

NATIFA®
estradiol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido contendo 1 mg de estradiol em embalagem com 28 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 1,033 mg de estradiol hemi-hidratado equivalente a 1 mg de estradiol.

Excipientes: lactose monohidratada, amido, óxido de ferro vermelho, hipromelose, racealfatocoferol, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e macrogol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Natifa® é indicado como terapia hormonal (TH) para o tratamento dos sintomas da deficiência estrogênica, incluindo ondas de calor, suor noturno e secura vaginal, assim como prevenção da perda do conteúdo mineral ósseo em mulheres na pós-menopausa com alto risco de apresentar fraturas.

Natifa® é particularmente indicado para mulheres que removeram o útero (histerectomizadas), que não necessitam de terapia combinada com progestagênio. Para mulheres com útero intacto, deve ser considerada terapia combinada com progestagênio durante pelo menos dez a doze dias em cada ciclo. A experiência de tratamento em mulheres com mais de 65 anos de idade é limitada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Sintomas vasomotores

O estudo KLIM/PD/8/USA comparou a eficácia de diferentes doses de 17 beta-estradiol (E2) no alívio dos sintomas vasomotores em mulheres na pós-menopausa. Tratou-se de estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, com 333 mulheres na pós-menopausa, idade entre 40 e 60 anos, com fogachos moderados a intensos (> 56 fogachos/semana) e que foram randomizadas para tratamento com E2 0,25 mg (n=68), E2 0,5 mg (n=64), E2 1 mg (n=67) ou E2 2 mg (n=68) por via oral ou placebo durante 12 semanas de tratamento. Foram analisadas as variações do número de fogachos moderados a intensos, assim como o Escore Ponderado de Fogacho Semanal (EPFS) entre o período basal e as semanas 4, 8 e 12 de tratamento. Na 12ª semana de tratamento, todas as doses de E2, exceto 0,25 mg, foram significativamente superiores ao placebo na diminuição da frequência e intensidade dos fogachos (p<0,001). O presente estudo constatou que a redução dos sintomas vasomotores com doses de E2 variando de 0,25 mg a 2 mg seguiu uma curva de resposta linear dose-dependente. Ficou demonstrada a eficácia da dose de 1 mg de E2 sem a administração concomitante de NETA (acetato de noretisterona) no alívio dos sintomas vasomotores (Notelovitz et al, 2000 p.726-31).

Sintomas de atrofia vulvovaginal

Um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos investigou os efeitos do 17 beta-estradiol (E2) sobre a citologia epitelial vaginal e nos sintomas de atrofia vulvovaginal. Cento e quarenta e cinco mulheres na pós-menopausa com idade entre 40 e 60 anos receberam E2 (1mg ou 0,5 mg) ou placebo durante 12 semanas. Os resultados mostraram que ao final do tratamento ambas as doses de E2 foram significativamente superiores ao placebo no aumento da maturação do epitélio vaginal (E2 1 mg vs. placebo, p = 0,001 e E2 0,5 mg vs. placebo, p = 0,004). O percentual de células parabasais, intermediárias e superficiais no grupo E2 1 mg foi 0%, 78,5% e 21,5%; no grupo E2 0,5 mg foi 0,3%, 80,8% e 18,9% e no grupo placebo foi 15,2%, 74,7% e 10,2%, respectivamente. Os resultados mostraram que ambos os regimes de baixa dose foram efetivos na melhora do trofismo vaginal (Notelovitz et al, 2000 p.310-17).

Prevenção da perda óssea

O estudo KLIM/PD/11/USA avaliou a eficácia e a segurança do 17 beta-estradiol (E2) isolado ou associado ao acetato de noretisterona (NETA) em comparação ao placebo na prevenção da perda óssea em mulheres na pós-menopausa. Em estudo multicêntrico de 2 anos, duplo-cego, controlado por placebo, 327 mulheres foram randomizados em sete grupos: placebo, E2 0,25 mg, E2 0,5 mg, E2 1 mg, E2 1 mg + NETA 0,25 mg, E2 1 mg + NETA 0,5 mg, ou E2 2 mg + NETA 1 mg. A densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar e do colo de fêmur foi avaliada pela absorciometria de dupla

energia de raios-x (DEXA), na triagem e aos 13, 19 e 26 meses. Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo (fosfatase óssea alcalina específica e piridinolina e desoxipiridinolina urinárias) foram medidos no início do estudo, e aos 3, 6, 13, 19, e 26 meses. A DMO na coluna lombar diminuiu 2,3% no grupo placebo. Todas as doses de E2 sem oposição, impediram a perda de massa óssea na coluna e no quadril. A dose de 1,0 mg de E2 promoveu aumento significativo na DMO da coluna lombar e no trocânter (2,7% e 2,6%, respectivamente), em comparação ao momento basal. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas na variação percentual média da DMO da coluna lombar com todas as doses de E2 isolado em comparação ao placebo: 2,7%, 4,6% e 5,0% para E2 0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg, respectivamente. Comparado com placebo, nas mulheres que receberam tratamento ativo foram observadas maiores reduções nos marcadores de reabsorção óssea, evidenciando o efeito anti-reabsortivo do 17 beta-estradiol. (Greenwald et al, 2005)

Referências:

Notelovitz M, Lenihan JP Jr, McDermott M, Keber IJ, Nanavati N, Arce JC. Initial 17b-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;95:726-31.

Notelovitz M, Mattox JH. Suppression of vasomotor and vulvovaginal symptoms with continuous oral 17beta-estradiol. *Menopause*. 2000 Sep- Oct;7(5):310-7.

Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17b-estradiol and 17b-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. *Menopause* 2005; 12(6): 741-748.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacológicas: a substância ativa de Natifa® é o 17-betaestradiol, que é química e biologicamente idêntico ao 17-betaestradiol endógeno humano. O 17-beta-estradiol induz e mantém as características sexuais primárias e secundárias. O efeito biológico do 17-betaestradiol ocorre através de receptores estrogênicos específicos. O complexo receptor-esteróide liga-se ao DNA celular e induz a síntese de proteínas específicas. O estradiol exerce influência sobre processos metabólicos, por exemplo, redução dos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e aumento dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e de triglicérides.

O 17-betaestradiol suprime as gonadotrofinas hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). Os estrogênios aliviam os sintomas da deficiência estrogênica na mulher na pós-menopausa e previnem a perda óssea decorrente da menopausa ou da ovariectomia. O alívio dos sintomas da menopausa é atingido durante as primeiras semanas de tratamento e o efeito dos estrogênios sobre a densidade mineral óssea é dose-dependente. O estudo WHI e estudos de meta-análise demonstraram que o uso corrente de TH isolada ou combinada com um progestagênio, administrada predominantemente em mulheres saudáveis, reduz o risco de fraturas no quadril, nas vértebras e outras fraturas osteoporóticas.

Propriedades farmacocinéticas: O princípio ativo de Natifa® é o 17-betaestradiol micronizado, que é rapidamente e eficientemente absorvido após administração oral, no trato gastrointestinal, atingindo o pico da concentração plasmática em aproximadamente cinco horas. A meia-vida do 17-betaestradiol é de aproximadamente 15 horas. O 17-betaestradiol liga-se às proteínas plasmáticas a uma taxa maior do que 90% e a sua concentração plasmática, no estado de equilíbrio, está entre 70 pg/mL e 100 pg/mL. O 17-betaestradiol aumenta a síntese celular de cromatina, de RNA e de algumas proteínas nos tecidos-alvo. O metabolismo principal do estradiol se dá no fígado e intestino, mas também em órgãos-alvo, e envolve a formação de metabólitos menos ativos ou inativos, incluindo a estrona, que é posteriormente convertida a estriol. Os estrogênios são excretados com a bile, onde são hidrolisados e reabsorvidos (circulação êntero-hepática), sendo eliminados principalmente na urina (> 90%) como glicuronídeos (forma biologicamente inativa) e sulfatos conjugados ou nas fezes (< 10%) na grande maioria como não conjugados. Estrogênios também são secretados no leite materno.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Câncer de mama (antecedente pessoal, diagnóstico ou suspeita). Neoplasia estrógeno-dependente diagnosticada ou suspeita (por exemplo, câncer do endométrio). Sangramento genital anormal de causa indeterminada, hiperplasia endometrial não tratada. História atual ou antecedente de distúrbio tromboembólico venoso (trombose venosa profunda - TVP, embolia pulmonar - EP) ou arterial (por exemplo, acidente vascular cerebral - AVC, infarto do miocárdio - IM). Gravidez confirmada ou suspeita. Disfunção ou doença hepática aguda ou histórico, desde que os resultados dos testes da

função hepática não tenham retornado ao normal. Hipersensibilidade conhecida ao estradiol ou a qualquer componente da fórmula. Porfiria.

Categoria de risco na gravidez: X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A TH tem sido associada ao risco aumentado de alguns tipos de câncer e de doenças cardiovasculares. Os estrogênios com ou sem progestagênio devem ser prescritos conforme objetivos do tratamento e os riscos para cada paciente nas doses eficazes mais baixas e duração mais curta. Na ausência de dados equivalentes, os riscos da TH devem ser assumidos como semelhantes para todos os estrogênios ou associações de estrogênio com progestagênio. A TH não deve ser iniciada nem mantida para prevenção ou tratamento de doença cardiovascular ou demência. Os riscos e os benefícios da TH devem sempre ser muito bem avaliados, principalmente quanto ao aparecimento de riscos com a continuidade do tratamento.

Este medicamento não é um anticoncepcional. Mulheres em idade fértil que não pretendam engravidar devem usar métodos contraceptivos não hormonais durante o tratamento com este medicamento.

Os comprimidos revestidos de Natifa® contêm lactose monoidratada. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp lactase ou mal absorção de glicose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Condições que necessitam de supervisão: na ocorrência prévia ou presença de qualquer uma das seguintes condições ou agravamento durante gravidez ou tratamento hormonal anterior, a paciente deve ser estritamente supervisionada. Deve ser considerado que essas condições podem ter recorrência ou agravamento durante a terapia com Natifa®: leiomioma (miomas uterinos) ou endometriose; história ou fatores de risco para distúrbios tromboembólicos; fatores de risco para tumor estrógeno-dependente; hipertensão; insuficiência cardíaca, distúrbios hepáticos; diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular; coledoclitase; enxaqueca ou cefaleia severa; lúpus eritematoso sistêmico; história de hiperplasia endometrial; epilepsia; asma; otosclerose.

Neoplasias malignas

Câncer endometrial: o uso de estrogênios isolados sem oposição (progestagênio) em mulheres com útero intacto vem sendo associado a aumento do risco de câncer endometrial. O risco de câncer endometrial reportado entre as usuárias de estrogênios é cerca de duas a doze vezes maiores em relação às não usuárias e parece estar correlacionado à duração do tratamento e à dose de estrogênio. A maioria dos estudos não mostra risco aumentado significativo associado ao uso de estrogênios em menos de um ano.

O maior risco parece estar associado ao uso prolongado, com riscos aumentados de 15-24 vezes em período de cinco a dez anos ou mais, persistindo no mínimo 8-15 anos após a interrupção da terapia com estrogênio. Não há evidências de que o uso de estrogênios sintéticos resulte em perfil de risco endometrial diferente do observado com estrogênios naturais em doses equivalentes de estrogênio. Em mulheres com útero intacto, demonstrou-se que o acréscimo de um progestagênio à terapia estrogênica reduz o risco de hiperplasia endometrial, que pode ser um precursor do câncer endometrial.

Câncer de mama: em alguns estudos, o uso de estrogênios e progestagênios em mulheres pós-menopausadas foi associado a risco aumentado de câncer de mama. O estudo clínico randomizado mais importante que fornece informação a respeito desse assunto é o Women's Health Initiative (WHI). Os resultados de estudos observacionais são geralmente consistentes com o estudo clínico WHI. Os estudos observacionais também reportaram risco aumentado de câncer de mama durante a terapêutica hormonal estroprogestativa (THEP) e menor risco para a terapêutica hormonal estrogênica (THE). Esses estudos também sugerem que o risco de câncer de mama é maior e torna-se evidente mais cedo com a THEP do que com o uso isolado de estrogênio.

No entanto, esses estudos não demonstraram variação significativa no risco de câncer de mama entre os diferentes estrogênios ou entre as formulações das diferentes terapias combinadas com estrogênio + progestagênio, entre as doses ou entre as vias de administração. No estudo WHI com estrogênios conjugados (0,625 mg/d) + acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/d), após seguimento médio de 5,6 anos foi observado aumento no risco relativo de câncer de mama invasivo (RR = 1,24; IC de 95% 1,01-1,53) e o risco absoluto foi 41 versus 33 casos por 10.000 mulheres/ano para estrogênio + progestagênio comparado com placebo, respectivamente. Por sua vez, nas usuárias de estrogênios conjugados (0,625 mg/d) sem oposição com progestagênio, após seguimento médio de 7,1 anos, não foi observado aumento no risco de câncer de mama invasivo (RR = 0,79; IC de 95% 0,61-1,02) e o risco absoluto foi 26 versus 33 casos por 10.000 mulheres/ano para estrogênio isolado comparado com placebo, respectivamente.

No estudo WHI, os casos de câncer de mama invasivo foram maiores e diagnosticados em um estágio mais avançado no grupo de tratamento estrogênio + progestagênio comparado com o grupo placebo. A doença metastática foi rara, sem diferença aparente entre os grupos. Outros fatores prognósticos como subtipo histológico, grau e status de receptor hormonal não foram diferentes entre os grupos.

Foi relatado que o uso de estrogênio associado ao progestagênio aumenta o número de mamografias anormais que requerem avaliações posteriores.

Uma recente meta-análise publicada em agosto de 2019, com 108.647 mulheres diagnosticadas com câncer de mama, mostrou que o risco aumentado de câncer de mama em mulheres tratadas com TH sistêmica persiste por mais de 10 anos após a descontinuação do tratamento. O estudo incluiu o acompanhamento de longo prazo de usuárias atuais de TH, mulheres que não usaram TH e mulheres que descontinuaram a TH, principalmente no início dos anos 2000. Foram comparados grupos específicos de usuárias de TH versus não usuárias. Durante o acompanhamento prospectivo, 108.647 mulheres na pós-menopausa desenvolveram câncer de mama com idade média de 65 anos (Desvio Padrão 7); 55.575 (51%) usaram TH. Entre as mulheres com informações completas, a duração média da TH foi de 10 anos (Desvio Padrão 6) nas usuárias atuais e 7 anos (Desvio Padrão 6) nas usuárias pregressas; a idade média da menopausa foi 50 anos (Desvio Padrão 5) e a idade média de início da TH foi 50 anos (Desvio Padrão 6). Todo tipo de TH, exceto estrógenos vaginais, foi associado ao aumento de risco de câncer de mama. O aumento de risco de câncer de mama foi maior conforme maior tempo de uso de TH e para combinação estrogênio-progestagênio (THEP) do que para preparações contendo somente estrogênio (THE). Após cessar a TH, algum aumento de risco de câncer de mama persistiu por mais de 10 anos e a sua magnitude depende da duração do uso prévio. Nas usuárias de TH no passado por até 1 ano, não foi demonstrado aumento no risco de câncer de mama.

Tabela 1: Resumo do risco de câncer de mama em usuárias de THEP ou THE por 5 ou 10 anos.

Risco de câncer de mama				
	Risco total até 69 anos (sem uso ou após 5 anos de uso da TH)		Risco total até 69 anos (sem uso ou após 10 anos de uso da TH)	
	Casos por 1000 mulheres sem uso de TH	Casos extras por 1000 mulheres que usam TH após 5 anos	Casos por 1000 mulheres sem uso de TH	Casos extras por 1000 mulheres que usam TH após 10 anos
THE	63	+5	63	+11
THEP sequencial	63	+14	63	+29
THEP contínua	63	+20	63	+40

* Adaptado do estudo: *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence* ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)). *The Lancet*. Published August 29, 2019.

Todas as mulheres devem realizar anualmente exames de mamas com um profissional de saúde e, mensalmente, o autoexame das mamas. Em complementação, as mamografias devem ser programadas com base na idade da paciente, nos fatores de risco e nos resultados das mamografias anteriores.

Câncer de ovário: o estudo WHI reportou risco relativo para câncer de ovário de 1,58 (IC 95%; 0,77-3,24) após seguimento médio de 5,6 anos com THEP, mas não foi estatisticamente significativo. Em alguns estudos epidemiológicos, o uso de estrogênios isolados, em particular por 10 anos ou mais, foi associado a risco aumentado de câncer ovariano. Outros estudos epidemiológicos não verificaram essas associações.

Risco cardiovascular: a THE ou THEP está sendo associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, como IM e AVC bem como tromboembolismo venoso-TEV (TVP e EP). As pacientes com fatores de risco para distúrbios tromboembólicos devem ser observadas com muita atenção.

Doença cardíaca coronariana (DCC): no subestudo com estrogênios isolados do WHI, não foi relatado efeito sobre DCC (definida como IM não fatal, IM silencioso ou óbito por DCC) em mulheres tratadas com THE em comparação ao grupo placebo. No subestudo com estrogênio-progestagênio do WHI, não foi relatado aumento de efeito, estatisticamente significativo, sobre DCC em mulheres que receberam THEP em comparação ao grupo placebo (39 versus 33 por 10.000 mulheres/ano). Foram demonstrados aumento no risco relativo durante o primeiro ano de uso e tendência em diminuir o risco relativo entre os anos 2 e 5. Em mulheres na pós-menopausa com doença cardíaca estabelecida (n = 2.763, idade média de 66,7 anos) de um estudo clínico controlado de prevenção secundária de doença cardiovascular (Estudo HERS; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) tratadas com THEP (estrogênios conjugados 0,625 mg/acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg por dia), não foi demonstrado benefício cardiovascular.

Durante um seguimento médio de 4,1 anos, o tratamento com THEP não diminuiu a taxa global de eventos de DCC em mulheres na pós-menopausa com doença coronariana estabelecida. Houve mais eventos de DCC no grupo tratado com

THEP do que no grupo placebo no primeiro ano, mas não nos anos subsequentes. Depois do estudo HERS original, 2.321 mulheres concordaram em participar de uma extensão desse estudo de forma aberta, denominada HERS II. O seguimento médio no HERS II foi de 2,7 anos, de um total de 6,8 anos de acompanhamento. As taxas de eventos de DCC foram equivalentes nas mulheres do grupo tratado com hormônios e nas do grupo placebo nos estudos HERS e HERS II, e no geral.

AVC: no subestudo do WHI realizado com estrogênios isolados, foi reportado aumento do risco de AVC, estatisticamente significativo, nas mulheres que receberam 0,625 mg/d de estrogênios conjugados em comparação ao grupo placebo (44 versus 32 por 10.000 mulheres/ano). O aumento de risco foi observado no primeiro ano e se manteve. Em subestudo do estudo WHI, foi relatado aumento do risco de AVC, estatisticamente significativo, nas mulheres que receberam THEP (estrogênios conjugados 0,625 mg/acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg por dia) em comparação ao grupo placebo (31 versus 24 por 10.000 mulheres/ano). O aumento de risco foi observado no primeiro ano e se manteve.

TEV: no subestudo do WHI realizado com estrogênios conjugados, foi reportado aumento do risco de TEV (TVP e EP) nas mulheres que utilizaram THE (30 versus 22 por 10.000 mulheres/ano), embora apenas o aumento do risco de TVP tenha sido estatisticamente significativo (23 versus 15 por 10.000 mulheres/ano). O aumento no risco de TEV foi demonstrado no primeiro ano e se manteve. Em subestudo do WHI, foi observada uma taxa duas vezes maior de TEV nas mulheres tratadas com THEP em comparação ao grupo placebo (35 versus 17 por 10.000 mulheres/ano). Também foram observados aumentos estatisticamente significativos de risco tanto para TVP (26 versus 13 por 10.000 mulheres/ano) como para EP (18 versus 8 por 10.000 mulheres/ano). O aumento no risco para TEV foi demonstrado durante o primeiro ano e se manteve. Se possível, a terapêutica estrogênica deve ser interrompida no mínimo 4-6 semanas antes de cirurgias associadas a aumento de risco de tromboembolismo ou durante períodos de imobilização prolongada.

Demência: no Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), subestudo do WHI, uma população de 2.947 mulheres hysterectomizadas entre 65-79 anos de idade foi randomizada para receber 0,625 mg de estrogênios conjugados ou placebo. Na segunda população do WHIMS, uma população de 4.532 mulheres pós-menopausadas entre 65-79 anos de idade foi randomizada para receber THEP (estrogênios conjugados 0,625 mg/acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg por dia) ou placebo. No subestudo com THE, após seguimento médio de 5,2 anos, 28 mulheres do grupo com estrogênio isolado e 19 mulheres do grupo placebo foram diagnosticadas com provável demência. O risco relativo de provável demência para o grupo THE versus placebo foi 1,49 (IC de 95%; 0,83-2,66); e o risco absoluto foi de 37 versus 25 casos por 10.000 mulheres/ano. No subestudo de THEP, após seguimento médio de quatro anos, 40 mulheres do grupo THEP e 21 mulheres do grupo placebo foram diagnosticadas com provável demência. O risco relativo de provável demência para o grupo THEP versus placebo foi 2,05 (IC de 95%; 1,21-3,48); e o risco absoluto foi de 45 versus 22 casos por 10.000 mulheres/ano. Quando os dados das duas populações foram agrupados conforme previsto no protocolo WHIMS, o risco relativo global relatado de demência provável foi 1,76 (IC de 95%; 1,19-2,60). Como esses subestudos foram conduzidos em mulheres de 65 a 79 anos de idade, não se sabe se essas observações se aplicam às mulheres menopausadas mais jovens.

Doença da vesícula biliar: foi relatado aumento de duas a quatro vezes do risco de doença da vesícula biliar com necessidade de cirurgia em usuárias de terapia hormonal.

Anormalidades visuais: pacientes recebendo estrogênio relataram trombose vascular retiniana. Se houver perda repentina da visão, parcial ou total, ou início repentino de proptose, diplopia ou enxaqueca, a terapia deverá ser descontinuada até que seja realizada avaliação apropriada. Na confirmação de papiledema ou lesões vasculares retinianas, o tratamento deve ser descontinuado.

Exames físicos: antes do início ou da continuidade da TH, devem-se avaliar cuidadosamente os antecedentes pessoal e familiar, além da realização de exames ginecológico e geral completos, considerando-se as contraindicações e advertências de uso. Antes do início do tratamento, deve ser excluída a possibilidade de gravidez. Se ocorrer gravidez, o tratamento com Natifa[®] deverá ser interrompido.

Retenção de líquido: os estrogênios causam retenção hídrica e as portadoras de afecções que possam ser prejudicadas por esse efeito, como disfunções cardíacas ou renais, devem ser cuidadosamente observadas.

Hipertrigliceridemia: pacientes com hipertrigliceridemia pré-existente devem ser cuidadosamente observadas por causa de aumentos excessivos de triglicérides plasmáticos (casos raros) evoluindo para pancreatite e outras complicações.

Insuficiência hepática: pode haver redução do metabolismo de estrogênios/progestagênios em pacientes com alteração da função hepática.

Mulheres com doença hepática aguda ou crônica, ou com histórico de doença hepática em que os testes de função hepática não retornaram ao normal, devem ser monitoradas regularmente com testes de função hepática antes e durante o tratamento com Natifa®.

Antecedentes de icterícia colestática: pacientes com antecedentes de icterícia colestática associada ao uso anterior de estrogênios ou à gravidez devem ser cuidadosamente observadas e, no caso de recorrência, o medicamento deve ser descontinuado.

Associação de um progestagênio em mulheres não histerectomizadas: estudos com a adição de um progestagênio por dez ou mais dias em um ciclo de administração de estrogênio ou diariamente com estrogênio em regime contínuo relataram uma incidência reduzida de hiperplasia endometrial em relação ao que seria induzida pelo tratamento com estrogênio isolado. A hiperplasia endometrial pode ser um precursor do câncer endometrial. Embora estudos não tenham demonstrado risco de câncer endometrial após tratamento com a associação estrogênio + progestagênio em comparação ao placebo, existem riscos que podem estar associados ao uso de progestagênios nos esquemas combinados de reposição estrogênica em comparação aos estrogênios isoladamente. Entre esses riscos estão: aumento do risco de câncer de mama; efeitos adversos sobre o metabolismo das lipoproteínas (por exemplo, redução da HDL e aumento da LDL) e intolerância à glicose. A escolha de progestagênio, sua dose e regime pode ser importante para minimizar esses efeitos adversos.

Elevação da pressão arterial: poucos casos de relato de aumentos consideráveis da pressão arterial durante a terapia estrogênica foram atribuídos às reações idiossincráticas aos estrogênios. Um efeito generalizado da terapia de estrogênio na pressão sanguínea não foi encontrado em estudo randomizado, placebo-controlado. A pressão arterial deve ser monitorizada em intervalos regulares nas pacientes em uso de estrogênios.

Hipocalcemia: os estrogênios devem ser utilizados com cuidado em pacientes com hipocalcemia grave.

Hipotireoidismo: pacientes em terapia de reposição de hormônio tireoideano podem necessitar de doses maiores para manutenção dos níveis hormonais tireoideanos (livres) aceitáveis.

Sangramento uterino: algumas pacientes podem desenvolver sangramento uterino anormal.

Testes laboratoriais: a administração de estrogênio deve ser conduzida, geralmente, pela resposta clínica na menor dose, preferivelmente à monitorização laboratorial, para alívio dos sintomas das indicações em que são observáveis.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade: a administração contínua e prolongada de estrogênios sintéticos e naturais em algumas espécies de animais aumentou a incidência de carcinomas de mama, útero, colo, vagina, testículo e fígado.

Mulheres em tratamento anti-hipertensivo ou pacientes com epilepsia, enxaqueca, diabetes, asma ou insuficiência cardíaca devem ser monitorizadas regularmente.

Os sintomas de endometriose podem ser exacerbados. Miomas uterinos pré-existentes podem aumentar de tamanho sob a ação dos estrogênios.

Caso ocorra sangramento irregular após o início da terapia, deve-se fazer diagnóstico por meio de exames complementares para excluir a possibilidade de malignidade.

Pacientes em tratamento prolongado devem ser monitorizadas regularmente.

Caso ocorra icterícia, cefaleia intensa (do tipo enxaqueca), distúrbios visuais, distúrbios circulatórios venosos ou hipertensão, deve-se suspender imediatamente o tratamento e informar ao médico.

Natifa® não tem efeito contraceptivo.

Gravidez e lactação: É contraindicado o uso de Natifa® durante a gravidez. Na ocorrência de gravidez, o tratamento deve ser imediatamente interrompido. A paciente não deve amamentar durante o tratamento com Natifa® (veja "Contraindicações").

Este medicamento causa malformação do bebê durante a gravidez.

Uso em idosos: É limitada a experiência de tratamento com NATIFA® em mulheres com mais de 65 anos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de indutores enzimáticos, especificamente enzimas do citocromo P450, como barbitúricos (ex. fenobarbital), anticonvulsivantes (ex. fenitoína, carbamazepina), anti-infecciosos (ex. rifampicina, rifabutina, nevirapina,

efavirenz), entre outros indutores das enzimas hepáticas, aumenta o metabolismo e reduz a ação dos estrogênios. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o 17-betaestradiol é metabolizado parcialmente pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), sendo assim, indutores do CYP3A4 podem diminuir as concentrações plasmáticas do 17-betaestradiol. Essa diminuição pode reduzir o efeito do estrogênio e levar a alterações no perfil de sangramento uterino.

Inibidores do CYP3A4, tais como cimetidina, eritromicina e cetoconazol, podem aumentar as concentrações plasmáticas do 17-betaestradiol e resultar em efeitos adversos.

Os glicocorticoides podem aumentar a meia-vida dos estrogênios, aumentando seus efeitos e sua toxicidade.

O ritonavir e o nelfinavir, quando usados concomitantemente com hormônios esteroides, apresentam propriedades indutoras, apesar de serem substâncias conhecidas como inibidoras fortes.

O metabolismo dos estrogênios pode ser alterado com o uso de preparações vegetais contendo hipérico (*Hypericum perforatum* ou erva-de-são-jão). Pacientes em terapia hormonal tratadas concomitantemente com hipérico relataram ondas de calor e sangramento vaginal. O hipérico pode induzir as enzimas microsossomais hepáticas, que, teoricamente, podem diminuir a eficácia da terapia hormonal.

A levotiroxina: os estrogênios tendem a aumentar a soroglobulina de ligação à tireoide (TBG), portanto, pacientes sob tratamento com hormônios podem necessitar de aumento de dose.

Clinicamente, o aumento do metabolismo dos estrogênios pode levar à diminuição do efeito e mudanças no perfil de sangramento uterino.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade. O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses.

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

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

Os comprimidos revestidos de Natifa® são circulares, rosas, biconvexos e sem sulco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Deve-se utilizar a menor dose efetiva para controle dos sintomas, podendo ser aumentada, a critério médico, se após três meses de tratamento o controle dos sintomas ou a tolerabilidade ao tratamento apresentarem-se insatisfatórios.

Recomenda-se a dose inicial de Natifa® de 1 mg, por via oral, sem interrupção, para redução dos sintomas de deficiência estrogênica. Obtém-se inibição suficiente da perda do conteúdo mineral ósseo com administração diária de 1 comprimido de Natifa®. Nas pacientes histerectomizadas e nas pós-menopáusicas, o tratamento pode ser iniciado a qualquer dia. Quando a paciente menstrua, deve ser iniciado no quinto dia após o início do sangramento. Deve-se considerar a combinação com progestagênio em pacientes não histerectomizadas, ou seja, naquelas com útero intacto.

No caso de esquecimento de uma dose para pacientes não histerectomizadas, a probabilidade de sangramento de privação e de escape é aumentada.

Esquecimento de dose (dose omitida): no caso de esquecimento de uma dose, orientar a paciente a tomar assim que possível. Se estiver próxima ao horário da dose seguinte, a dose esquecida deve ser desprezada e deve-se voltar ao esquema normal. Não devem ser tomadas duas doses ao mesmo tempo.

A TH só deve ser iniciada para alívio dos sintomas da pós-menopausa que tem um efeito adverso sobre a qualidade de vida e deve ser continuada apenas pelo tempo em que o benefício no alívio dos sintomas da menopausa superar os riscos associados com o uso de TH.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência clínica

Em estudos clínicos, menos de 10% dos pacientes apresentaram reações adversas medicamentosas. As reações adversas mais frequentemente relatadas são sensibilidade mamária/dor mamária, dor abdominal, edema e dor de cabeça.

As reações adversas listadas abaixo podem ocorrer durante o tratamento.

Reação muito comum $\geq 1/10$; Reação comum $\geq 1/100$ e $< 1/10$; Reação incomum $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$; Reação rara $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$:

- **Distúrbios psiquiátricos: Reação comum:** depressão.
- **Distúrbios do sistema nervoso: Reação comum:** dor de cabeça. **Reação rara:** enxaqueca.
- **Distúrbios oculares: Reação incomum:** visão anormal (não especificada).
- **Distúrbios vasculares: Reação incomum:** embolia venosa (não especificada). **Reação rara:** trombose venosa.
- **Distúrbios gastrintestinais: Reações comuns:** dor abdominal ou náusea. **Reações incomuns:** dispepsia, vômito, flatulência ou inchaço.
- **Distúrbios hepatobiliares: Reação incomum:** colelitíase.
- **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: Reação comum:** desordens teciduais. **Reações incomuns:** reações cutâneas, rash ou urticária.
- **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: Reação comum:** câibras nas pernas.
- **Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário: Reações comuns:** sensibilidade mamária, aumento das mamas ou dor mamária.
- **Distúrbios gerais e condições no local da administração: Reação comum:** edema.
- **Laboratoriais: Reação comum:** ganho de peso.
- **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: Reação rara:** asma.

Foram relatados câncer de mama, distúrbios tromboembólicos, e alterações na função hepática.

Outras reações adversas observadas em estudos foram, vômito, febre e hemoglobina alterada.

No início do tratamento, podem ocorrer reações como edema, náusea e sensibilidade das mamas. Esses efeitos, normalmente, tendem a desaparecer com a continuidade do tratamento. Também foram relatadas mais raramente outras reações adversas, como asma, colelitíase, enxaqueca, alopecia e trombose venosa.

As seguintes reações adversas foram observadas durante a terapêutica hormonal estrogênica (THE):

- **Sistema urogenital: Reações comuns:** sensibilidade, aumento ou dor nas mamas. **Reação incomum:** candidíase vaginal. **Reações muito raras:** hiperplasia endometrial ou aumento no tamanho de fibroma uterino em mulheres não hysterectomizadas; risco de desenvolvimento de câncer endometrial; sangramento vaginal irregular.
- **Sistema musculoesquelético: Reações comuns:** câibras nas pernas.
- **Pele e anexos: Reações incomuns:** urticária, cloasma, prurido, rash cutâneo. **Muito raras:** alopecia, eritema multiforme, eritema nodoso.
- **Sistema metabólico: Reação comum:** edema.
- **Sistema gastrintestinal: Reações comuns:** náuseas, dor abdominal. **Reações incomuns:** dispepsia, vômitos, flatulência. **Reação muito rara:** diarreia.
- **Sistema nervoso central: Reações comuns:** cefaleia, depressão. **Reação incomum:** provável demência. **Reação rara:** epilepsia. **Reações muito raras:** tontura, derrame cerebral, piora do quadro de enxaqueca.
- **Sistema cardiovascular: Reação incomum:** embolismo venoso. **Reação rara:** infarto do miocárdio. **Reação muito rara:** aumento da pressão sanguínea.
- **Sistema hepatobiliar: Reação incomum:** colelitíase.
- **Visuais: Reação incomum:** visão anormal.
- **Sistema respiratório: Reação rara:** piora no quadro de asma.
- **Outras reações adversas foram relatadas em associação com outros tratamentos com estrogênio:** deficiência cardíaca congestiva; irritação na bexiga; púrpura vascular; insônia.
- **Outras reações reportadas com a TH:** alterações de libido; aumento de peso; exacerbação de diabetes mellitus; hipercalcemia severa em pacientes com câncer de mama e metástase óssea; intolerância ao carboidrato; maior efeito sobre a coagulação sanguínea; exacerbação de lúpus eritematoso sistêmico; osteoartrite; cognição debilitada; exacerbação de endometriose pré-existente; leucorreia; leiomiomatose pulmonar.

Uma recente meta-análise publicada em agosto de 2019, com 108.647 mulheres com câncer de mama, mostrou que o risco aumentado de câncer de mama em mulheres tratadas com TH sistêmica persiste por mais de 10 anos após a descontinuação da TH. O estudo incluiu o acompanhamento de longo prazo de usuárias atuais de TH, mulheres que não usaram TH e mulheres que descontinuaram a TH, principalmente no início dos anos 2000. (Veja Item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sinais de superdosagem são náuseas e vômitos. O tratamento deverá ser sintomático, pois não existe antídoto específico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS nº: 1.0033.0103

Farmacêutica Responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/10/2019.



0800-0135044
libbs@libbs.com.br