

OESTROGEL[®]
(estradiol hemi-hidratado)
BESINS HEALTHCARE BRASIL

Gel
0,6 mg/g

BULA PARA PACIENTE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

OESTROGEL®

estradiol hemi-hidratado

APRESENTAÇÃO

Gel – estradiol hemi-hidratado 0,6 mg/g – embalagem com tubo de plástico de 80 g com válvula dosadora.

VIA TRANSDÉRMICA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 g do gel contém:

estradiol hemi-hidratado0,6 mg.

Excipientes: carbomer, trolamina, álcool etílico e água purificada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Oestrogel® é indicado para o tratamento de sinais e sintomas oriundos da deficiência do estrogênio relacionados a menopausa natural ou cirúrgica (ondas de calor, transpiração noturna, atrofia vaginal, vulvar e uretral e distúrbio no sono e astenia) e prevenção da osteoporose (perda óssea) pós-menopausa.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Oestrogel® funciona como uma terapia hormonal, fornecendo o hormônio sexual feminino estradiol, que está reduzido na menopausa.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar **Oestrogel®** nas seguintes condições:

- Hipersensibilidade (alergia) a qualquer um dos componentes da fórmula;
- Câncer de mama conhecido, prévio ou em suspeita;
- Câncer estrogênio-dependente suspeito ou conhecido (ex.: câncer endometrial);
- Sangramento vaginal de origem não determinada;
- Hiperplasia endometrial não tratada.
- Doença tromboembólica venosa atual ou prévia – tromboflebite (coágulo de sangue no interior do vaso com inflamação), trombose venosa profunda (coágulo de sangue no interior de vasos profundos) e embolia pulmonar (deslocamento do coágulo de sangue até o local da obstrução);
- Doença tromboembólica arterial atual ou recente – por exemplo, angina, acidentes vasculares cerebrais (derrames) ou coronários (infarto);
- Doença cardíaca embólica (obstrução, entupimento dos vasos cardíacos);

BULA PARA PACIENTE

- Doença hepática aguda ou histórico de doença hepática, desde que os testes de função hepática não tenham retornado ao normal;
- Gravidez suspeita ou confirmada;
- Porfiria (grupo de doenças genéticas raras causadas pelo acúmulo de substâncias que compõem a hemoglobina, a proteína que transporta oxigênio no sangue).

Interrompa imediatamente a utilização e consulte seu médico, se:

Ocorrer qualquer um destes casos citados acima, enquanto estiver fazendo uso do medicamento **Oestrogel®**, ou se uma das situações a seguir se apresentar:

- Hepatite ou mau funcionamento de seu fígado;
- Pressão arterial aumentar muito bruscamente;
- Tiver pela primeira vez dores de cabeça do tipo enxaqueca;
- Gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Este medicamento é contraindicado para o uso por lactantes (mulheres amamentando).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Precauções e advertências

- **Oestrogel®** não apresenta efeito anticoncepcional.
- Alguns estudos têm relatado aumento modesto no risco do câncer de mama em mulheres que fazem uso do tratamento de reposição hormonal com estrógenos por períodos prolongados (mais de cinco anos).
- Géis a base de álcool são inflamáveis. Evite fogo, chama ou fumar após a aplicação de **Oestrogel®** até sua secagem.
- O fumo pode aumentar o risco de desenvolvimento de problemas cardíacos ou vasculares em pacientes que estejam fazendo uso dessa medicação. Este risco aumenta em relação direta com a idade do paciente e o número de cigarros fumados por dia.
- Os agentes queratolíticos, géis ou cremes depilatórios e óleos podem alterar a absorção do estradiol hemi-hidratado, portanto recomenda-se evitar a aplicação do gel nos locais onde estes produtos tenham sido utilizados.
- Quando o estrogênio for prescrito a mulheres na pós-menopausa com útero, o uso associado de progesterona deve ser avaliado devido ao risco de câncer do endométrio. O tempo de uso de **Oestrogel®** deve ser de acordo com metas de tratamento e com a avaliação de riscos para cada mulher pelo médico.
- Pacientes em terapia de reposição com estrogênio podem necessitar de doses maiores do hormônio tireoidiano.
- Estrogênios podem causar algum grau de retenção de líquidos. Pacientes portadoras de condições que possam ser influenciadas por este fator, como disfunção cardíaca ou renal devem ser monitorizadas cuidadosamente enquanto usarem este medicamento.
- Estrogênios devem ser usados com cautela em pacientes com hipocalcemia grave (redução severa do cálcio no sangue).

BULA PARA PACIENTE

- Pacientes com colestase (redução do fluxo da bile) recorrente ou prurido (coceira) recorrente durante a gravidez, insuficiência renal, epilepsia (convulsões), asma, história familiar de câncer de mama, doença de fígado ou otospongiose (ou otosclerose, doença do ouvido que causa surdez progressiva), também merecem monitorização cuidadosa.
- Os benefícios e riscos do tratamento devem ser avaliados e monitorados com cautela em pacientes com asma, diabetes, epilepsia, enxaqueca, endometriose, hemangiomas hepáticos (crescimento dos vasos sanguíneos no fígado), hiperplasia (espessamento) endometrial, fibroma uterino (ou mioma), tumores benignos da pele, lúpus eritematoso sistêmico, tumor da hipófise secretor de prolactina (hormônio do leite) e porfiria (doença metabólica do sangue).
- Os estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema (inchaço pelo corpo) hereditário e adquirido.

O **Oestrogel**® não exerce nenhum efeito nefasto sobre o colesterol e triglicérides, sobre os fatores de coagulação, o substrato renina (ligado ao risco de hipertensão) e as globulinas de ligação aos hormônios sexuais (sinais de sobrecarga hepática).

Elevações ALT (alanina aminotransferase)

Medicamentos para o vírus da hepatite C (HCV) (como o regime de combinação ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com e sem ribavirina, bem como um regime com glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) podem causar aumentos nos resultados dos testes sanguíneos da função hepática (aumento da enzima hepática ALT) em mulheres usando contraceptivos hormonais combinados contendo etinilestradiol. **Oestrogel**® contém estradiol em vez de etinilestradiol. Não se sabe se pode ocorrer um aumento da enzima hepática ALT quando se utiliza **Oestrogel**® com este regime de combinação de HCV. O seu médico irá aconselhá-lo.

Hiperplasia do endométrio

O emprego de longa duração de estrógenos sem a adição de progestagênios aumenta o risco de crescimento anormal e de câncer da mucosa do útero, nas mulheres com útero. Para diminuir esse risco, é necessário que os estrógenos sejam utilizados em associação com uma progesterona no mínimo 12 dias por mês.

Hemorragias de ruptura

Durante os primeiros meses do tratamento podem ocorrer hemorragias de ruptura. O médico deverá ser avisado caso essas hemorragias de ruptura ocorram ainda alguns meses após o início do tratamento ou comecem somente após alguns meses.

Cuidado suplementar para as preparações de estrógenos em monoterapia

Os estrógenos sozinhos podem provocar uma degeneração dos focos residuais de endometriose. As mulheres nas quais o útero foi retirado, devido à endometriose, e nas quais focos de endometriose estão presentes, receberão prescrições suplementares de progestagênios.

Terapia de Reposição Hormonal (TRH) e câncer de mama

Estudos mostraram que o risco de câncer de mama é aumentado nas mulheres que, durante alguns anos, utilizaram estrógenos ou combinações de estrógenos-progestagênios. O risco aumenta com a duração do tratamento pela TRH e parece novamente diminuir até o nível de partida durante os cinco anos que seguem à interrupção de TRH.

BULA PARA PACIENTE

As mulheres que utilizam uma TRH combinada têm um risco ligeiramente mais elevado de câncer de mama que as mulheres que utilizam somente estrógenos.

As preparações combinadas podem aumentar a densidade das imagens mamográficas. Isso pode atrapalhar a detecção radiológica do câncer de mama.

TRH e Trombose

Resulta dos estudos que as mulheres que utilizam a TRH têm um risco duas a três vezes maior de ter trombose venosa (formação de coágulo sanguíneo em uma veia das pernas, pulmões ou em outras partes do corpo) que as mulheres que não utilizam a TRH. Estima-se que, em um período de 5 anos, para 1.000 mulheres que não utilizam TRH, cerca de 3 casos de trombose venosa ocorrem na faixa de idade de 50 a 59 anos e 8 na faixa de idade de 60 a 69 anos. Estima-se que, para 1.000 mulheres com boa saúde que utilizam a TRH, haja 4 casos a mais de trombose venosa na faixa de idade de 50 a 59 anos e cerca de 9 na faixa de idade de 60 a 69 anos. Esse risco suplementar é mais elevado durante o primeiro ano de uso da TRH.

O risco de trombose venosa é maior:

- se você tiver tido anteriormente uma trombose venosa ou se você tiver um distúrbio da coagulação;
- se houver casos de trombose venosa em seus parentes diretos;
- se você sofrer de lúpus eritematoso sistêmico (afecção específica do sistema imunológico).

Não se sabe com certeza se o fato de se ter varizes leva a um risco maior de trombose venosa.

Se uma dessas situações for aplicável ao paciente ou tiver sido no passado ou no caso de abortos espontâneos repetidos, um exame deve primeiramente ser feito para excluir uma predisposição à trombose venosa. Até que isso tenha sido feito ou antes que um tratamento com anticoagulante tenha sido iniciado, o tratamento com a TRH é contraindicado. Se o paciente já utilizar um anticoagulante, as vantagens e os inconvenientes da TRH devem ser cuidadosamente pesados.

Há também situações em que o risco de trombose venosa é temporariamente elevado:

- após um acidente;
- quando de grandes intervenções cirúrgicas;
- se durante um longo período, o paciente puder se mexer só um pouco (por exemplo, se tiver que ficar de repouso na cama).

Nessas situações, pode ser necessário a interrupção temporária – eventualmente já 4-6 semanas antes de uma operação – da utilização de **Oestrogel®**.

Se durante a utilização de **Oestrogel®**, o paciente tiver uma trombose venosa ou uma embolia pulmonar, deve-se imediatamente interromper a administração de **Oestrogel®**.

TRH e Afecções das Artérias Coronárias do Coração

Resulta de dois grandes estudos com um determinado tipo de TRH (estrógenos conjugados combinados com acetato de medroxiprogesterona) que o risco de doenças cardiovasculares durante o primeiro ano do uso de TRH foi aumentado. Não se tem ainda certeza se isso vale também para outros tipos de medicamentos utilizados para a TRH.

TRH e Acidente Vascular Cerebral

BULA PARA PACIENTE

Resulta de um estudo com um determinado tipo de TRH (estrógenos conjugados combinados com acetato de medroxiprogesterona) que o risco de acidente vascular cerebral durante o uso dessa TRH foi aumentado.

Estima-se que, em um período de 5 anos, para 1000 mulheres que não utilizam TRH, cerca de 3 casos de acidente vascular cerebral ocorrem nas idades de 50 a 59 anos e 11 nas idades de 60 a 69 anos. Estima-se que, para 1000 mulheres com boa saúde que fazem uso da TRH, cerca de um caso a mais de acidente vascular cerebral ocorrerá nas idades de 50 a 59 anos e cerca de 4 nas idades de 60 a 69 anos. Não está claro se isso vale também para outros tipos de medicamentos de TRH.

TRH e Câncer de Ovário

Em determinados estudos se menciona um risco acrescido de câncer dos ovários em mulheres sem útero que utilizam estrógenos durante mais de 5 a 10 anos. O risco de câncer do ovário durante o uso por um longo período de estrógenos combinados com progestagênios não é conhecido.

TRH e outras Afecções

O uso de **Oestrogel**[®] pode levar ao acúmulo de líquido no corpo. Por isso, se o funcionamento do coração ou rins estiver prejudicado no paciente, este deverá ser particularmente acompanhado durante o uso de **Oestrogel**[®].

Em determinados casos, o teor de colesterol pode aumentar fortemente durante o uso de estrógenos via oral e em raros casos levar à inflamação do pâncreas. Se o paciente tiver uma hipertrigliceridemia, este deverá, portanto, ser especialmente acompanhado durante o uso desses estrógenos.

Gravidez

Se ocorrer gravidez durante o uso de **Oestrogel**[®] para TRH, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

Lactação (amamentação)

Oestrogel[®] não é indicado durante a lactação.

Foi demonstrado que a administração de estrogênio a mães que amamentam diminui a quantidade e a qualidade do leite, e quantidades detectáveis foram identificadas no leite materno.

Crianças

Oestrogel[®] não é indicado para uso pediátrico e não há dados clínicos sobre o uso em crianças.

Idosos

Terapia hormonal com estrogênio mais progestinas (hormônio com efeito similar à progesterona) aumenta o risco de demência em mulheres pós-menopausa com 65 anos ou mais.

Interações medicamentosas

- Existe risco de redução da eficácia do estrogênio quando administrado em conjunto com indutores enzimáticos, como anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona), barbitúricos, griseofulvina, rifabutina e rifampicina. Embora a existência de tais interações ainda não esteja descrita com estrogênio por via transdérmica, poderá ser necessário monitoramento clínico e possível ajuste na dose de estrogênio.

BULA PARA PACIENTE

- Corticoides têm sua ação aumentada.
- Anticoagulantes orais têm a sua ação diminuída.
- Fármacos inibidores do citocromo CYP3A4 (eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol e ritonavir) e suco de grapefruit podem aumentar a concentração de estrogênios e podem resultar em efeitos indesejáveis.
- Foi demonstrado que os contraceptivos hormonais que contêm estrogênios diminuem significativamente as concentrações plasmáticas de lamotrigina quando coadministrados. Isso acontece devido à indução da glucuronidação da lamotrigina e pode impactar no controle de convulsões. Embora a interação potencial entre a terapia de reposição hormonal e a lamotrigina não tenha sido estudada, espera-se que exista uma interação semelhante, que pode levar a uma redução do controle de convulsões nas mulheres que tomam ambos os medicamentos em conjunto.

Interações com testes laboratoriais

- **Oestrogel®** pode acelerar o tempo de protrombina, o tempo parcial de tromboplastina e o tempo de agregação plaquetária, aumentar a contagem de plaquetas e alterar os fatores de coagulação.
- **Oestrogel®** pode influenciar os níveis dos hormônios da tireoide na circulação total.
- Pode ocorrer elevação dos níveis de outras proteínas de ligação no sangue.
- **Oestrogel®** pode aumentar a concentração plasmática do colesterol HDL, HDL2 e dos triglicerídeos, além de reduzir a concentração do colesterol LDL.

Interações farmacodinâmicas

Durante os ensaios clínicos com o regime de medicamentos combinados para HCV (vírus da hepatite) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com e sem ribavirina, elevações de ALT (enzima hepática) superiores a 5 vezes o limite superior do normal (LSN) foram significativamente mais frequentes em mulheres que utilizam medicamentos contendo etinilestradiol, tais como contraceptivos hormonais combinados (CHCs). Além disso, também em pacientes tratados com glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, foram observadas elevações de ALT em mulheres usando medicamentos contendo etinilestradiol, como CHCs. Mulheres que usam medicamentos contendo estrogênios além do etinilestradiol, como o estradiol e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, tiveram uma taxa de elevação de ALT semelhante àquelas que não receberam estrogênios; no entanto, devido ao número limitado de mulheres que tomam estes outros estrogênios, recomenda-se cautela na coadministração com os seguintes esquemas medicamentosos combinados de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir e também o esquema com ribavirina, glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

Na administração transdérmica, evita-se o efeito de primeira passagem no fígado, portanto a TRH com estrogênios (e progestágenos) aplicados pela via transdérmica pode ser menos afetado do que os hormônios orais devido aos indutores enzimáticos.

O uso concomitante de quaisquer medicamentos para a pele que alterem a produção de pele (por exemplo, medicamentos citotóxicos) deve ser evitado.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Informe seu médico da ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término.

BULA PARA PACIENTE

Informe seu médico se está amamentando.

Não use medicamentos sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de conservação

Oestrogel® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) em sua embalagem original.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas

Gel transparente e homogêneo.

Características organolépticas

Odor alcoólico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de usar

Uso transdérmico.

Este medicamento é de uso externo e não deve ser ingerido.

Deve-se tomar cuidado para assegurar a limpeza da pele e mãos durante a aplicação.

- Para o tubo de plástico de 80 g com válvula dosadora, antes do primeiro uso, pressionar completamente a válvula dosadora três vezes, descartando-se o gel liberado. Posteriormente, administrar a quantidade prescrita.
- **Oestrogel®** deve ser aplicado pela manhã ou à noite, na pele limpa e seca com as mãos, preferencialmente após o banho.
- Espalhar o gel preferencialmente no abdômen, coxas, braços, ombros ou ainda na região lombar. Não aplicar nas mamas, nas superfícies mucosas ou na pele irritada.
- Se uma consistência pegajosa persistir por mais de três minutos após a aplicação, isso significa que uma superfície de pele muito pequena foi coberta. Considere espalhar o gel mais amplamente na próxima aplicação.
- **Oestrogel®** deverá ser aplicado sempre no mesmo horário. Não é necessário massagear.
- O gel não provoca manchas, porém é aconselhável deixar o produto secar por aproximadamente dois minutos antes de vestir-se.
- Evitar o uso de outro produto no local escolhido para a aplicação do gel.
- Após a aplicação do **Oestrogel®** lavar as mãos com água e sabão.
- Não lavar o local da aplicação até após uma hora.

BULA PARA PACIENTE

Posologia

Aplicar uma medida (2,5 g de gel, equivalente a 1,5 mg de estradiol hemi-hidratado). Para apresentação de tubo plástico 80 g com válvula dosadora, a cada pressão libera-se 1,25 g de gel (equivalente a 0,75 mg de estradiol hemi-hidratado). Administrar a dose recomendada pelo período de 24 a 28 dias por mês, de acordo com a prescrição médica.

Em algumas pacientes a absorção de estradiol é insuficiente pela via transdérmica. Nesses casos, se os sintomas relacionados à deficiência de estrogênio persistirem, recomenda-se o uso de uma dose maior, outra forma ou outra via de administração do hormônio.

Se necessário, a dose pode ser readaptada após dois ou três ciclos de tratamento, de acordo com os sintomas clínicos e avaliação médica.

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer de aplicar o medicamento, a orientação é não dobrar a dose no dia seguinte. Se a próxima dose for em um intervalo menor que 12 horas, espere e aplique a dose normal no dia seguinte. Se o intervalo for maior que 12 horas, aplicar a dose esquecida e a dose normal do próximo dia. O esquecimento da dose diária do gel pode ocasionar pequeno sangramento vaginal.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Após o tratamento com estradiol em gel, os efeitos indesejáveis são geralmente leves e raramente requerem a retirada do tratamento. Os efeitos indesejáveis, se houver, geralmente ocorrem durante os primeiros meses de tratamento.

Os efeitos indesejáveis observados com produtos de TRH são apresentados na tabela 1. As reações adversas a medicamentos (RAMs) foram categorizadas como comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento) ou muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

BULA PARA PACIENTE

Tabela 1: Tabulação de reações adversas a medicamentos com base no relatório de frequência para total cumulativo de estradiol

Classe de Sistema de órgãos	Comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$)	Incomum ($>1/1.000$ e $\leq 1/100$)	Rara ($\geq 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$)	Muito rara ($\leq 1/10.000$)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição			Intolerância à glicose	
Transtornos psiquiátricos	Nervosismo, depressão		Mudança na libido	
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Enxaqueca, vertigem, sonolência	Agravamento da epilepsia	
Distúrbios gastrointestinais	Náusea, dor abdominal, cólicas-abdominais, inchaço abdominal, vômitos	Flatulência		
Distúrbios oculares				Intolerância a lentes de contato
Distúrbios vasculares		Trombose venosa superficial ou profunda, tromboflebite	Hipertensão arterial	
Distúrbios hepatobiliares		Testes hepáticos alterados, adenomas hepáticos, colelitíase	Colestase e icterícia	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Rash cutâneo, prurido, cloasma	Descoloração da pele, acne	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Cólicas musculares, dores nos membros	Artralgia	Dor óssea	
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Inchaço/dor nos seios, aumento dos seios, dismenorrea, menorragia, metrorragia, leucorreia, sangramentos (<i>spottings</i>), distúrbios	Neoplasia benigna da mama, pólio uterino, aumento de volume de fibromiomas uterinos, leiomioma, vaginite/candidíase vaginal,		

BULA PARA PACIENTE

	menstruais, hiperplasia endometrial	endometriose, mastodinia, agravamento de tumores estrógeno dependentes		
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Mudança de peso (aumento ou diminuição), retenção de água com edema periférico	Retenção sódica, sensação de inchaço, astenia	Reação anafilática (em mulheres, histórico de reação alérgica)	

BULA PARA PACIENTE

Risco de câncer de mama

- Um risco até 2 vezes maior de ter um diagnóstico de câncer de mama é relatado em mulheres que fazem terapia combinada de estrogênio-progestagênio por mais de 5 anos.
- O risco aumentado em usuárias de terapia somente com estrogênio é menor do que o observado em usuárias de combinações de estrogênio-progestagênio.
- O nível de risco depende da duração do uso.

Estimativas de risco absoluto com base nos resultados do maior ensaio randomizado controlado por placebo e da maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospectivos são apresentadas.

Maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospectivos – Risco adicional estimado de câncer de mama após 5 anos de uso em mulheres com IMC 27 (kg/m²)

Idade no início da TRH (anos)	Incidência por 1.000 usuárias de TRH ao longo de 5 anos (50-54 anos) ¹	Taxa de risco	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 5 anos
TRH de estrogênio isolado			
50	13,3	1,2	2,7
Estrógeno-progestagênio combinados			
50	13,3	1,6	8,0

¹ Retirado das taxas de incidência de base na Inglaterra em 2015 em mulheres com IMC 27 (kg/m²)

Nota: Como a incidência de base do câncer de mama difere por país da Europa, o número de casos adicionais de câncer de mama também mudará proporcionalmente.

Maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospectivos - Risco adicional estimado de câncer de mama após 10 anos de uso em mulheres com IMC 27 (kg/m²)

Idade no início da TRH (anos)	Incidência por 1000 não usuárias de TRH ao longo de 10 anos (50-59 anos) ¹	Taxa de risco	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH após 10 anos
TRH de estrogênio isolado			
50	26,6	1,3	7,1
Estrógeno-progestagênio combinados			
50	26,6	1,8	20,8

¹ Retirado das taxas de incidência de base na Inglaterra em 2015 em mulheres com IMC 27 (kg/m²)

Nota: Como a incidência de base do câncer de mama difere por país da Europa, o número de casos adicionais de câncer de mama também mudará proporcionalmente.

BULA PARA PACIENTE

Estudos WHI nos EUA – risco adicional de câncer de mama após uso de 5 anos

Faixa etária (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo por mais de 5 anos	Taxa de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH por mais de 5 anos (IC 95%)
CEE estrógeno isolado			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) ¹
CEE+MPA estrógeno e progestagênio²			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
¹ Estudo WHI em mulheres sem útero, que não mostraram um aumento no risco de câncer de mama. ² Quando a análise se restringiu às mulheres que não haviam utilizado TRH anteriormente ao estudo não houve risco aumentado aparente durante os primeiros 5 anos de tratamento: após 5 anos o risco era maior do que em não usuárias.			

Risco de câncer endometrial

Em mulheres na pós-menopausa com útero que não estão usando TRH, o risco de câncer endometrial é de cerca de 5 em cada 1.000 mulheres.

Em mulheres com útero, o uso de TRH de estrógeno isolado não é recomendado, porque aumenta o risco de câncer endometrial. Dependendo da duração do uso de terapia de estrógeno isolado e da dosagem de estrógeno, o aumento no risco de câncer endometrial em estudos epidemiológicos variou entre 5 e 55 casos extras diagnosticados em cada 1.000 mulheres entre idades de 50 e 65 anos.

A adição de um progestágeno à terapia de estrógeno isolado durante pelo menos 12 dias por ciclo pode evitar este risco aumentado. No Estudo de um Milhão de Mulheres, a utilização de 5 anos da TRH combinada (sequencial ou contínua) não aumentou o risco de câncer endometrial [(RR de 1,0 (0,8-1,2)].

Câncer de ovário

O uso prolongado de TRH com estrógeno isolado ou associado ao progestágeno tem sido associado a um risco ligeiramente aumentado de ter diagnóstico de câncer de ovário. Uma metanálise de 52 estudos epidemiológicos relatou um risco aumentado de câncer de ovário em mulheres em uso de TRH, em comparação com mulheres que nunca usaram TRH (RR 1,43; IC de 95%; 1,31-1,56). Para mulheres de 50 a 54 anos em uso de TRH há 5 anos foi demonstrado próximo a 1 caso extra a cada 2.000 usuárias. Nas mulheres de 50 a 54 anos que não fazem terapia de reposição hormonal, cerca de 2 mulheres em 2.000 serão diagnosticadas com câncer de ovário após um período de 5 anos.

Distúrbios cardiovasculares

Risco de tromboembolismo venoso

A TRH está associada a um risco relativo aumentado de 1,3 a 3 vezes de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano do uso de TRH. Resultados dos estudos WHI são apresentados:

BULA PARA PACIENTE

Estudo WHI – Risco adicional de TEV com uso por mais de 5 anos

Faixa etária (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo por mais de 5 anos	Taxa de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH (IC 95%)
Estrógeno isolado oral¹			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Estrógeno-progestágeno orais combinados			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

¹ Estudo em mulheres sem útero.

Risco de doença arterial coronariana

O risco de doença arterial coronariana é ligeiramente aumentado em usuárias de TRH combinada de estrógeno e progestágeno em idade superior a 60 anos.

Risco de AVC isquêmico

O uso de terapia de estrógeno isolado e de estrógeno e progestágeno associados está associado com um aumento de risco relativo de até 1,5 vezes de acidente vascular cerebral isquêmico. O risco de AVC hemorrágico não é aumentado durante o uso da TRH.

Este risco relativo não é dependente da idade ou duração do uso, mas como o risco basal é fortemente dependente da idade, o risco geral de acidente vascular cerebral em mulheres que usam TRH irá aumentar com a idade.

Estudos combinados de WHI – Risco adicional de AVC isquêmico¹ com uso por mais de 5 anos

Faixa etária (anos)	Incidência por 1.000 mulheres no braço placebo por mais de 5 anos	Taxa de risco e IC 95%	Casos adicionais por 1.000 usuárias de TRH por mais de 5 anos
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

¹ Nenhuma diferenciação foi feita entre AVC isquêmico e hemorrágico.

Os efeitos indesejáveis a seguir ocorrem com as TRH:

- Tumores benignos e malignos influenciados pelos hormônios estrógenos, por exemplo, câncer da mucosa uterina (câncer do endométrio);
- Crise cardíaca (infarto do miocárdio) e acidente vascular cerebral (AVC);
- Afecções da vesícula biliar;
- Afecções da pele, tais como:
 - Cloasma (manchas pigmentadas amarelo-amarronzadas, chamadas também de manchas de gravidez);
 - Eritema multiforme (forma de erupção onde existem também nódulos vesículas ou uma retenção de líquido);
 - Eritema nodoso (forma de erupção com nódulos azul-avermelhados dolorosos);
 - Púrpura vascular (pequenos pontos de hemorragias na pele).

BULA PARA PACIENTE

- Sintomas de demência.

Nas mulheres que utilizam uma TRH, ocorrem mais frequentemente uma trombose venosa e uma embolia pulmonar do que nas mulheres que não fazem uso de TRH.

Nas mulheres que utilizam uma TRH, o risco de câncer de mama é um pouco mais elevado e aumenta com o número de anos de utilização da TRH. Estima-se que, em 1000 mulheres que não utilizam TRH, haja cerca de 32 casos na faixa de idade de 50-64 anos que terão câncer de mama. Estima-se que, para 1000 mulheres que fazem uso de TRH durante 5 anos ou fizeram uso dela recentemente, haja cerca de 2 a 6 casos suplementares de câncer de mama. Se a TRH for utilizada durante 10 anos, esse aumento pode atingir até cerca de 5 a 19 casos suplementares para 1000 usuárias. O número de casos suplementares de câncer de mama não depende da idade na qual você iniciou o tratamento TRH (com a condição de que você tenha iniciado a TRH em uma idade compreendida entre 45 e 65 anos).

Nas mulheres que têm útero e que utilizam uma TRH contendo unicamente um estrógeno, o risco de câncer da mucosa uterina é ampliado e aumenta com o número de anos de utilização da TRH. Estima-se que, das 1000 mulheres que não utilizam TRH, haja cerca de 5 mulheres na faixa de idade de 50-65 anos que terão câncer de útero. Em função da duração e da importância da dose, estima-se que, para 1000 mulheres que utilizam somente um estrógeno, haja cerca de 10-60 casos suplementares de câncer da mucosa do útero.

Experiência pós-comercialização

Reações adversas medicamentosas suspeitas foram relatadas espontaneamente em associação com a administração de estradiol em gel transdérmico/tópico em mulheres com idade ≥ 40 anos. A experiência pós-comercialização está sujeita a subnotificação, especialmente no que diz respeito a reações adversas medicamentosas triviais e bem conhecidas. As reações relatadas mais frequentemente (não incluindo aquelas associadas à indicação do tratamento) foram:

- Distúrbios gerais e condições do local de administração: Reação no local da aplicação;
- Distúrbios do sistema imunológico: Hipersensibilidade;
- Distúrbio do sistema nervoso: Dor de cabeça e ansiedade;
- Distúrbios psiquiátricos: Insônia;
- Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: Artralgia;
- Distúrbios gastrointestinais: Náusea;
- Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama: Dor na mama.

O estradiol em gel é prescrito para mulheres na pós-menopausa para aliviar os sintomas de deficiência de estrogênio e reduzir o risco de osteoporose.

Os estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido.

A frequência cumulativa de angioedema com frequência "desconhecida" foi extremamente baixa após mais de 35 anos de experiência internacional e atualmente não atende aos parâmetros para inclusão nesta seção. Os ataques de angioedema hereditário (AEH) podem piorar em mulheres que tomam anticoncepcionais orais (ACOs) contendo estrogênio. Foi relatado que os ACOs somente com progestina reduzem a frequência dos ataques. A apresentação tardia desta doença e a precipitação de ataques por doses fisiológicas de terapia de reposição de estrogênio tornam este um caso altamente incomum.

BULA PARA PACIENTE

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em caso de superdosagem deve-se interromper o uso de **Oestrogel®** e procurar orientação médica.

Os efeitos de superdosagem podem ser: inchaço das mamas, aumento da barriga e ventre, enjoo, vômito, ansiedade e irritabilidade. Esses sinais desaparecem quando a dose é reduzida.

Em caso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.8759.0002

Produzido por:

Besins Manufacturing Belgium

Drogenbos – Bélgica

Importado e Registrado por:

Besins Healthcare Brasil Comercial e Distribuidora de Medicamentos Ltda.

Av. Monte Líbano (LOT M II P I LOGÍSTICO), 1.481, Anexo 1.507 – Jardim Ermida I – Jundiaí - SP

CNPJ 11.082.598/0003-93

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 02/04/2025.



BULA PARA PACIENTE

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/07/2014	0518041/14-4	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/01/2012	0028618/12-4	1455 – MEDICAMENTO NOVO - Registro de Concentração Nova no País	14/10/2013	Inclusão Inicial	VP e VPS	0,6 MG/G GEL CT TB AL X 80 G + REGUA DOS 0,6 MG/G GEL CT TB PLAS X 80 G + VAL DOS
23/12/2017	2316544/17-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/05/2015	0416957/15-3	10218 – MEDICAMENTO NOVO - Ampliação do prazo de validade	27/11/2017	VP:5 VPS: 7	VP e VPS	0,6 MG/G GEL CT TB PLAS X 80 G + VAL DOS
20/12/2019	3519956/19-3	10458 - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP e VPS	0,6 MG/G GEL CT TB PLAS X 80 G + VAL DOS

BULA PARA PACIENTE

23/04/2021	1554513/21-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP: Composição, 5, 7, 8, 9. VPS: Composição, 9.	VP e VPS	0,6 MG/G GEL CT TB PLAS X 80 G + VAL DOS
08/07/2021	2653671/21-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2021	2448062/21-2	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	24/06/2021	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP e VPS	0,6 MG/G GEL CT TB PLAS X 80 G + VAL DOS
02/01/2023	0000489/23-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4 VPS: 5 e 6	VP e VPS	0,6 MG/G GEL CT TB PLAS X 80 G + VAL DOS
04/04/2023	0337847/23-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	21/03/2023	0279823/23-9	11005 – RDC 73/2016 – NOVO – Alteração de razão social do local de	21/03/2023	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP e VPS	0,6 MG/G GEL CT TB PLAS X 80 G + VAL DOS

BULA PARA PACIENTE

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			fabricação do medicamento				
26/01/2024	0101389/24-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2023	1143876/23-7	70144 – AFE – Alteração – Modificação na extensão do CNPJ da matriz, exclusivamente em virtude do ato declaratório executivo nº 37/2007 da Receita Federal do Brasil (exceto AFE Produtos para Saúde – por estabelecimento)	29/12/2023	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP e VPS	0,6 MG/G GEL CT TB PLAS X 80 G + VAL DOS
01/02/2024	0127210/24-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4 VPS: 6	VP e VPS	0,6 MG/G GEL CT TB PLAS X 80 G + VAL DOS
02/04/2025	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto	-	-	-	-	VP: 3, 4, 6 e 8 VPS: 4, 5, 6, 8 e 9	VP e VPS	0,6 MG/G GEL CT TB PLAS X 80 G + VAL DOS

BULA PARA PACIENTE

		de Bula – RDC 60/12							
--	--	------------------------	--	--	--	--	--	--	--