

**NATIFA PRO®**  
**estradiol + acetato de noretisterona**  
**Comprimidos revestidos 1,0 mg + 0,5 mg**

---

**USO ORAL**  
**USO ADULTO**

---

**FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos com 1 mg de estradiol e 0,5 mg de acetato de noretisterona. Embalagem com 28 comprimidos revestidos.

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de NATIFA PRO® contém:

estradiol..... 1,0 mg  
acetato de noretisterona..... 0,5 mg  
excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido  
(celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose, povidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, óxido férrico amarelo, macrogol e ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilatocometilmetacrílico)

---

**INFORMAÇÃO AO PACIENTE**

**AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO**

NATIFA PRO® é um medicamento composto de duas substâncias ativas: 17-beta-estradiol e acetato de noretisterona, utilizado para a terapêutica de reposição hormonal. O componente estrogênico complementa ou substitui a produção de estrogênios endógenos (produzidos no organismo pelos ovários) e o acetato de noretisterona protege a parede do útero (endométrio), reduzindo o risco significativo de câncer do endométrio, associado ao uso isolado de estrogênio.

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 "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 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.

NATIFA PRO® é recomendado para mulheres há mais de um ano na menopausa, que ainda possuem o útero e para aquelas que preferem não ter períodos de menstruação.

O efeito de NATIFA PRO® pode ser observado durante as primeiras semanas de tratamento, sendo que os sintomas diminuirão com o tempo. Caso você ainda apresente sintomas desagradáveis após três meses de tratamento, consulte seu médico para reavaliação de sua terapêutica.

**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 PRO® se estiver grávida, com suspeita de gravidez ou amamentando.

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

Informar 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 irá tomar um comprimido de NATIFA PRO® todos os dias, de preferência no mesmo horário, sem interrupção, até o final da cartela.

O tratamento pode ser iniciado em qualquer dia, porém, se você estiver sob terapia de reposição hormonal sequencial, você deverá iniciar o tratamento com NATIFA PRO® logo após o término de seu sangramento regular. Ao terminar uma embalagem, inicie a próxima em sequência, repetindo as instruções de uso.

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

**Esquecimento de dose (dose omitida):** 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

Você pode ocasionalmente apresentar manchas ou sangramentos nos primeiros meses de tratamento com NATIFA PRO®. Essas reações devem diminuir com o tempo, porém, se continuarem ou aparecerem após os primeiros seis meses do tratamento, consulte seu médico.

As reações adversas mais frequentes são sensibilidade nas mamas, dor de cabeça, dor abdominal, náuseas, flatulência, aumento no tamanho de fibroides uterinos, erupção cutânea, prurido, insônia, depressão, tromboembolismo venoso (TEV), edema, aumento das mamas.

As reações adversas adicionais que podem ocorrer são dispepsia, vômito, inchaço, cálculo biliar, perda de cabelos, hirsutismo (crescimento excessivo de pelos), enxaqueca, tontura, candidíase vaginal, aumento na pressão sanguínea, aumento ou diminuição de peso, alterações na libido e câibras nas pernas.

Casos excepcionais de melasma (manchas escuras na pele), eritema multiforme, eritema nodoso e erupção hemorrágica têm sido relatados.

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 PRO® ou ser afetados por ele se usados ao mesmo tempo.

Medicamentos com barbitúricos, fenitoína, rifampicina e carbamazepina diminuem o efeito de NATIFA PRO®, ao contrário de medicamento com cetoconazol, que pode aumentar os níveis no sangue das substâncias ativas deste medicamento. A alimentação retarda a absorção da noretisterona.

## CONTRAIINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Você não deve utilizar NATIFA PRO® nas seguintes condições:

- Alergia ou história alérgica a qualquer componente da formulação.
- Conhecimento, suspeita ou histórico anterior de câncer de mama.
- Presença ou suspeita de tumor dependente de hormônio (como o da parede uterina).
- História de trombose (formação de coágulo no sangue) nos vasos sanguíneos das pernas (trombose venosa profunda) ou dos pulmões (embolia pulmonar).
- Doença no fígado (aguda ou crônica) ou alteração de sua função quando os testes não retornarem ao normal.
- Sangramento vaginal anormal.
- Gravidez confirmada ou suspeita.

Antes de começar a usar NATIFA PRO® seu médico irá lhe informar sobre os riscos e benefícios associados à TH, avaliando se este medicamento é adequado para você. Antes e durante o tratamento, seu médico irá solicitar a realização de exames periódicos.

Seu médico deve ser informado se você tem ou já teve qualquer uma das seguintes condições:

- História de tumores dependentes de estrogênio.
- Fibroma, endometriose, hiperplasia endometrial (crescimento anormal da parede do útero).
- Doença fibrocística da mama.
- História de trombose ou presença de fatores de risco, como hipertensão, diabetes, disfunções hepáticas (por exemplo, porfiria, tumor no fígado), cálculo biliar, otosclerose, enxaqueca e dor de cabeça severa.
- História de doença no coração ou nos rins.
- Asma, epilepsia ou diabetes.

**TEV (formação de coágulo sanguíneo nos vasos das pernas ou nos pulmões):** alguns estudos sugerem que a TH está associada ao aumento no risco de desenvolvimento de trombose. O risco é aumentado se você ou qualquer membro de sua família imediata já apresentou essa condição, se você está acima do seu peso e se você tem veias varicosas (varizes).

No caso de qualquer hospitalização ou cirurgia, comunique seu médico, pois o risco de TEV pode ser temporariamente aumentado. Informe ao seu médico imediatamente se você apresentar qualquer das seguintes condições: coágulo sanguíneo, coloração amarela nos olhos e na pele (icterícia), aparecimento súbito de enxaqueca e distúrbios visuais, aumento da pressão sanguínea, gravidez conhecida ou suspeita

A TH também está associada ao risco aumentado de cálculo biliar e de desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico (LES).

**Câncer de mama:** o uso de TH por mais de cinco anos tem sido associada ao risco aumentado de câncer de mama, sendo que esse risco aumenta com o tempo do tratamento e diminui após a sua interrupção. Exames das mamas devem ser realizados regularmente.

Durante os primeiros meses de tratamento, podem ocorrer sangramentos de privação e manchas, entretanto, na recorrência do sangramento após um período sem sangramento ou se este persistir após a descontinuação do tratamento, você deverá entrar em contato com seu médico.

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

**Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.**

NATIFA PRO® não tem efeito contraceptivo.

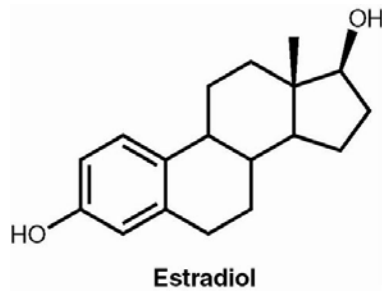
NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

## INFORMAÇÃO TÉCNICA

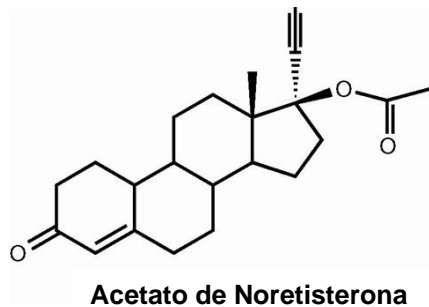
### CARACTERÍSTICAS

NATIFA PRO® é uma associação de 17-beta-estradiol e acetato de noretisterona (NETA).

O estradiol é um pó cristalino branco ou quase branco praticamente insolúvel em água, sendo solúvel em álcool, acetona, dioxana, clorofórmio e em soluções de hidróxidos alcalis fixos. É denominado quimicamente como 17-beta-estra-1, 3, 5 (10)-trieno-3, 17--diol ou 3,17-epidiidroxiestratrieno, com peso molecular de 272,37 e fórmula empírica  $C_{18}H_{24}O_2$ .



O NETA é um pó cristalino branco ou branco-amarelado, denominado quimicamente como 17-beta-acetoxi-19-nor-17-alfa-pregn-4-en-20-yn-3-ona, com peso molecular de 340,5 e fórmula empírica  $C_{22}H_{28}O_3$ .



### Propriedades farmacológicas

O 17-beta-estradiol é química e biologicamente idêntico ao 17-beta-estradiol endógeno humano. O 17-beta-estradiol induz e mantém as características sexuais primárias e secundárias. O efeito biológico do 17-beta-estradiol ocorre por meio 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-beta-estradiol 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 componente progestagênico aumenta a diferenciação celular e geralmente se opõe às ações estrogênicas pela diminuição dos receptores estrogênicos, aumentando o metabolismo local de estrogênios com menos metabólitos ativos, ou induzindo produtos dos genes que inibem as respostas celulares ao estrogênio. Os progestagênios exercem seu efeito nas células-alvo através da ligação a receptores específicos. O progestagênio NETA protege contra alterações proliferativas estrogênio-induzidas no endométrio, como a hiperplasia endometrial e o carcinoma do endométrio.

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 Women's Health Initiative (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.

Durante os primeiros meses de tratamento, podem ocorrer sangramentos de privação e manchas, mas estes tendem a diminuir com o tempo.

### Propriedades farmacocinéticas

Um dos princípios ativos de NATIFA PRO® é o estradiol micronizado, rapidamente absorvido através do trato gastrointestinal, atingindo o pico da concentração plasmática em aproximadamente cinco horas. Sua meia-vida é de aproximadamente 15 horas. O 17-beta-estradiol liga-se às proteínas plasmáticas a uma taxa maior do que 90% e sua concentração plasmática no estado de equilíbrio está entre 70 pg/mL e 100 pg/mL. O 17-beta-estradiol aumenta a síntese celular de cromatina, de RNA e de algumas proteínas nos tecidos-alvo. Seu metabolismo

ocorre principalmente 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 estríol. Os estrogênios são excretados com a bile, após hidrólise e são reabsorvidos pela circulação entero-hepática. O 17-beta-estradiol e seus metabólitos são excretados principalmente na urina (90% a 95%) como glicuronídeos (forma biologicamente inativa) e sulfatos conjugados, e uma pequena quantidade nas fezes, na grande maioria como não-conjugados.

O NETA tem efeito similar ao da progesterona humana natural. É administrado concomitantemente para evitar as alterações proliferativas estrogênio-induzidas no endométrio. Durante o tratamento com NATIFA PRO®, o endométrio permanece atrófico na maioria das pacientes e, em alguns casos, levemente proliferativo. Geralmente, observa-se redução da atividade endometrial nas pacientes pós-menopausadas nos primeiros meses de tratamento.

O NETA é bem absorvido através do trato gastrointestinal e quase totalmente convertido em noretisterona, que é a forma responsável pelas ações farmacológicas desta substância. Sua meia-vida plasmática é de três a seis horas. Seu metabolismo é hepático e a eliminação renal, na forma de metabólitos.

## INDICAÇÕES

NATIFA PRO® é indicado para mulheres com útero intacto para tratamento dos sintomas vasomotores associados à menopausa; prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa (quando prescrito apenas para essa indicação, medicamentos não-estrogênicos devem ser considerados) e tratamento dos sintomas moderados a graves de atrofia vaginal e vulvar associado à menopausa (quando prescrito apenas para essa indicação, produtos vaginais tópicos devem ser considerados).

## CONTRAINDICAÇÕES

NATIFA PRO® é contraindicado para as mulheres com:

- Câncer de mama (antecedente pessoal, diagnóstico ou suspeita).
- Neoplasias estrógeno-dependentes diagnosticadas ou suspeitas (por exemplo, câncer do endométrio).
- Sangramento vaginal 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 [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.

## 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 riscos para cada paciente nas doses eficazes mais baixas e com 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.

Caso qualquer uma das seguintes condições esteja presente, tenha ocorrido anteriormente e/ou tenha sido agravada em decorrência de gravidez ou tratamento hormonal anterior, o médico deve realizar avaliação risco-benefício do tratamento:

- Leiomioma (miomas uterinos) ou endometriose.
- História ou fatores de risco para desordens tromboembólicas.
- Fatores de risco para tumores estrógeno-dependentes.
- Hipertensão.
- Distúrbios hepáticos (porfiria, adenoma hepático).
- Diabetes mellitus, com ou sem envolvimento vascular.
- Colelitíase.
- Enxaqueca ou cefaleia severa.
- LES.
- 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 ao aumento do risco de câncer endometrial. O risco de câncer endometrial reportado entre as usuárias de estrogênios é cerca de duas a 12 vezes maior 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 significante associado ao uso de estrogênios em menos de um ano. O maior risco parece estar associado ao uso prolongado, com riscos aumentados de 15 a 24 vezes em período de cinco a 10 anos ou mais, persistindo no mínimo oito a 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 ao 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 ao 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 ao 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 dez anos ou mais, foi associado ao risco aumentado de câncer ovariano. Outros estudos epidemiológicos não verificaram essas associações.

## Risco cardiovascular

A THE ou THEP estão sendo associadas ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, como IM e AVC, bem como 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 a 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 a DCC em mulheres que receberam THEP em comparação ao grupo placebo (39 *versus* 33 por 10.000 mulheres/ano). Foi demonstrado aumento no risco relativo durante o primeiro ano de uso e tendência a 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) avaliadas pelo Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), estudo controlado de prevenção secundária de doença cardiovascular, do qual participaram pacientes 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, do 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, 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 do 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) quanto 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 ao 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 ou placebo. Em uma segunda população do WHIMS, 4.532 mulheres pós-menopausadas entre 65-79 anos de idade foi randomizada para receber THEP (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 de 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 TH.

## Anormalidades visuais

Pacientes que receberam 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 de realizar 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 PRO® deverá ser interrompido.

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

**Hipertrigliceridemia:** pacientes com hipertrigliceridemia preexistente 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 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-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 um regime contínuo relataram incidência reduzida de hiperplasia endometrial com relação a 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 do HDL e aumento de LDL) e intolerância à glicose. A escolha de progestagênio, sua dose e regime podem ser importantes 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 monitorada em intervalos regulares nas pacientes em uso de estrogênios.

**Exacerbação de outras condições:** a TH pode causar exacerbação da asma, epilepsia, enxaqueca, *diabetes mellitus* com ou sem envolvimento vascular, porfiria, LES, hemangiomas hepáticos, devendo ser utilizada com cuidado em mulheres com essas condições. A endometriose pode ser exacerbada com a utilização de estrogênios.

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

**Hipotireoidismo:** pacientes em terapia de reposição de hormônio tireoidiano podem necessitar de doses maiores para manutenção dos níveis hormonais tireoidianos (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 monitoração 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.

**Outros:** mulheres em tratamento anti-hipertensivo ou pacientes com epilepsia, enxaqueca, diabetes, asma ou insuficiência cardíaca devem ser monitoradas regularmente.

Os sintomas de endometriose podem ser exacerbados. Miomas uterinos preexistentes 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 monitoradas regularmente.

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

**NATIFA PRO® não tem efeito contraceptivo.**

## Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: **X**

Não é indicado o uso de NATIFA PRO® durante a gravidez. Se ocorrer gravidez, o tratamento com NATIFA PRO® deve ser imediatamente interrompido.

Os estrogênios promovem diminuição da quantidade e da qualidade do leite materno. Estrogênios foram detectados no leite de lactantes que utilizaram este fármaco. A paciente não deve amamentar durante o tratamento com NATIFA PRO®.

**Este medicamento causa malformação ao 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, aumentam o metabolismo e reduzem a ação dos estrogênios. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o 17-beta-estradiol é metabolizado parcialmente pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), sendo assim, indutores do CYP3A4 podem diminuir as concentrações plasmáticas do 17-beta-estradiol. 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-beta-estradiol 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 conhecidos como fortes inibidores.

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

Estrogênios tendem a aumentar a soroglobulina de ligação à tireoide (TBG), por isso pacientes sob tratamento com hormônios (por exemplo, levotiroxina) podem necessitar de aumento de dose.

A alimentação retarda a absorção da noretisterona e diminui a  $C_{máx}$ , entretanto, a extensão da absorção não é reduzida.

## REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

O evento adverso mais frequentemente reportado durante o tratamento em ensaios clínicos foi sensibilidade na mama, relatada principalmente durante os meses iniciais de tratamento.

Outros eventos adversos relatados em ensaios clínicos e associados ao tratamento:

**Sistema gastrointestinal:** dispepsia, vômito, gastroenterite, náusea, diarreia, alterações do apetite, icterícia colestática, dor/câibras abdominais, flatulência, aumento da incidência de doença da vesícula biliar, litíase biliar, pancreatite, aumento de hemangiomas hepáticos.

**Pele:** alopecia, hirsutismo, melasma ou cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, erupção hemorrágica, seborreia, prurido, erupção cutânea.

**Sistema nervoso central:** cefaleia, vertigem, insônia, labilidade emocional, depressão, coreia, nervosismo, alterações de humor, irritabilidade, exacerbação da epilepsia, demência.

**Sistema respiratório:** infecção do trato respiratório superior, sinusite.

**Sistema urogenital:** alteração do padrão de sangramento vaginal, leiomioma uterino, cisto ovariano, câncer de ovário, dismenorrea, vaginite incluindo candidíase vaginal, alteração na quantidade de secreção cervical, hiperplasia endometrial, câncer do endométrio.

**Mamas:** dor ou aumento das mamas, galactorreia, alterações fibrocísticas das mamas, câncer de mama.

**Sistema cardiovascular:** hipertensão, trombose venosa superficial ou profunda, embolismo pulmonar, tromboflebite, IM, AVC.

**Outros:** aumento ou diminuição do peso corporal, alterações na libido, câibras nas pernas, trombose vascular da retina, intolerância a lentes de contato, agravamento da porfiria, edema, reduzida tolerância aos carboidratos, reações anafiláticas/anafilatóides, hipocalcemia, exacerbação da asma, triglicérides aumentados, dor nas costas, artralgia, mialgia.

## **POSOLOGIA**

NATIFA PRO<sup>®</sup> é um medicamento para administração contínua em mulheres com útero intacto. Deve-se ingerir, com auxílio de um pouco de líquido, um comprimido ao dia, sem interrupções, de preferência no mesmo horário.

Se a paciente estiver mudando de uma terapia de reposição hormonal sequencial para o tratamento com NATIFA PRO<sup>®</sup>, é recomendável iniciar o novo tratamento após o sangramento, isto é, no dia programado para o início do novo ciclo do tratamento sequencial.

Nas pacientes em amenorreia e que não estejam sob terapia hormonal ou naquelas que estejam mudando de uma TH combinada contínua, o tratamento com NATIFA PRO<sup>®</sup> pode ser iniciado no dia mais conveniente.

Caso este medicamento seja usado para a prevenção de osteoporose da pós-menopausa, devem-se levar em consideração os efeitos esperados sobre a massa óssea que são dose-relacionados e a tolerabilidade de cada paciente ao tratamento.

**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 deverá ser desprezada e deve-se voltar ao esquema normal. Não devem ser tomadas duas doses ao mesmo tempo.

## **SUPERDOSAGEM**

Os sintomas de superdosagem são náuseas e vômitos. Em caso de superdosagem, deve-se utilizar tratamento sintomático, não há antídoto específico.

## **PACIENTES IDOSOS**

É limitada a experiência de tratamento com NATIFA PRO<sup>®</sup> em mulheres com mais de 65 anos.

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS nº: 1.0033.0106

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

### **LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua Raul Pompeia, 1071 – São Paulo – SP

CEP: 05025-011

CNPJ: 61.230.314/0001-75

**UNIDADE EMBU:** Rua Alberto Correia Francfort, 88

Embu – SP – CEP: 06807-461

CNPJ: 61.230.314/0005-07

INDÚSTRIA BRASILEIRA

[www.libbs.com.br](http://www.libbs.com.br)



Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

NATIP\_3