

ANGELIQ® Estradiol/Drospirenona

Apresentação: Cartucho contendo 1 blister-calendário com 28 comprimidos revestidos. Composição: Cada comprimido contém 1 mg de estradiol (correspondente a 1,033 mg de estradiol hemidratado) e 2 mg de drospirenona. Excipientes: lactose, amido, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, talco, dióxido de titânio, pigmento de óxido de ferro vermelho. **Indicações:** Terapia de reposição hormonal (TRH) para sintomas de deficiência de estrogênio em mulheres pós-menopausadas há mais de um ano; prevenção de osteoporose pós-menopausal em mulheres com risco de fraturas por osteoporose aumentada. **Contra-Indicações:** A TRH não deve ser iniciada na presença de qualquer das seguintes condições: sangramento vaginal anormal 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; presença ou história de doença renal grave enquanto os valores da função renal não retornarem ao normal; tromboembolismo arterial agudo; presença de trombose venosa profunda, distúrbios tromboembólicos ou antecedentes destas condições; hipertrigliceridemia grave; gravidez ou 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. **Precauções e advertências:** ANGELIQ® NÃO PODE SER USADO COMO CONTRACEPTIVO. 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 "Advertências" que constam na bula do produto; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso da TRH. Em caso de ocorrência ou agravamento de qualquer uma das condições ou fatores de risco mencionados a seguir, os benefícios da utilização da TRH devem ser avaliados frente aos possíveis riscos para cada paciente individualmente e discutidos com a mesma, antes de se optar pelo início ou continuação de sua utilização. **TROMBOEMBOLISMO VENOSO:** Estudos epidemiológicos e estudos controlados randomizados sugerem um aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), a relação risco-benefício deve ser cuidadosamente avaliada quando se prescrever TRH para mulheres que apresentem fator de risco para TEV. O risco de TEV pode estar temporariamente aumentado em casos de imobilização prolongada, grande 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. Deve-se descontinuar imediatamente o tratamento se ocorrerem sintomas ou suspeita de um evento tromboótico. **TROMBOEMBOLISMO ARTERIAL:** Dois grandes estudos clínicos realizados com estrogênios equinos conjugados (EEC) combinados com acetato de medroprogesterona (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. **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. 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 equinos 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 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 aumento no 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 à 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. 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, podem ocasionar hemorragias intra-abdominais com risco de vida para o paciente. Se ocorrer dor no abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal, deve-se incluir tumor hepático nas considerações diagnóstico-diferenciais. **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. **OUTRAS CONDIÇÕES:** deve-se descontinuar imediatamente o tratamento caso ocorram, pela primeira vez, enxaqueca ou cefaléias com intensidade e frequência fora do habitual, ou se houver outros sintomas que sejam possíveis sinais prodromáticos de oclusão cerebrovascular. Não foi estabelecida uma associação geral entre o uso da TRH e o desenvolvimento de hipertensão sistólica. 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 significativamente durante a TRH. ANGELIQ® apresenta um potencial para diminuir a pressão arterial em mulheres com pressão arterial elevada, dependendo da dose de DRSP. Pode ser necessário um ajuste de dose do anti-hipertensivo usado concomitantemente. 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 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, encontra-se 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 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. No caso de recorrência de icterícia colestática ou prurido colestático, os quais tenham surgido inicialmente durante uma gravidez ou durante o uso anterior de esteróides sexuais, deve-se descontinuar imediatamente o tratamento. 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 diabéticos 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 frequente ou persistente, recomenda-se avaliação endometrial. Miomas uterinos 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, como epilepsia, doença benigna da mama, asma, enxaqueca, porfiria, otosclerose, lúpus eritematoso sistêmico, coréia menor e que estiverem em TRH devem ser cuidadosamente monitoradas. **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:** ANGELIQ® é contra-indicado durante a gravidez e a lactação. Caso a paciente engravidar durante o uso de ANGELIQ®, deve-se descontinuar imediatamente o seu uso. Não existem dados clínicos sobre exposição ao ANGELIQ® durante a gestação. Estudos com animais demonstraram reações adversas durante a gestação e a lactação. O risco potencial para humanos é desconhecido. Os resultados de estudos epidemiológicos não indicaram efeito teratogênico decorrente da ingestão inadvertida de associações estrogênio/progestógeno durante a gestação. Pequenas quantidades de drospirenona são excretadas com o leite materno. **Reações Adversas:** Durante os primeiros meses de tratamento, podem ocorrer sangramento e gotejamento. Estes geralmente são temporários e normalmente desaparecem com a continuação do tratamento. A frequência de sangramento diminui com a duração do tratamento. Dor mamária é muito comum, relatada em aproximadamente 1 em cada 5 mulheres. **REAÇÕES POUCO FREQUENTES** (≥ 1/1000, < 1/100): dor nas costas ou pélvis, calafrios, mal-estar, valores anormais em exames laboratoriais, enxaqueca, hipertensão, dor torácica, palpitação, veias varicosas, trombose venosa, trombose ilíaca superficial, vasodilatação, distúrbio gastrointestinal, aumento de apetite, valores anormais da função hepática, edema localizado ou generalizado, ganho de peso, hiperlipemia, câbras musculares, artralgia, insônia, tontura, diminuição da libido, diminuição na capacidade de concentração, parosmia, sudorese, ansiedade, boca seca, vertigem, dispnéia, alopecia, alterações na pele ou cabelo, hirsutismo, câncer mamário, ingurgitamento mamário, distúrbio no paladar, vulvovaginite, distúrbio cervical ou endometrial, sangramento, dismenorréia, cisto ovariano, infecções no trato urinário ou incontinência urinária. **REAÇÕES ADVERSAS FREQUENTES** (≥ 1/100, < 1/10): dor no distensão abdominal, astenia, dor nas extremidades, náusea, cefaléia, alterações do humor, fadiga, alterações de peso, neoplasma benigno de mama, hipertrofia da mamária, leiomioma aumentado, neoplasia cervical, leucorréia. Em casos excepcionais, eritema nodoso, eritema multiforme, cloasma e dermatite hemorrágica têm sido descritos em mulheres usando TRH. **Interações medicamentosas:** EFEITOS DE OUTROS MEDICAMENTOS SOBRE ANGELIQ®: Um aumento da depuração de hormônios sexuais devido à indução de enzimas hepáticas pode reduzir a eficácia clínica do fármaco e eventualmente promover sangramento irregular. Tais propriedades de indução de enzimas hepáticas foram estabelecidas para hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina e rifampicina, assim como, suspeita-se da existência dessas propriedades também para oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina. Em casos raros, níveis reduzidos de estradiol foram observados com o uso concomitante de certos antibióticos (por exemplo, penicilinas e tetraciclina). Os principais metabólitos da DRSP são gerados sem a participação do sistema citocromo P450. Portanto, é pouco provável que os inibidores do sistema enzimático influenciem o metabolismo da DRSP. No entanto, inibidores do CYP3A4, tais como cimetidina, cetoconazol e outros, podem inibir o metabolismo do estradiol. Ingestão aguda de bebidas alcoólicas durante a TRH pode ocasionar elevação nos níveis de estradiol circulante. **INTERAÇÃO DE ANGELIQ® COM OUTROS MEDICAMENTOS:** observou-se em estudos de inibição *in vitro* e em estudo de interação *in vivo*, em voluntárias que utilizavam omeprazol como substrato marcador, que a DRSP apresenta pequena propensão para interagir com o metabolismo de outros fármacos. **INTERAÇÃO FARMACODINÂMICA COM MEDICAÇÃO ANTI-HIPERTENSIVA E COM ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDIAIS:** mulheres que fazem uso de ANGELIQ® e medicação anti-hipertensiva podem apresentar diminuição adicional na pressão arterial. É improvável o aumento no potássio sérico com o uso conjunto de ANGELIQ® e antiinflamatórios nãoesteroidais 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. **Posologia:** INÍCIO DO TRATAMENTO: No caso da 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 ANGELIQ® em qualquer dia. Pacientes que estão mudando de uma TRH combinada sequencial devem iniciar o tratamento no final do período programado de sangramento. **DOSE E ADMINISTRAÇÃO:** ingerir um comprimido ao dia, sem mastigar, diariamente, por 28 dias consecutivos, mantendo-se aproximadamente o mesmo horário. O tratamento é contínuo. Se ocorrer esquecimento de vários comprimidos, poderá ocorrer sangramento. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Rg.MS - 1.0020.0119. Este texto é o resumo da bula registrada no Ministério da Saúde. Para informações sobre precauções, motivos para interrupção, interações medicamentosas, hipersensibilidade e superdosagem, dentre outras, consulte a bula do produto, outros de nossos impressos mais detalhados ou telefone para o SAC (0800-7021241). B1 56 CCT/JUL06

Referências Bibliográficas: 1) Stassen JA, et al. The epidemiology of the association between hypertension and menopause. *Journal of Human Hypertension* (1998) 12, 587-592. 2) White, William B, et al. Effects of a new hormone therapy, drospirenona and 17-beta - Estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension*. 2006; 48:246-253. 3) Archer D.F. et al. Long-term safety of drospirenona-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005, 12(6): 716-727.

Errata

Na edição 7 do volume 30, no artigo “Mecanismo de centralização: da insuficiência placentária à adaptação circulatória fetal”, na página 369, a legenda da segunda imagem se refere à terceira, e a da terceira diz respeito à segunda.