (índice de massa corpórea > 30 kg/m²) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Não existe consenso sobre o papel das veias varicosas no TEV.

Pacientes com história de TEV ou estados trombofílicos apresentam risco aumentado para TEV. A TH pode aumentar este risco. História pessoal ou familiar de tromboembolismo ou aborto espontâneo recorrente deve ser investigado a fim de excluir uma predisposição

trombofílica. Até que uma avaliação minuciosa dos fatores trombofílicos seja realizada ou que o tratamento com anticoagulante seja iniciado, o uso da TH nestas pacientes deve ser visto como contra-indicado. Mulheres que já estão em tratamento com anticoagulante requerem consideração cuidadosa do risco-benefício do uso da TH.

O risco de TEV pode estar temporariamente aumentado no caso de imobilização prolongada, trauma ou cirurgia de grande porte. Como em todos os pacientes em fase pós-operatória, deve ser dada atenção às medidas profiláticas para prevenir o TEV pós-cirúrgico. Se possível, a TH deve ser descontinuada, no mínimo, quatro a seis semanas antes de cirurgia associada com um aumento do risco de TEV ou durante períodos de imobilização. O tratamento não deve ser reiniciado enquanto a paciente não estiver completamente recuperada.

Caso ocorra TEV após o início da terapia, Dilena deve ser descontinuado. As pacientes devem ser aconselhadas a contatar o seu médico imediatamente caso percebam potenciais sintomas tromboembólicos (ex. edema doloroso da perna, dor repentina no peito, dispnéia).

Doença cardiovascular

Não existem evidências de estudos de que a terapia combinada contínua com estrogênios conjugados e MPA reduzam a incidência de doenças cardiovasculares. Dois grandes estudos clínicos (WHI e HERS, isto é, *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) demonstraram um possível aumento no risco de doença cardiovascular no primeiro ano de uso e nenhum benefício global. Para os demais produtos de TH existem apenas dados limitados de estudos controlados randomizados que determinam a morbidade e mortalidade cardiovascular. Portanto, é incerto se estes achados também se estendem aos demais produtos de TH.

Acidente vascular cerebral (AVC)

Um grande estudo clínico randomizado (estudo WHI) mostrou, como resultado secundário, um risco aumentado de AVC isquêmico em mulheres saudáveis durante o tratamento contínuo com estrogênios conjugados associados ao MPA. Para mulheres que não estão usando TH, estima-se que o número de casos de AVC que ocorrerão num período de 5 anos é de aproximadamente 3 em cada 1000 mulheres com idade entre 50-59 anos e 11 em cada 1000 mulheres com idade entre 60-69 anos. Estima-se que para mulheres que usam estrogênios conjugados e MPA durante 5 anos, o número de casos adicionais será entre 0 e 3 (melhor estimativa = 1) em cada 1000 mulheres com idade entre 50-59 anos e entre 1 e 9 (melhor estimativa = 4) em cada 1000 mulheres com idade entre 60-69 anos. Não se sabe se o aumento de risco estende-se aos demais produtos para TH.

Câncer de ovário

O uso prolongado (no mínimo 5-10 anos) de medicamentos para TH contendo apenas estrogênio em mulheres histerectomizadas foi associado com um risco aumentado de câncer de ovário em alguns estudos epidemiológicos. É incerto se o uso prolongado de TH combinada confere um risco diferente dos medicamentos contendo apenas estrogênio.

Outras condições

Os estrogênios podem causar retenção hídrica, portanto, pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas. Em casos graves (último grau) de insuficiência renal os níveis circulantes dos princípios ativos de Dilena podem estar aumentados. Portanto, tais pacientes também devem ser cuidadosamente monitoradas.

Mulheres com hipertrigliceridemia pré-existente devem ser acompanhadas de perto durante a TH, uma vez que raros casos de grande aumento dos triglicérides plasmáticos, levando a pancreatite, foram relatados durante a terapia com estrogênios nestas condições.

Os estrogênios aumentam a concentração sanguínea da globulina que se liga à tiroxina (TBG), levando ao aumento das concentrações de T₃, T₄ e do hormônio tireoideano total circulante. As concentrações de T₃ e T₄ livres permanecem inalteradas. As concentrações de outras

proteínas ligantes podem estar elevadas no soro, por ex., globulina que se liga a corticóide (CBG), globulina que se liga a hormônios sexuais (SHBG), levando ao aumento dos corticosteróides circulantes e esteróides sexuais, respectivamente. As concentrações de hormônios livres ou biologicamente ativos permanecem inalteradas. Outras proteínas plasmáticas podem se elevar (substrato angiotensinogênio/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

Não existe evidência conclusiva sobre a melhora da função cognitiva. Existem algumas evidências do estudo WHI de risco aumentado de provável demência em mulheres que iniciaram o uso contínuo de estrogênios conjugados associados ao MPA após os 65 anos de idade. Não é sabido se estes achados se aplicam a mulheres menopausadas mais jovens ou a outros produtos de TH.

A preparação de Dilena contém lactose (86,6 mg nos comprimidos brancos e 72,0 mg nos azuis). Dilena não é indicado para pacientes com uma rara intolerância hereditária à galactose, deficiência de Lapp-lactase ou má absorção de glicose/galactose.

Interações Medicamentosas

O metabolismo dos estrogênios e progestagênios pode ser aumentado pelo uso concomitante de substâncias que induzam as enzimas que metabolizam fármacos, especificamente enzimas do citocromo P450, como anticonvulsivantes (ex. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e antiinfeciosos (ex. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como fortes inibidores, ao contrário, apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteróides.

Produtos fitoterápicos contendo *Hypericum perforatum* (erva de São João ou St John's wort) podem induzir o metabolismo dos estrogênios e progestagênios.

Clinicamente, o metabolismo aumentado dos estrogênios e progestagênios pode levar à diminuição do efeito e a alterações no perfil de sangramento uterino.

Gravidez e lactação

Dilena é contra-indicado durante a gravidez. Caso ocorra gravidez durante o uso de Dilena o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Resultados de um número limitado de exposição ao MPA durante a gravidez não indicam quaisquer efeitos adversos ao feto.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. Não estão disponíveis informações sobre o risco potencial em humanos.

Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos não indicam que a ingestão acidental de estrogênio e progestagênio teriam quaisquer efeitos teratogênicos ou fetotóxicos.

Dilena não deve ser utilizado durante a lactação.

Reações Adversas

Reações adversas potenciais ocorrem mais comumente durante os primeiros meses de tratamento. São geralmente leves e normalmente desaparecem com a continuação do tratamento. Em média, ocorrem reações adversas em 15 - 20% das pacientes durante a TH. Com base em estudos clínicos, as reações adversas mais comuns durante o tratamento com Dilena são mastalgia e cefaléia, que ocorrem em cerca de 10% das pacientes.

A tabela a seguir apresenta as reações adversas observadas durante tratamento com Dilena.



Schering-Plough

Organon do Brasil
Indústria e Comércio Ltda.
Rua João Alfredo, 353
Caixa Postal 4015
CEP 04747-900
São Paulo – SP
Brasil
Tel.: (11) 3882-4500
Fax: (11) 3882-4660 / 4661

Sistema	Frequência das reações adversas		
	Comuns >1/100, < 1/10	Incomuns >1/1000, <1/100	Raras >1/10000, <1/1000
Psiquiátrico	perda de libido e flutuações de humor		
Sistema nervoso central	cefaléia	enxaqueca	
Vascular			tromboembolismo venoso
Gastrointestinal	náusea		
Hepático e biliar		alterações na atividade de enzimas hepáticas no plasma e nos fatores de coagulação	
Reprodutivo	mastalgia, sangramento intermenstrual		
Corpo como um todo	edema, aumento de peso, fadiga	distúrbios visuais	

Câncer de mama

De acordo com as evidências de um grande número de estudos epidemiológicos e do estudo WHI, o risco global de câncer de mama aumenta com o aumento da duração do uso da TH em usuárias atuais ou recentes.

Baseado em vários estudos epidemiológicos, o risco para câncer de mama é maior com a associação estrogênio/progestagênio do que com o uso de estrogênio isolado.

No estudo MWS o risco de câncer de mama associado com diferentes combinações estro-progestativas foi maior (RR = 2,00; 95% LC: 1,88 - 2,12) do que com o uso de estrogênio isolado (RR = 1,30; 95% LC: 1,21 – 1,40) ou tibolona (RR = 1,45; 95%LC: 1,25 – 1,68) comparado com mulheres que nunca haviam usado TH.

De acordo com o estudo WHI, em todas as mulheres que utilizaram a associação estrogênio/progestagênio (ECE + MPA) o risco de câncer de mama estimado é de 1,24 (95% LC: 1,01 – 1,54) comparado ao placebo após 5,6 anos de uso.

Os riscos absolutos calculados a partir dos estudos MWS e WHI estão apresentados a seguir.

O estudo MWS estimou, a partir da incidência média conhecida de casos de câncer de mama em países desenvolvidos que:

- para mulheres que não estão utilizando TH, em aproximadamente 32 de cada 1000 mulheres é esperado o diagnóstico de câncer de mama entre 50 e 64 anos de idade.
- Dentre as usuárias usuais ou recentes de TH, o número de casos *adicionais* de câncer de mama em cada 1000 mulheres será:
 - para usuárias de terapia de reposição com estrogênio isolado: entre 0 e 3 (melhor estimativa = 1,5) para 5 anos de uso e entre 3 e 7 (melhor estimativa = 5) para 10 anos de uso.
 - Para usuárias de TH combinada estrogênio-progestagênio: entre 5 e 7 (melhor estimativa = 6) para 5 anos de uso e entre 18 e 20 (melhor estimativa = 19) para 10 anos de uso.

Baseado no estudo WHI, dentre mulheres com idade entre 50 e 79 anos usuárias da associação estrogênio/progestagênio (ECE + MPA), oito casos adicionais de câncer de mama invasivo por 1000 mulheres/ano serão diagnosticados durante 5,6 anos. Com base nesse estudo pode-se estimar que durante 5 anos:

- para cada 1000 mulheres do grupo do placebo:
 - aproximadamente 16 casos de câncer de mama invasivo seriam diagnosticados.
- Para cada 1000 mulheres que utilizaram a associação estrogênio/progestagênio (ECE + MPA), o número de casos *adicionais* seria:
 - entre 0 e 9 (melhor estimativa = 4).

O número de casos adicionais de câncer de mama em mulheres que utilizam TH é similar para todas as mulheres que iniciaram a TH, independente da idade de início do uso (entre 45-65 anos de idade) (vide Precauções e advertências).

Câncer endometrial

O risco de hiperplasia e câncer endometrial aumenta com o aumento da duração do uso de estrogênios isolados em mulheres com útero intacto. De acordo com dados de estudos epidemiológicos, a melhor estimativa do risco é que para mulheres que não utilizam TH, espera-se que cerca de 5 em cada 1000 tenham diagnóstico de câncer endometrial entre as idades de 50 e 65. Dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogênio, o aumento relatado no risco de câncer endometrial dentre usuárias de estrogênios isolados é de 2 a 12 vezes maior quando comparado a não-usuárias. A adição de um progestagênio à terapia de estrogênio isolado reduz significativamente este risco aumentado.

Outras reações adversas foram relatadas com o uso da terapia estrogênio/progestagênio:

- neoplasias estrógeno-dependente, benignas e malignas (ex. câncer endometrial);
- tromboembolismo venoso, como trombose venosa profunda pélvica ou de membros inferiores e embolismo pulmonar, foram mais freqüentes entre as usuárias de TH do que entre as não usuárias. Para maiores informações vide Contra-indicações e Precauções e advertências;
- infarto do miocárdio e AVC;
- coleditíase;
- distúrbios de pele e tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular;
- provável demência (vide Precauções e advertências).

Posologia e Modo de usar

Deve-se utilizar a menor dose eficaz tanto para o início quanto para a continuação do tratamento dos sintomas da menopausa.

Os comprimidos devem ser tomados de acordo com a seqüência indicada no blíster, em ciclos de 21 dias seguidos por uma pausa de sete dias.

Nos 11 primeiros dias do ciclo é tomado diariamente um comprimido branco contendo 2 mg de valerato de estradiol. Nos 10 dias subseqüentes é tomado diariamente um comprimido azul, contendo 2 mg de valerato de estradiol e 10 mg de acetato de medroxiprogesterona. O ciclo termina com uma pausa de 7 dias durante a qual ocorrerá um sangramento de privação.

Pacientes que não fazem uso de terapia hormonal:

- pacientes que possuem menstruação: iniciar o tratamento tomando o 1º comprimido branco no 5º dia da menstruação e continuar o tratamento seguindo o esquema posológico descrito acima.

- Pacientes menopausadas: iniciar o tratamento imediatamente tomando o 1º comprimido branco e continuar o tratamento seguindo o esquema posológico descrito acima.

Pacientes que estão trocando de uma terapia combinada contínua para Dilena podem iniciar o tratamento em qualquer dia.

Pacientes trocando de TH seqüencial ou outras TH cíclicas para Dilena podem iniciar o tratamento após o término do último ciclo de 28 dias.

Em caso de esquecimento de uma dose de Dilena, a mesma deve ser ignorada, continuando o tratamento normalmente no dia seguinte. O esquecimento de doses pode levar a um sangramento temporário.

Superdosagem

Superdosagem com estrogênios pode causar náusea, cefaléia e sangramento vaginal. De acordo com numerosos relatos, não foram observados efeitos danosos em crianças que ingeriram contraceptivos orais contendo altas doses de estrogênios. O tratamento de superdosagem com estrogênios é sintomático. Altas doses de acetato de medroxiprogesterona usado para o tratamento de câncer não resultaram em efeitos indesejáveis sérios.

Reg. MS - 1.0171.0074

Farm. Resp.: José Luis Moretti Farah – CRF-SP nº 16.509

Fabricado por: Orion Corporation - Turku - Finlândia

Importado e Distribuído por:

ORGANON DO BRASIL Indústria e Comércio Ltda.

Rua João Alfredo, 353 - São Paulo - SP - Brasil

CNPJ 03.560.974/0001-18 - Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

DNO 090017

Serviço de Atendimento ao Cliente

0800-7042590

helpline@organon.com.br



MATERIAL RECICLÁVEL