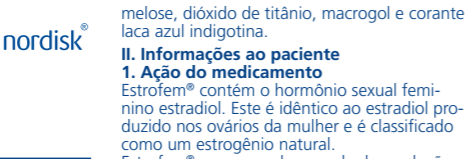


**Instruções para o uso do estojo calendário**  
**1. Ajuste o marcador de dias:**  
 Gire o disco interno para ajustar o dia da semana em frente à pequena aba plástica.

**2. Como tomar o primeiro comprimido:**  
 Quebre a aba plástica e retire o primeiro comprimido.

**3. Todo dia:**  
 Simplesmente mova um espaço do disco transparente em sentido horário como indicado pela seta. Retire o próximo comprimido. O disco transparente só pode ser movido após o comprimido ser retirado da abertura.



**I. Identificação do medicamento**

**Estrofem®**  
 estradiol

**Forma farmacêutica**  
 Comprimido revestido.

**Via de administração**  
 Oral

**Apresentações**  
 Embalagem contendo 1 estojo calendário com 28 comprimidos revestidos de 1 mg e embalagem contendo 1 estojo calendário com 28 comprimidos revestidos de 2 mg.

**USO ADULTO**  
**Composição**  
 Cada comprimido revestido de Estrofem® 1 mg contém:

estradiol . . . . . 1 mg  
 Excipientes: lactose monoidratada, amido, gelatina, talco, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, propilenoglicol e corante óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de Estrofem® 2 mg contém:  
 estradiol . . . . . 2 mg  
 Excipientes: lactose monoidratada, amido, gelatina, talco, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e corante azul indigotina.

**II. Informações ao paciente**  
**1. Ação do medicamento**  
 Estrofem® contém o hormônio sexual feminino estradiol. Este é idêntico ao estradiol produzido nos ovários da mulher e é classificado como um estrogênio natural.

Estrofem® age repondo a perda da produção de estrogênio, que ocorre nas mulheres na menopausa, aliviando os seus sintomas.

**2. Indicação do medicamento**

Estrofem® (estradiol) é usado na terapia de reposição hormonal (TRH) sendo indicado para:

- Alívio ou eliminação dos sintomas da menopausa (ondas de calor, suores noturnos, secura vaginal etc, que acontecem devido à falta de hormônio sexual feminino produzido pelos ovários) em mulheres que já não têm o útero intacto.
- Prevenção da osteoporose (enfraquecimento dos ossos), se você estiver sob alto risco de fratura e se você não puder tomar outros medicamentos para este fim.

A experiência do tratamento em mulheres com mais de 65 anos é limitada.

**3. Riscos do medicamento**

**Contra-indicações**  
 Você não deve tomar Estrofem® (estradiol) se você:

- Tem, suspeita ter, ou já teve câncer da mama.
- Tem ou suspeita ter um tumor hormônio-dependente (por exemplo, câncer do revestimento interno do útero).
- Apresenta sangramento vaginal anormal.
- Apresenta uma condição chamada hiperplasia endometrial (crescimento excessivo do

revestimento interno do útero) e não está sendo tratada para isto.

- Tem ou teve trombose venosa profunda ou embolia pulmonar (formação de um coágulo de sangue nos vasos sanguíneos das pernas ou dos pulmões).
- Histórico ou fatores de risco para coágulos sanguíneos;
- Fatores de risco para o desenvolvimento de tumores estrogênio-dependentes, como parentes próximos com câncer da mama;
- Pressão sanguínea alta;
- Distúrbios hepáticos como adenoma do fígado (um tumor benigno);
- Diabetes mellitus;
- Cálculo biliar;
- Enxaqueca ou dor de cabeça forte;
- Lúpus eritematoso sistêmico (doença auto-imune);
- Hiperplasia endometrial prévia (crescimento excessivo do revestimento interno do útero);
- Hiperplasia endometrial (crescimento excessivo do revestimento interno do útero);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerose (perda auditiva progressiva).

**Razões para interromper o tratamento imediatamente:**  
 Você deve interromper imediatamente o tratamento se desenvolver qualquer uma das condições mencionadas no item "Contra-Indicações" ou qualquer uma das seguintes condições:

- Icterícia (coloração amarela da pele e dos olhos) ou outros problemas hepáticos;
- Aumento significativo na pressão sanguínea;
- Aparecimento de dor de cabeça do tipo enxaqueca;

deve querer acompanhá-la mais de perto. Estas condições podem ocorrer ou se agravar durante o tratamento com Estrofem®:

- Gravidez.
- Hiperplasia endometrial (crescimento excessivo do revestimento interno do útero):**  
 Foi estabelecido que o uso de estrogênios isoladamente por longos períodos aumenta o risco de câncer do endométrio (câncer do revestimento interno do útero). O uso de um progestogênio durante, pelo menos, parte do seu ciclo, em combinação com o estrogênio, contribui muito para reduzir esse risco adicional. Se você passou por histerectomia (remoção do seu útero), o seu médico pode decidir que você precisa tomar somente um estrogênio. Em mulheres que passaram por uma histerectomia devido à endometriose (deposição de mucosa uterina fora do útero), existe um risco de câncer em qualquer resíduo de endométrio não removido. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição de estrogênios também é recomendada. Se você não sofreu uma histerectomia, o seu médico pode ter-lhe receitado um estrogênio e um progestogênio separadamente, ou um produto para terapia de reposição hormonal que contém ambos. Algumas mulheres apresentam hemorragia súbita ou de escape durante os primeiros meses da TRH. Se você tiver alguma hemorragia súbita ou de escape que continue por mais tempo do que nos primeiros meses, ou inicie após algum tempo de TRH ou que continue mesmo apesar de você ter parado com a TRH, você deve informar o seu médico o mais brevemente possível.

muldo de depósitos gordurosos (por exemplo, na aterosclerose) e, pela presença de um coágulo sanguíneo (trombose). Isso pode resultar em angina (dor no peito que irradia para o braço esquerdo, pescoço, mandíbula ou escápula) e, em casos graves, um ataque cardíaco.

Resultados de 2 grandes estudos sugerem que a TRH não tem efeito benéfico sobre as doenças cardíacas. As mulheres, nestes estudos, que utilizaram comprimidos para TRH contendo estrogênios conjugados equinos (ECE) e acetato de medroxiprogesterona (AMP), mostraram um ligeiro aumento do risco de doença cardíaca no primeiro ano de uso. Para os outros produtos da TRH existem apenas dados limitados de estudos controlados randomizados que analisam os efeitos na morbidade ou mortalidade cardiovascular. Todas as mulheres têm uma pequena chance de ter um coágulo sanguíneo nas veias, na perna, no pulmão ou em outras partes do corpo utilizando ou não a TRH. Para as mulheres de 50 a 59 anos que utilizam a TRH por 5 anos, isso equivaleria a cerca de 4 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 3 casos para não-usuárias da TRH. No entanto, o risco de TEV aumenta com a idade, assim, para mulheres que utilizam a TRH por 5 anos entre as idades de 60 e 69 anos, isso equivaleria a cerca de 9 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 8 casos para não-usuárias da TRH. Estes coágulos sanguíneos ocorrem com mais frequência no primeiro ano da TRH do que posteriormente. Algumas pacientes já estão sob risco de desenvolver TEV e este risco pode aumentar

com o uso da TRH. Se você ou um membro da sua família tiver um histórico de TEV, se você estiver com excesso grave de peso, se sofrer de uma condição conhecida como lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou teve vários abortos, ou estiver sob tratamento com medicamentos anticoagulantes (por exemplo, varfarina), então a TRH pode aumentar o seu risco de desenvolver TEV. Certifique-se de que o seu médico está ciente, se alguma das condições acima se aplicar a você.

O risco de TEV também pode ser temporariamente aumentado se você ficar imobilizada durante muito tempo, se sofrer graves lesões no seu corpo ou se sofrer cirurgias de grande porte. Se você sabe que será submetida a uma operação que resultará na sua imobilização por um longo tempo, particularmente cirurgia que afeta o abdômen ou as pernas, informe o seu médico. Você poderá ser instruída a interromper a TRH por quatro a seis semanas antes da cirurgia para reduzir o risco de TEV. Você deve continuar com o seu medicamento assim que você estiver com completa mobilidade novamente. Se você desenvolver inchaço doloroso em sua perna ou dor súbita no peito e apresentar dificuldade em respirar, você deve parar de tomar seu medicamento para TRH e consultar o seu médico imediatamente, uma vez que estes podem ser sinais precoces de TEV.

**Doença cardíaca:**  
 A doença arterial coronariana ocorre quando o fluxo de sangue e nutrientes para o coração é limitado. Isto pode ser causado pelo acú-

muldo de depósitos gordurosos (por exemplo, na aterosclerose) e, pela presença de um coágulo sanguíneo (trombose). Isso pode resultar em angina (dor no peito que irradia para o braço esquerdo, pescoço, mandíbula ou escápula) e, em casos graves, um ataque cardíaco.

Resultados de 2 grandes estudos sugerem que a TRH não tem efeito benéfico sobre as doenças cardíacas. As mulheres, nestes estudos, que utilizaram comprimidos para TRH contendo estrogênios conjugados equinos (ECE) e acetato de medroxiprogesterona (AMP), mostraram um ligeiro aumento do risco de doença cardíaca no primeiro ano de uso. Para os outros produtos da TRH existem apenas dados limitados de estudos controlados randomizados que analisam os efeitos na morbidade ou mortalidade cardiovascular. Todas as mulheres têm uma pequena chance de ter um coágulo sanguíneo nas veias, na perna, no pulmão ou em outras partes do corpo utilizando ou não a TRH. Para as mulheres de 50 a 59 anos que utilizam a TRH por 5 anos, isso equivaleria a cerca de 4 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 3 casos para não-usuárias da TRH. No entanto, o risco de TEV aumenta com a idade, assim, para mulheres que utilizam a TRH por 5 anos entre as idades de 60 e 69 anos, isso equivaleria a cerca de 9 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 8 casos para não-usuárias da TRH. Estes coágulos sanguíneos ocorrem com mais frequência no primeiro ano da TRH do que posteriormente. Algumas pacientes já estão sob risco de desenvolver TEV e este risco pode aumentar

com o uso da TRH. Se você ou um membro da sua família tiver um histórico de TEV, se você estiver com excesso grave de peso, se sofrer de uma condição conhecida como lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou teve vários abortos, ou estiver sob tratamento com medicamentos anticoagulantes (por exemplo, varfarina), então a TRH pode aumentar o seu risco de desenvolver TEV. Certifique-se de que o seu médico está ciente, se alguma das condições acima se aplicar a você.

**Câncer da mama:**  
 Toda mulher corre o risco de ter câncer de mama usando ou não a terapia de reposição hormonal (TRH). Existe um ligeiro aumento deste risco para as mulheres que utilizam a TRH por mais de 5 anos, em comparação com as mulheres da mesma idade que nunca utilizaram a TRH. Este risco aumenta com a duração da TRH e volta ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após sua interrupção. Há evidências de que os cânceres de mama, em pacientes (livre de sangramento) que tomam continuamente produto com a combinação de estrogênio conjugado equino (ECE) e acetato de medroxiprogesterona (AMP), são ligeiramente maiores em tamanho e se espalham mais frequentemente para os linfonodos locais, do que em mulheres que não usaram o produto. Para as mulheres entre 50 e 64 anos de idade que não estejam usando a TRH, cerca de 32 em cada 1000 terá câncer de mama diagnosticado. Para as mulheres entre 50 e 64 anos de idade que utilizam a TRH somente com estrogênio, o número extra de cânceres de mama encontrado em cada 1000 mulheres foi de 1,5 e 5 após 5 e 10 anos de tratamento com a TRH, respectivamente. O risco não depende da idade e é o mesmo se você iniciou a terapia de reposição hormonal aos 40, 50 ou 60 anos de idade. Se você estiver preocupada com o risco de câncer de mama, converse com o seu médico sobre os riscos e os benefícios da TRH.

**Coágulos sanguíneos:**  
 A trombose venosa (também chamada de trombose venosa profunda ou TVP) é um quadro muito raro que ocorre quando coágulos de sangue são formados nas veias, geralmente na panturrilha, deixando a perna vermelha, inchada e geralmente dolorida. Estes coágulos podem raramente mover-se e circular pelo sangue, um processo chamado tromboembolismo venoso (TEV). Se um coágulo ficar preso nos pulmões pode causar uma obstrução, conhecida como embolia pulmonar, o que pode provocar dificuldades respiratórias e uma forte dor no peito e/ou colapso ou desmaio. Na maioria dos casos, esses coágulos podem ser tratados com sucesso, mas em algumas situações podem evoluir para quadros muito graves e até mesmo fatais.

Todas as mulheres têm uma pequena chance de ter um coágulo sanguíneo nas veias, na perna, no pulmão ou em outras partes do corpo utilizando ou não a TRH. Para as mulheres de 50 a 59 anos que utilizam a TRH por 5 anos, isso equivaleria a cerca de 4 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 3 casos para não-usuárias da TRH. No entanto, o risco de TEV aumenta com a idade, assim, para mulheres que utilizam a TRH por 5 anos entre as idades de 60 e 69 anos, isso equivaleria a cerca de 9 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 8 casos para não-usuárias da TRH. Estes coágulos sanguíneos ocorrem com mais frequência no primeiro ano da TRH do que posteriormente. Algumas pacientes já estão sob risco de desenvolver TEV e este risco pode aumentar

com o uso da TRH. Se você ou um membro da sua família tiver um histórico de TEV, se você estiver com excesso grave de peso, se sofrer de uma condição conhecida como lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou teve vários abortos, ou estiver sob tratamento com medicamentos anticoagulantes (por exemplo, varfarina), então a TRH pode aumentar o seu risco de desenvolver TEV. Certifique-se de que o seu médico está ciente, se alguma das condições acima se aplicar a você.

O risco de TEV também pode ser temporariamente aumentado se você ficar imobilizada durante muito tempo, se sofrer graves lesões no seu corpo ou se sofrer cirurgias de grande porte. Se você sabe que será submetida a uma operação que resultará na sua imobilização por um longo tempo, particularmente cirurgia que afeta o abdômen ou as pernas, informe o seu médico. Você poderá ser instruída a interromper a TRH por quatro a seis semanas antes da cirurgia para reduzir o risco de TEV. Você deve continuar com o seu medicamento assim que você estiver com completa mobilidade novamente. Se você desenvolver inchaço doloroso em sua perna ou dor súbita no peito e apresentar dificuldade em respirar, você deve parar de tomar seu medicamento para TRH e consultar o seu médico imediatamente, uma vez que estes podem ser sinais precoces de TEV.

**Doença cardíaca:**  
 A doença arterial coronariana ocorre quando o fluxo de sangue e nutrientes para o coração é limitado. Isto pode ser causado pelo acú-

muldo de depósitos gordurosos (por exemplo, na aterosclerose) e, pela presença de um coágulo sanguíneo (trombose). Isso pode resultar em angina (dor no peito que irradia para o braço esquerdo, pescoço, mandíbula ou escápula) e, em casos graves, um ataque cardíaco.

Resultados de 2 grandes estudos sugerem que a TRH não tem efeito benéfico sobre as doenças cardíacas. As mulheres, nestes estudos, que utilizaram comprimidos para TRH contendo estrogênios conjugados equinos (ECE) e acetato de medroxiprogesterona (AMP), mostraram um ligeiro aumento do risco de doença cardíaca no primeiro ano de uso. Para os outros produtos da TRH existem apenas dados limitados de estudos controlados randomizados que analisam os efeitos na morbidade ou mortalidade cardiovascular. Todas as mulheres têm uma pequena chance de ter um coágulo sanguíneo nas veias, na perna, no pulmão ou em outras partes do corpo utilizando ou não a TRH. Para as mulheres de 50 a 59 anos que utilizam a TRH por 5 anos, isso equivaleria a cerca de 4 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 3 casos para não-usuárias da TRH. No entanto, o risco de TEV aumenta com a idade, assim, para mulheres que utilizam a TRH por 5 anos entre as idades de 60 e 69 anos, isso equivaleria a cerca de 9 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 8 casos para não-usuárias da TRH. Estes coágulos sanguíneos ocorrem com mais frequência no primeiro ano da TRH do que posteriormente. Algumas pacientes já estão sob risco de desenvolver TEV e este risco pode aumentar

com o uso da TRH. Se você ou um membro da sua família tiver um histórico de TEV, se você estiver com excesso grave de peso, se sofrer de uma condição conhecida como lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou teve vários abortos, ou estiver sob tratamento com medicamentos anticoagulantes (por exemplo, varfarina), então a TRH pode aumentar o seu risco de desenvolver TEV. Certifique-se de que o seu médico está ciente, se alguma das condições acima se aplicar a você.

O risco de TEV também pode ser temporariamente aumentado se você ficar imobilizada durante muito tempo, se sofrer graves lesões no seu corpo ou se sofrer cirurgias de grande porte. Se você sabe que será submetida a uma operação que resultará na sua imobilização por um longo tempo, particularmente cirurgia que afeta o abdômen ou as pernas, informe o seu médico. Você poderá ser instruída a interromper a TRH por quatro a seis semanas antes da cirurgia para reduzir o risco de TEV. Você deve continuar com o seu medicamento assim que você estiver com completa mobilidade novamente. Se você desenvolver inchaço doloroso em sua perna ou dor súbita no peito e apresentar dificuldade em respirar, você deve parar de tomar seu medicamento para TRH e consultar o seu médico imediatamente, uma vez que estes podem ser sinais precoces de TEV.

**Doença cardíaca:**  
 A doença arterial coronariana ocorre quando o fluxo de sangue e nutrientes para o coração é limitado. Isto pode ser causado pelo acú-

muldo de depósitos gordurosos (por exemplo, na aterosclerose) e, pela presença de um coágulo sanguíneo (trombose). Isso pode resultar em angina (dor no peito que irradia para o braço esquerdo, pescoço, mandíbula ou escápula) e, em casos graves, um ataque cardíaco.

Resultados de 2 grandes estudos sugerem que a TRH não tem efeito benéfico sobre as doenças cardíacas. As mulheres, nestes estudos, que utilizaram comprimidos para TRH contendo estrogênios conjugados equinos (ECE) e acetato de medroxiprogesterona (AMP), mostraram um ligeiro aumento do risco de doença cardíaca no primeiro ano de uso. Para os outros produtos da TRH existem apenas dados limitados de estudos controlados randomizados que analisam os efeitos na morbidade ou mortalidade cardiovascular. Todas as mulheres têm uma pequena chance de ter um coágulo sanguíneo nas veias, na perna, no pulmão ou em outras partes do corpo utilizando ou não a TRH. Para as mulheres de 50 a 59 anos que utilizam a TRH por 5 anos, isso equivaleria a cerca de 4 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 3 casos para não-usuárias da TRH. No entanto, o risco de TEV aumenta com a idade, assim, para mulheres que utilizam a TRH por 5 anos entre as idades de 60 e 69 anos, isso equivaleria a cerca de 9 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 8 casos para não-usuárias da TRH. Estes coágulos sanguíneos ocorrem com mais frequência no primeiro ano da TRH do que posteriormente. Algumas pacientes já estão sob risco de desenvolver TEV e este risco pode aumentar

com o uso da TRH. Se você ou um membro da sua família tiver um histórico de TEV, se você estiver com excesso grave de peso, se sofrer de uma condição conhecida como lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou teve vários abortos, ou estiver sob tratamento com medicamentos anticoagulantes (por exemplo, varfarina), então a TRH pode aumentar o seu risco de desenvolver TEV. Certifique-se de que o seu médico está ciente, se alguma das condições acima se aplicar a você.

O risco de TEV também pode ser temporariamente aumentado se você ficar imobilizada durante muito tempo, se sofrer graves lesões no seu corpo ou se sofrer cirurgias de grande porte. Se você sabe que será submetida a uma operação que resultará na sua imobilização por um longo tempo, particularmente cirurgia que afeta o abdômen ou as pernas, informe o seu médico. Você poderá ser instruída a interromper a TRH por quatro a seis semanas antes da cirurgia para reduzir o risco de TEV. Você deve continuar com o seu medicamento assim que você estiver com completa mobilidade novamente. Se você desenvolver inchaço doloroso em sua perna ou dor súbita no peito e apresentar dificuldade em respirar, você deve parar de tomar seu medicamento para TRH e consultar o seu médico imediatamente, uma vez que estes podem ser sinais precoces de TEV.

**Doença cardíaca:**  
 A doença arterial coronariana ocorre quando o fluxo de sangue e nutrientes para o coração é limitado. Isto pode ser causado pelo acú-

muldo de depósitos gordurosos (por exemplo, na aterosclerose) e, pela presença de um coágulo sanguíneo (trombose). Isso pode resultar em angina (dor no peito que irradia para o braço esquerdo, pescoço, mandíbula ou escápula) e, em casos graves, um ataque cardíaco.

Resultados de 2 grandes estudos sugerem que a TRH não tem efeito benéfico sobre as doenças cardíacas. As mulheres, nestes estudos, que utilizaram comprimidos para TRH contendo estrogênios conjugados equinos (ECE) e acetato de medroxiprogesterona (AMP), mostraram um ligeiro aumento do risco de doença cardíaca no primeiro ano de uso. Para os outros produtos da TRH existem apenas dados limitados de estudos controlados randomizados que analisam os efeitos na morbidade ou mortalidade cardiovascular. Todas as mulheres têm uma pequena chance de ter um coágulo sanguíneo nas veias, na perna, no pulmão ou em outras partes do corpo utilizando ou não a TRH. Para as mulheres de 50 a 59 anos que utilizam a TRH por 5 anos, isso equivaleria a cerca de 4 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 3 casos para não-usuárias da TRH. No entanto, o risco de TEV aumenta com a idade, assim, para mulheres que utilizam a TRH por 5 anos entre as idades de 60 e 69 anos, isso equivaleria a cerca de 9 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 8 casos para não-usuárias da TRH. Estes coágulos sanguíneos ocorrem com mais frequência no primeiro ano da TRH do que posteriormente. Algumas pacientes já estão sob risco de desenvolver TEV e este risco pode aumentar

com o uso da TRH. Se você ou um membro da sua família tiver um histórico de TEV, se você estiver com excesso grave de peso, se sofrer de uma condição conhecida como lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou teve vários abortos, ou estiver sob tratamento com medicamentos anticoagulantes (por exemplo, varfarina), então a TRH pode aumentar o seu risco de desenvolver TEV. Certifique-se de que o seu médico está ciente, se alguma das condições acima se aplicar a você.

O risco de TEV também pode ser temporariamente aumentado se você ficar imobilizada durante muito tempo, se sofrer graves lesões no seu corpo ou se sofrer cirurgias de grande porte. Se você sabe que será submetida a uma operação que resultará na sua imobilização por um longo tempo, particularmente cirurgia que afeta o abdômen ou as pernas, informe o seu médico. Você poderá ser instruída a interromper a TRH por quatro a seis semanas antes da cirurgia para reduzir o risco de TEV. Você deve continuar com o seu medicamento assim que você estiver com completa mobilidade novamente. Se você desenvolver inchaço doloroso em sua perna ou dor súbita no peito e apresentar dificuldade em respirar, você deve parar de tomar seu medicamento para TRH e consultar o seu médico imediatamente, uma vez que estes podem ser sinais precoces de TEV.

**Doença cardíaca:**  
 A doença arterial coronariana ocorre quando o fluxo de sangue e nutrientes para o coração é limitado. Isto pode ser causado pelo acú-

muldo de depósitos gordurosos (por exemplo, na aterosclerose) e, pela presença de um coágulo sanguíneo (trombose). Isso pode resultar em angina (dor no peito que irradia para o braço esquerdo, pescoço, mandíbula ou escápula) e, em casos graves, um ataque cardíaco.

Resultados de 2 grandes estudos sugerem que a TRH não tem efeito benéfico sobre as doenças cardíacas. As mulheres, nestes estudos, que utilizaram comprimidos para TRH contendo estrogênios conjugados equinos (ECE) e acetato de medroxiprogesterona (AMP), mostraram um ligeiro aumento do risco de doença cardíaca no primeiro ano de uso. Para os outros produtos da TRH existem apenas dados limitados de estudos controlados randomizados que analisam os efeitos na morbidade ou mortalidade cardiovascular. Todas as mulheres têm uma pequena chance de ter um coágulo sanguíneo nas veias, na perna, no pulmão ou em outras partes do corpo utilizando ou não a TRH. Para as mulheres de 50 a 59 anos que utilizam a TRH por 5 anos, isso equivaleria a cerca de 4 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 3 casos para não-usuárias da TRH. No entanto, o risco de TEV aumenta com a idade, assim, para mulheres que utilizam a TRH por 5 anos entre as idades de 60 e 69 anos, isso equivaleria a cerca de 9 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 8 casos para não-usuárias da TRH. Estes coágulos sanguíneos ocorrem com mais frequência no primeiro ano da TRH do que posteriormente. Algumas pacientes já estão sob risco de desenvolver TEV e este risco pode aumentar

com o uso da TRH. Se você ou um membro da sua família tiver um histórico de TEV, se você estiver com excesso grave de peso, se sofrer de uma condição conhecida como lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou teve vários abortos, ou estiver sob tratamento com medicamentos anticoagulantes (por exemplo, varfarina), então a TRH pode aumentar o seu risco de desenvolver TEV. Certifique-se de que o seu médico está ciente, se alguma das condições acima se aplicar a você.

O risco de TEV também pode ser temporariamente aumentado se você ficar imobilizada durante muito tempo, se sofrer graves lesões no seu corpo ou se sofrer cirurgias de grande porte. Se você sabe que será submetida a uma operação que resultará na sua imobilização por um longo tempo, particularmente cirurgia que afeta o abdômen ou as pernas, informe o seu médico. Você poderá ser instruída a interromper a TRH por quatro a seis semanas antes da cirurgia para reduzir o risco de TEV. Você deve continuar com o seu medicamento assim que você estiver com completa mobilidade novamente. Se você desenvolver inchaço doloroso em sua perna ou dor súbita no peito e apresentar dificuldade em respirar, você deve parar de tomar seu medicamento para TRH e consultar o seu médico imediatamente, uma vez que estes podem ser sinais precoces de TEV.

**Doença cardíaca:**  
 A doença arterial coronariana ocorre quando o fluxo de sangue e nutrientes para o coração é limitado. Isto pode ser causado pelo acú-

muldo de depósitos gordurosos (por exemplo, na aterosclerose) e, pela presença de um coágulo sanguíneo (trombose). Isso pode resultar em angina (dor no peito que irradia para o braço esquerdo, pescoço, mandíbula ou escápula) e, em casos graves, um ataque cardíaco.

Resultados de 2 grandes estudos sugerem que a TRH não tem efeito benéfico sobre as doenças cardíacas. As mulheres, nestes estudos, que utilizaram comprimidos para TRH contendo estrogênios conjugados equinos (ECE) e acetato de medroxiprogesterona (AMP), mostraram um ligeiro aumento do risco de doença cardíaca no primeiro ano de uso. Para os outros produtos da TRH existem apenas dados limitados de estudos controlados randomizados que analisam os efeitos na morbidade ou mortalidade cardiovascular. Todas as mulheres têm uma pequena chance de ter um coágulo sanguíneo nas veias, na perna, no pulmão ou em outras partes do corpo utilizando ou não a TRH. Para as mulheres de 50 a 59 anos que utilizam a TRH por 5 anos, isso equivaleria a cerca de 4 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 3 casos para não-usuárias da TRH. No entanto, o risco de TEV aumenta com a idade, assim, para mulheres que utilizam a TRH por 5 anos entre as idades de 60 e 69 anos, isso equivaleria a cerca de 9 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 8 casos para não-usuárias da TRH. Estes coágulos sanguíneos ocorrem com mais frequência no primeiro ano da TRH do que posteriormente. Algumas pacientes já estão sob risco de desenvolver TEV e este risco pode aumentar

com o uso da TRH. Se você ou um membro da sua família tiver um histórico de TEV, se você estiver com excesso grave de peso, se sofrer de uma condição conhecida como lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou teve vários abortos, ou estiver sob tratamento com medicamentos anticoagulantes (por exemplo, varfarina), então a TRH pode aumentar o seu risco de desenvolver TEV. Certifique-se de que o seu médico está ciente, se alguma das condições acima se aplicar a você.

O risco de TEV também pode ser temporariamente aumentado se você ficar imobilizada durante muito tempo, se sofrer graves lesões no seu corpo ou se sofrer cirurgias de grande porte. Se você sabe que será submetida a uma operação que resultará na sua imobilização por um longo tempo, particularmente cirurgia que afeta o abdômen ou as pernas, informe o seu médico. Você poderá ser instruída a interromper a TRH por quatro a seis semanas antes da cirurgia para reduzir o risco de TEV. Você deve continuar com o seu medicamento assim que você estiver com completa mobilidade novamente. Se você desenvolver inchaço doloroso em sua perna ou dor súbita no peito e apresentar dificuldade em respirar, você deve parar de tomar seu medicamento para TRH e consultar o seu médico imediatamente, uma vez que estes podem ser sinais precoces de TEV.

**Doença cardíaca:**  
 A doença arterial coronariana ocorre quando o fluxo de sangue e nutrientes para o coração é limitado. Isto pode ser causado pelo acú-

muldo de depósitos gordurosos (por exemplo, na aterosclerose) e, pela presença de um coágulo sanguíneo (trombose). Isso pode resultar em angina (dor no peito que irradia para o braço esquerdo, pescoço, mandíbula ou escápula) e, em casos graves, um ataque cardíaco.

Resultados de 2 grandes estudos sugerem que a TRH não tem efeito benéfico sobre as doenças cardíacas. As mulheres, nestes estudos, que utilizaram comprimidos para TRH contendo estrogênios conjugados equinos (ECE) e acetato de medroxiprogesterona (AMP), mostraram um ligeiro aumento do risco de doença cardíaca no primeiro ano de uso. Para os outros produtos da TRH existem apenas dados limitados de estudos controlados randomizados que analisam os efeitos na morbidade ou mortalidade cardiovascular. Todas as mulheres têm uma pequena chance de ter um coágulo sanguíneo nas veias, na perna, no pulmão ou em outras partes do corpo utilizando ou não a TRH. Para as mulheres de 50 a 59 anos que utilizam a TRH por 5 anos, isso equivaleria a cerca de 4 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 3 casos para não-usuárias da TRH. No entanto, o risco de TEV aumenta com a idade, assim, para mulheres que utilizam a TRH por 5 anos entre as idades de 60 e 69 anos, isso equivaleria a cerca de 9 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 8 casos para não-usuárias da TRH. Estes coágulos sanguíneos ocorrem com mais frequência no primeiro ano da TRH do que posteriormente. Algumas pacientes já estão sob risco de desenvolver TEV e este risco pode aumentar

com o uso da TRH. Se você ou um membro da sua família tiver um histórico de TEV, se você estiver com excesso grave de peso, se sofrer de uma condição conhecida como lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou teve vários abortos, ou estiver sob tratamento com medicamentos anticoagulantes (por exemplo, varfarina), então a TRH pode aumentar o seu risco de desenvolver TEV. Certifique-se de que o seu médico está ciente, se alguma das condições acima se aplicar a você.

O risco de TEV também pode ser temporariamente aumentado se você ficar imobilizada durante muito tempo, se sofrer graves lesões no seu corpo ou se sofrer cirurgias de grande porte. Se você sabe que será submetida a uma operação que resultará na sua imobilização por um longo tempo, particularmente cirurgia que afeta o abdômen ou as pernas, informe o seu médico. Você poderá ser instruída a interromper a TRH por quatro a seis semanas antes da cirurgia para reduzir o risco de TEV. Você deve continuar com o seu medicamento assim que você estiver com completa mobilidade novamente. Se você desenvolver inchaço doloroso em sua perna ou dor súbita no peito e apresentar dificuldade em respirar, você deve parar de tomar seu medicamento para TRH e consultar o seu médico imediatamente, uma vez que estes podem ser sinais precoces de TEV.

**Doença cardíaca:**  
 A doença arterial coronariana ocorre quando o fluxo de sangue e nutrientes para o coração é limitado. Isto pode ser causado pelo acú-

muldo de depósitos gordurosos (por exemplo, na aterosclerose) e, pela presença de um coágulo sanguíneo (trombose). Isso pode resultar em angina (dor no peito que irradia para o braço esquerdo, pescoço, mandíbula ou escápula) e, em casos graves, um ataque cardíaco.

Resultados de 2 grandes estudos sugerem que a TRH não tem efeito benéfico sobre as doenças cardíacas. As mulheres, nestes estudos, que utilizaram comprimidos para TRH contendo estrogênios conjugados equinos (ECE) e acetato de medroxiprogesterona (AMP), mostraram um ligeiro aumento do risco de doença cardíaca no primeiro ano de uso. Para os outros produtos da TRH existem apenas dados limitados de estudos controlados randomizados que analisam os efeitos na morbidade ou mortalidade cardiovascular. Todas as mulheres têm uma pequena chance de ter um coágulo sanguíneo nas veias, na perna, no pulmão ou em outras partes do corpo utilizando ou não a TRH. Para as mulheres de 50 a 59 anos que utilizam a TRH por 5 anos, isso equivaleria a cerca de 4 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 3 casos para não-usuárias da TRH. No entanto, o risco de TEV aumenta com a idade, assim, para mulheres que utilizam a TRH por 5 anos entre as idades de 60 e 69 anos, isso equivaleria a cerca de 9 casos extras de TEV em cada 1000 mulheres, ao longo de um período de 5 anos, em comparação com 8 casos para não-usuárias da TRH. Estes coágulos sanguíneos ocorrem com mais frequência no primeiro ano da TRH do que posteriormente. Algumas pacientes já estão sob risco de desenvolver TEV e este risco pode aumentar

com o uso da TRH. Se você ou um membro da sua família tiver um histórico de TEV, se você estiver com excesso grave de peso, se sofrer de uma condição conhecida como lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou teve vários abortos, ou estiver sob tratamento com medicamentos anticoagulantes (por exemplo, varfarina), então a TRH pode aumentar o seu risco de desenvolver TEV. Certifique-se de que o seu médico está ciente, se alguma das condições acima se aplicar a você.

O risco de TEV também pode ser temporariamente aumentado se você ficar imobilizada durante muito tempo, se sofrer graves lesões no seu corpo ou se sofrer cirurgias de grande porte. Se você sabe que será submetida a uma operação que resultará na sua imobilização por um longo tempo, particularmente cirurgia que afeta o abdômen ou as pernas, informe o seu médico. Você poderá ser instruída a interromper a TRH por quatro a seis semanas antes da cirurgia para reduzir o risco de TEV. Você deve continuar com o seu medicamento assim que você estiver com completa mobilidade novamente. Se você desenvolver inchaço doloroso em sua perna ou dor súbita no peito e apresentar dificuldade em respirar, você deve parar de tomar seu medicamento para TRH e consultar o seu médico imediatamente, uma vez que estes podem ser sinais precoces de TEV.

**Doença cardíaca:**  
 A doença arterial coronariana ocorre quando o fluxo de sangue e nutrientes para o coração é limitado. Isto pode ser causado pelo acú-

muldo de depósitos gordurosos (por exemplo, na aterosclerose) e, pela presença de um coágulo sanguíneo (trombose). Isso pode resultar em angina (dor no peito que irradia para o braço esquerdo, pescoço, mandíbula ou

- Alterações da libido;
- Piora da asma;
- Provável demência.

\*Mulheres com útero

Se você notar qualquer efeito colateral, incluindo aqueles não mencionados nesta bula, informe o seu médico ou farmacêutico.

## 6. Conduta em caso de superdose

Se você tomar mais comprimidos de Estrofem® do que deveria, fale com o seu médico ou farmacêutico. Uma superdose de Estrofem® pode fazer você se sentir enjoada ou vomitar.

## 7. Cuidados de conservação e uso

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), em local seco e ao abrigo da luz. Não use Estrofem® após o prazo de validade indicado na embalagem.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## III. Informações técnicas aos profissionais de saúde

### 1. Características farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas  
A substância ativa de Estrofem®, 17β-estradiol sintético, é química e biologicamente idêntica ao estradiol endógeno humano. Estrofem® repõe a perda da produção de estrogênio que ocorre nas mulheres na menopausa e alivia os seus sintomas. Os estrogênios previnem a perda óssea que ocorre após a menopausa ou ovariectomia. A deficiência de estrogênio na menopausa está associada a um aumento da reabsorção óssea e declínio da massa óssea. O efeito dos estrogênios sobre a densidade mineral óssea é dose-dependente.

A proteção parece ser eficaz desde que o tratamento seja contínuo. Após a interrupção da terapia de reposição hormonal (TRH), a massa óssea é perdida a uma taxa similar àquela das mulheres não tratadas.

### Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral do 17β-estradiol na forma micronizada, ocorre rápida absorção no trato gastrointestinal. O 17β-estradiol sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado e outros órgãos entéricos, e atinge um pico de concentração plasmática de aproximadamente 44 pg/mL (intervalo de 30-53 pg/mL) dentro de 6 horas após a ingestão de 2 mg. A meia-vida do 17β-estradiol é de 18 horas. O 17β-estradiol circula ligado à SHBG (37%) e à albumina (61%), enquanto aproximadamente 1-2% permanece livre. O metabolismo do 17β-estradiol ocorre principalmente no fígado e no intestino, mas também em órgãos-alvo, e envolve a formação de metabólitos menos ativos ou inativos, incluindo estrona, cateoestrogênios e vários sulfatos de estrogênio e glicuronídeos.

Os estrogênios são excretados na bile, onde são hidrolisados e reabsorvidos (circulação entero hepática), e principalmente na urina na forma biologicamente inativa.

**2. Resultados de eficácia**  
Evidências provenientes do estudo *Women's Health Initiative (WHI)* e estudos de meta-análise mostram que o uso corrente da TRH, isoladamente ou em combinação com um progestogênio - em mulheres predominantemente saudáveis - reduz o risco de fratura do quadril, vértebras, e outras fraturas osteoporóticas. A TRH também pode evitar fraturas em mulheres com baixa densidade óssea e/ou com osteopo-

rose estabelecida, mas as evidências são limitadas.

Os efeitos de Estrofem® sobre a densidade mineral óssea (DMO) foram verificados em um estudo de 2 anos randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, em mulheres na pós-menopausa precoce (n= 166, incluindo 41 para Estrofem® 1 mg e 42 para Estrofem® 2 mg). Estrofem® 1 mg e 2 mg impediu significativamente a perda óssea na coluna lombar e quadril total, em comparação com as mulheres tratadas com placebo. A diferença geral na variação percentual média da densidade mineral óssea *versus* placebo foi, para Estrofem® 1 mg e 2 mg, respectivamente 4,3% e 5,3% na coluna lombar, 4,0% e 3,9% no colo do fêmur. Os números correspondentes para o trocarcer foram 3,3% e 3,2%, após 2 anos de tratamento.

A porcentagem de mulheres que mantiveram ou ganharam DMO na zona lombar, durante o tratamento, foi de 61% e 68% nas mulheres tratadas com Estrofem® 1 mg e 2 mg, respectivamente.

**3. Indicações**  
Terapia de Reposição Hormonal (TRH) para os sintomas da deficiência de estrogênio em mulheres na pós-menopausa. Prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, sob alto risco de fraturas futuras, que são intolerantes ou apresentam contra-indicações para outros medicamentos aprovados para a prevenção da osteoporose. Estrofem® é indicado especialmente para as mulheres que foram hysterectomizadas e, portanto, não requerem terapia combinada estrogênio/progestogênio.

**4. Contra-indicações**

- Conhecimento, histórico ou suspeita de câncer de mama;
- Conhecimento ou suspeita de tumores malignos estrógeno-dependentes (por exemplo, câncer endometrial);
- Sangramento genital não diagnosticado;
- Hiperplasia endometrial não tratada;
- Tromboembolismo venoso corrente ou idiopático prévio (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Doença tromboembólica arterial ativa ou recente (por exemplo, angina, infarto do miocárdio);
- Doença hepática aguda ou histórico de doença hepática, desde que os testes de função hepática não tenham retornado ao normal;
- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes;
- Porfíria.

**5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto**  
Estrofem® deve ser usado via oral, de acordo com o indicado no item "Posologia". O estojo calendário deve ser utilizado conforme as instruções de uso ilustradas no final desta bula.

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), em local seco e ao abrigo da luz.

## 6. Posologia

Estrofem® é um produto que contém unicamente estrogênio para reposição hormonal. Estrofem® não deve ser administrado a mulheres com útero intacto a não ser que seja com-

binado com um regime adequado de progestogênio, durante pelo menos os últimos 10-12 dias de cada ciclo. Para início e continuação do tratamento dos sintomas da menopausa, a dose mínima efetiva deve ser utilizada para a menor duração de tratamento (ver também o item "Advertências e Precauções").

Uma mudança para uma dose maior ou menor de Estrofem® pode ser indicada se a resposta, após três meses, for insuficiente para o alívio satisfatório dos sintomas ou se a tolerabilidade não for satisfatória. A prevenção da perda do conteúdo mineral ósseo é normalmente conseguida com 1-2 mg de estradiol por dia, portanto doses maiores não são normalmente utilizadas para a profilaxia de longo prazo da osteoporose. Estrofem® é administrado via oral, um comprimido por dia sem interrupção. Nas mulheres com amenorréia e que não estão sob TRH, ou mulheres transferindo de terapia, a partir de um outro produto da TRH combinada contínua, o tratamento com Estrofem® pode ser iniciado em qualquer dia conveniente.

Se a paciente esquecer-se de tomar um comprimido, deverá tomá-lo o mais breve possível dentro das próximas doze horas. Caso contrário, o comprimido esquecido deverá ser descartado e a paciente aconselhada a continuar com o comprimido do próximo dia. A menos que haja um diagnóstico prévio de endometriose, não é recomendado acrescentar um progestogênio no caso de mulheres hysterectomizadas.

**7. Advertências**  
Para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a TRH somente deve ser iniciada para sintomas que afetam adversamente a quali-

dade de vida. Em todos os casos, uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos uma vez por ano e a TRH apenas deve ser continuada se os benefícios superarem aos riscos.

**Exames médicos/acompanhamento:**  
Antes de iniciar ou reinstaurar a TRH, um levantamento completo da história clínica pessoal e familiar deve ser realizado. Exames físicos (pélvico e de mama) devem ser conduzidos, orientados por este levantamento e pelas contra-indicações e advertências de uso. Durante o tratamento, controles periódicos são recomendados com uma frequência de natureza adaptadas a cada mulher. As mulheres devem ser alertadas sobre as mudanças em seus seios que devem ser relatadas ao médico (ver o item "Câncer de mama" a seguir). Exames incluindo mamografia devem ser realizados de acordo com as práticas diagnósticas atualmente aceitas ajustadas às necessidades clínicas individuais.

**Condições que precisam de supervisão:**  
Se qualquer uma das seguintes condições estiver presente, ocorreu anteriormente, e/ou foi agravada durante a gravidez ou tratamentos hormonais anteriores, a paciente deve ser atentamente monitorada. Deve-se levar em conta que estas condições podem ocorrer ou se agravar durante o tratamento com Estrofem®, especialmente:

- Leiomioma (fibróides uterinos) ou endometriose;
- Histórico ou fatores de risco para distúrbios tromboembólicos;
- Fatores de risco para tumores estrogênio-dependentes, por exemplo, 1º grau de hereditariedade para o câncer da mama;

- Hipertensão;
- Distúrbios hepáticos (por exemplo, adenoma de fígado);
- Diabetes mellitus, com ou sem envolvimento vascular;
- Colelitíase;
- Enxaqueca ou cefaléia (grave);
- Lúpus eritematoso sistêmico;
- Histórico de hiperplasia endometrial;
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerose.

**Razões para interromper o tratamento imediatamente:**  
O tratamento deve ser interrompido no caso de ser descoberta alguma contra-indicação e nas seguintes situações:

- Ictericia ou agravamento da função hepática;
- Novo aparecimento de cefaléia do tipo enxaqueca;
- Gravidez.

**Hiperplasia endometrial:**  
O risco de hiperplasia endometrial e carcinoma é aumentado quando estrogênios são administrados isoladamente por períodos prolongados (ver também o item "Reações Adversas").

Para todas as TRH, o aumento do risco torna-se aparente dentro de alguns anos de uso e aumenta com a duração da ingestão, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (ECE) ou estradiol (E2), foi maior quando um progestogênio foi adicionado, seja seqüencialmente ou continuamente, e independente do tipo de progestogênio. Não houve qualquer evidência de uma diferença de risco entre as diferentes vias de administração. Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o câncer da mama;

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

**Câncer de mama:**  
Um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study (MWS)*, relataram um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para TRH por vários anos (ver também item "Reações Adversas").

Para todas as TRH, o aumento do risco torna-se aparente dentro de alguns anos de uso e aumenta com a duração da ingestão, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (ECE) ou estradiol (E2), foi maior quando um progestogênio foi adicionado, seja seqüencialmente ou continuamente, e independente do tipo de progestogênio. Não houve qualquer evidência de uma diferença de risco entre as diferentes vias de administração. Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o câncer da mama;

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

**Câncer de mama:**  
Um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study (MWS)*, relataram um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para TRH por vários anos (ver também item "Reações Adversas").

Para todas as TRH, o aumento do risco torna-se aparente dentro de alguns anos de uso e aumenta com a duração da ingestão, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (ECE) ou estradiol (E2), foi maior quando um progestogênio foi adicionado, seja seqüencialmente ou continuamente, e independente do tipo de progestogênio. Não houve qualquer evidência de uma diferença de risco entre as diferentes vias de administração. Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o câncer da mama;

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

**Câncer de mama:**  
Um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study (MWS)*, relataram um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para TRH por vários anos (ver também item "Reações Adversas").

Para todas as TRH, o aumento do risco torna-se aparente dentro de alguns anos de uso e aumenta com a duração da ingestão, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (ECE) ou estradiol (E2), foi maior quando um progestogênio foi adicionado, seja seqüencialmente ou continuamente, e independente do tipo de progestogênio. Não houve qualquer evidência de uma diferença de risco entre as diferentes vias de administração. Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o câncer da mama;

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

**Câncer de mama:**  
Um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study (MWS)*, relataram um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para TRH por vários anos (ver também item "Reações Adversas").

Para todas as TRH, o aumento do risco torna-se aparente dentro de alguns anos de uso e aumenta com a duração da ingestão, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (ECE) ou estradiol (E2), foi maior quando um progestogênio foi adicionado, seja seqüencialmente ou continuamente, e independente do tipo de progestogênio. Não houve qualquer evidência de uma diferença de risco entre as diferentes vias de administração. Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o câncer da mama;

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

**Câncer de mama:**  
Um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study (MWS)*, relataram um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para TRH por vários anos (ver também item "Reações Adversas").

Para todas as TRH, o aumento do risco torna-se aparente dentro de alguns anos de uso e aumenta com a duração da ingestão, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (ECE) ou estradiol (E2), foi maior quando um progestogênio foi adicionado, seja seqüencialmente ou continuamente, e independente do tipo de progestogênio. Não houve qualquer evidência de uma diferença de risco entre as diferentes vias de administração. Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o câncer da mama;

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

**Câncer de mama:**  
Um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study (MWS)*, relataram um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para TRH por vários anos (ver também item "Reações Adversas").

Para todas as TRH, o aumento do risco torna-se aparente dentro de alguns anos de uso e aumenta com a duração da ingestão, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (ECE) ou estradiol (E2), foi maior quando um progestogênio foi adicionado, seja seqüencialmente ou continuamente, e independente do tipo de progestogênio. Não houve qualquer evidência de uma diferença de risco entre as diferentes vias de administração. Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o câncer da mama;

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

**Câncer de mama:**  
Um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study (MWS)*, relataram um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para TRH por vários anos (ver também item "Reações Adversas").

Para todas as TRH, o aumento do risco torna-se aparente dentro de alguns anos de uso e aumenta com a duração da ingestão, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (ECE) ou estradiol (E2), foi maior quando um progestogênio foi adicionado, seja seqüencialmente ou continuamente, e independente do tipo de progestogênio. Não houve qualquer evidência de uma diferença de risco entre as diferentes vias de administração. Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o câncer da mama;

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

**Câncer de mama:**  
Um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study (MWS)*, relataram um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para TRH por vários anos (ver também item "Reações Adversas").

Para todas as TRH, o aumento do risco torna-se aparente dentro de alguns anos de uso e aumenta com a duração da ingestão, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (ECE) ou estradiol (E2), foi maior quando um progestogênio foi adicionado, seja seqüencialmente ou continuamente, e independente do tipo de progestogênio. Não houve qualquer evidência de uma diferença de risco entre as diferentes vias de administração. Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o câncer da mama;

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

**Câncer de mama:**  
Um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study (MWS)*, relataram um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para TRH por vários anos (ver também item "Reações Adversas").

Para todas as TRH, o aumento do risco torna-se aparente dentro de alguns anos de uso e aumenta com a duração da ingestão, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (ECE) ou estradiol (E2), foi maior quando um progestogênio foi adicionado, seja seqüencialmente ou continuamente, e independente do tipo de progestogênio. Não houve qualquer evidência de uma diferença de risco entre as diferentes vias de administração. Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o câncer da mama;

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

**Câncer de mama:**  
Um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study (MWS)*, relataram um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para TRH por vários anos (ver também item "Reações Adversas").

Para todas as TRH, o aumento do risco torna-se aparente dentro de alguns anos de uso e aumenta com a duração da ingestão, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (ECE) ou estradiol (E2), foi maior quando um progestogênio foi adicionado, seja seqüencialmente ou continuamente, e independente do tipo de progestogênio. Não houve qualquer evidência de uma diferença de risco entre as diferentes vias de administração. Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o câncer da mama;

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

**Câncer de mama:**  
Um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study (MWS)*, relataram um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para TRH por vários anos (ver também item "Reações Adversas").

Para todas as TRH, o aumento do risco torna-se aparente dentro de alguns anos de uso e aumenta com a duração da ingestão, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (ECE) ou estradiol (E2), foi maior quando um progestogênio foi adicionado, seja seqüencialmente ou continuamente, e independente do tipo de progestogênio. Não houve qualquer evidência de uma diferença de risco entre as diferentes vias de administração. Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o câncer da mama;

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

**Câncer de mama:**  
Um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study (MWS)*, relataram um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para TRH por vários anos (ver também item "Reações Adversas").

Para todas as TRH, o aumento do risco torna-se aparente dentro de alguns anos de uso e aumenta com a duração da ingestão, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (ECE) ou estradiol (E2), foi maior quando um progestogênio foi adicionado, seja seqüencialmente ou continuamente, e independente do tipo de progestogênio. Não houve qualquer evidência de uma diferença de risco entre as diferentes vias de administração. Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o câncer da mama;

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

**Câncer de mama:**  
Um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study (MWS)*, relataram um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para TRH por vários anos (ver também item "Reações Adversas").

Para todas as TRH, o aumento do risco torna-se aparente dentro de alguns anos de uso e aumenta com a duração da ingestão, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (ECE) ou estradiol (E2), foi maior quando um progestogênio foi adicionado, seja seqüencialmente ou continuamente, e independente do tipo de progestogênio. Não houve qualquer evidência de uma diferença de risco entre as diferentes vias de administração. Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o câncer da mama;

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

**Câncer de mama:**  
Um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study (MWS)*, relataram um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para TRH por vários anos (ver também item "Reações Adversas").

Para todas as TRH, o aumento do risco torna-se aparente dentro de alguns anos de uso e aumenta com a duração da ingestão, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (ECE) ou estradiol (E2), foi maior quando um progestogênio foi adicionado, seja seqüencialmente ou continuamente, e independente do tipo de progestogênio. Não houve qualquer evidência de uma diferença de risco entre as diferentes vias de administração. Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o câncer da mama;

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

**Câncer de mama:**  
Um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study (MWS)*, relataram um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios, combinações de estrogênio-progestogênio ou tibolona para TRH por vários anos (ver também item "Reações Adversas").

Para todas as TRH, o aumento do risco torna-se aparente dentro de alguns anos de uso e aumenta com a duração da ingestão, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo cinco) após a interrupção do tratamento. No MWS, o risco relativo de câncer de mama com estrogênio conjugado equino (ECE) ou estradiol (E2), foi maior quando um progestogênio foi adicionado, seja seqüencialmente ou continuamente, e independente do tipo de progestogênio. Não houve qualquer evidência de uma diferença de risco entre as diferentes vias de administração. Geralmente, os fatores de risco reconhecidos para o câncer da mama;

depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

A estimulação por estrogênio sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna dos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestogênios à terapia de reposição com estrogênio deve ser considerada em mulheres que tenham sido submetidas à hysterectomia devido à endometriose, se for conhecido que elas apresentam endometriose residual.

**Câncer de mama:**  
Um estudo randomizado placebo-controlado, *Women's Health Initiative (WHI)*, e estudos epidemiológicos, incluindo o *Million Women Study (M*