

NATIFA®
estradiol
Comprimidos revestidos 1 mg

USO ORAL
USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 1 mg de estradiol. Embalagem com 28 comprimidos revestidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de NATIFA® contém:

estradiol.....1 mg
excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido
(lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, óxido férrico vermelho, macrogol e ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilatometilmetacrílico).

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO

NATIFA® é um medicamento que tem como substância ativa o estradiol, usado para suplementar ou substituir a produção dos estrogênios endógenos (produzidos no organismo pelos ovários). Os ovários perdem a capacidade de produzir hormônios quando a mulher tem entre 45-55 anos de idade. Essa redução dos níveis estrogênicos causa uma série de alterações orgânicas ou a menopausa, que é o final dos períodos menstruais mensais. Quando os níveis hormonais começam a cair, algumas mulheres podem apresentar sintomas como irregularidade menstrual, ondas de calor ("fogachos"), sudorese e insônia. Em algumas mulheres, esses sintomas são leves ou ausentes, não sendo necessária a reposição hormonal; em outras, esses sintomas podem ser mais acentuados, sendo necessária a reposição hormonal para seu controle. O uso da terapêutica hormonal (TH) promove alívio dos sintomas da menopausa e protege a mulher do desenvolvimento de doenças progressivas e silenciosas, como a osteoporose. A TH é um tratamento contínuo e a duração é avaliada pelo médico, conforme a melhora dos sintomas. O alívio dos sintomas da menopausa é alcançado durante as primeiras semanas de tratamento.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conservar o medicamento em sua embalagem original em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

PRAZO DE VALIDADE

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Você não deve tomar NATIFA® se estiver grávida ou se estiver amamentando.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informe ao médico se está amamentando.

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

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

Você deve tomar um comprimido de NATIFA® todos os dias, de preferência no mesmo horário, sem interrupção. NATIFA® não deve ser mastigado e, de preferência, deve ser ingerido com líquido.

Se você possui útero, seu médico pode lhe recomendar uma TH combinada associando um progestagênio ao estradiol em pelo menos parte do ciclo. Pacientes sem útero (histerectomizadas) não necessitam da complementação com progestagênio.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Esquecimento de dose: se você se esquecer de tomar uma dose, procure tomá-la assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, despreze a dose esquecida e volte ao seu esquema normal. Não tome duas doses ao mesmo tempo.

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações mais frequentemente relatadas são sensibilidade/dor nas mamas, dor abdominal, náuseas, edema e dor de cabeça.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Muitos medicamentos podem afetar a ação de NATIFA® ou ser afetados por ele se usados ao mesmo tempo, como por exemplo, os que apresentarem alguma das substâncias: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz, ritonavir e nelfinavir. Avise o seu médico sobre a utilização de qualquer medicamento durante o tratamento com NATIFA®, principalmente aqueles que não necessitam de receita médica ("venda livre"), vitaminas ou fitoterápicos (à base de plantas) como a erva-de-são-joão.

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Você não deve utilizar NATIFA® se apresentar uma das seguintes condições: alergia ou história alérgica a qualquer componente da formulação. Suspeita ou diagnóstico de câncer de mama. Suspeita ou diagnóstico de tumor hormônio-dependente (por exemplo, câncer do endométrio). Histórico atual ou anterior de trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP) (formação de coágulos de sangue nos vasos sanguíneos das pernas ou dos pulmões). Histórico atual ou anterior de eventos tromboembólicos nas artérias. Presença de doença no fígado ou alteração de sua função. Presença de sangramento vaginal anormal. Hiperplasia endometrial não tratada (crescimento anormal da parede do útero). Presença de porfiria (doença na qual ocorre produção anormal de um pigmento do sangue). Gravidez confirmada ou suspeita e durante amamentação.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

Este medicamento causa malformação do bebê durante a gravidez.

NATIFA® não apresenta ação anticoncepcional.

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

INFORMAÇÃO TÉCNICA

CARACTERÍSTICAS

A substância ativa de NATIFA® é o 17-betaestradiol, denominado quimicamente como 17-betaestra-1, 3, 5 (10)-trieno-3, 17-diol ou 3,17-epidiidroxiestratrieno, peso molecular de 272,37 e fórmula empírica C₁₈H₂₄O₂. O 17-betaestradiol é praticamente insolúvel em água, sendo solúvel em álcool, acetona, dioxana, clorofórmio e em soluções de hidróxidos alcalis fixos. É pouco solúvel em vegetais.

Propriedades farmacológicas

O 17-betaestradiol 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 absorvido 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.

INDICAÇÕES

NATIFA® é indicado como TH para o tratamento dos sintomas da deficiência estrogênica, incluindo prevenção da perda do conteúdo mineral ósseo em mulheres na pós-menopausa com alto risco de apresentar fraturas.

NATIFA® é particularmente indicado para mulheres 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.

CONTRAINDICAÇÕES

Câncer de mama (antecedente pessoal, diagnóstico ou suspeita). Neoplasia estrógeno-dependente diagnosticada ou suspeita (câncer do endométrio). Sangramento genital anormal de causa indeterminada, hiperplasia endometrial não tratada. História atual ou antecedente de distúrbio tromboembólico venoso (TVP, EP) ou arterial (acidente vascular cerebral – AVC, infarto do miocárdio – IM). Gravidez confirmada ou suspeita. Disfunção ou doença hepática, desde que os resultados dos testes da função hepática não tenham retornado ao normal. Hipersensibilidade ao estradiol ou a qualquer componente da fórmula. Porfiria.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

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 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.

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 desordens tromboembólicas; fatores de risco para tumor estrógeno-dependente; hipertensão; distúrbios hepáticos; diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular; colelitíase; 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 risco aumentado menor para a terapêutica hormonal estrogênica (THE) após muitos anos de uso. Para ambos os achados, o risco aumenta com a duração de uso e parece retornar ao valor basal em cerca de cinco anos após a interrupção do tratamento (apenas os estudos observacionais possuem dados substanciais sobre o risco após a interrupção). 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 subestudo com estrogênio isolado do WHI, após seguimento médio de 7,1 anos, não foi associado o uso de estrogênios conjugados (0,625 mg/d) ao aumento do risco de câncer de mama invasivo (RR = 0,80; IC de 95% 0,62-1,04). O subestudo do WHI com estrogênio + progestagênio, após seguimento médio de 5,6 anos, reportou risco aumentado de câncer de mama. O risco relativo de câncer de mama invasivo foi 1,24 (IC de 95%; 0,1-1,54); e o risco absoluto foi 41 versus 33 casos por 10.000 mulheres/ano para estrogênio + progestagênio 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. 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.

Precauções

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 contra-indicações 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.

Antecedentes de icterícia colestatática: pacientes com antecedentes de icterícia colestatática 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 hysterectomizadas: 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: Categoria de risco na gravidez: **X**. Não é indicado 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®.

Este medicamento causa malformação do bebê durante a gravidez.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de indutores enzimáticos, especificamente enzimas do citocromo P450, como barbitúricos, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, 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.

Ritonavir e 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-joão). Pacientes em terapia hormonal tratadas concomitantemente com hipérico relataram ondas de calor e sangramento vaginal. O hipérico pode induzir as enzimas microssomais hepáticas, que, teoricamente, podem diminuir a eficácia da terapia hormonal.

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.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

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 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: câimbras 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 gastrointestinal: 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:** IM. **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.

POSOLOGIA

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 a 2 mg diários, 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 mg a 2 mg de NATIFA®. Nas pacientes hysterectomizadas 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 hysterectomizadas, ou seja, naquelas com útero intacto.

No caso de esquecimento de uma dose para pacientes não hysterectomizadas, 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.

SUPERDOSAGEM

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

PACIENTES IDOSOS

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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 - SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br



Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho

NATI_5_731368 L.588