

## TEXTO DE BULA DE TOTELLE® CICLO

### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Totelle® Ciclo**  
**estradiol, trimegestona**

DRÁGEAS

USO ORAL

### APRESENTAÇÃO

Cartucho com 1 blister com 28 drágeas: 14 drágeas (rosa claro) contendo 1 mg de estradiol (para uso do 1º ao 14º dia) e 14 drágeas (rosa) contendo 1 mg de estradiol e 0,250 mg de trimegestona (para uso do 15º ao 28º dia).

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

*Princípios Ativos:* Drágeas rosa claro: 1 mg de estradiol. Drágeas rosa: 1 mg de estradiol e 0,250 mg de trimegestona. *Excipientes:* Drágeas rosa claro: lactose monoidratada, polietilenoglicol, talco, estearato de magnésio, goma laca, monooleato de glicerila, sulfato de cálcio anidro, sacarose (açúcar), celulose microcristalina, dióxido de titânio, povidona, óxido férrico vermelho, ácido esteárico, tinta Opacode preta e cera de carnaúba. Drágeas rosa: lactose monoidratada, polietilenoglicol, talco, estearato de magnésio, goma laca, monooleato de glicerila, sulfato de cálcio anidro, sacarose (açúcar), celulose microcristalina, dióxido de titânio, povidona, pó Carmim, ácido esteárico, tinta Opacode preta e cera de carnaúba.

### II) INFORMAÇÕES À PACIENTE

#### COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A ação esperada de **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** é a reposição dos hormônios estrogênio e progesterona, permitindo o alívio dos sintomas da menopausa. **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** contém 17-beta-estradiol e trimegestona, que são derivados sintéticos do estrogênio e progesterona, respectivamente, hormônios estes produzidos pelos ovários.

#### POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

A falta de estrogênio e progesterona, em decorrência da menopausa ou de outras disfunções, resulta em uma série de alterações no organismo feminino. **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** foi indicado para a reposição de estrogênio e progesterona, permitindo o alívio dos sintomas da menopausa. Adicionalmente, o medicamento é recomendado para o tratamento da atrofia vaginal e vulvar e para a prevenção da osteoporose.

#### QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não utilize **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** se houver suspeita ou confirmação diagnóstica de tumor maligno nas mamas ou nos órgãos genitais; se estiver grávida; se apresentar sangramento ginecológico anormal; se tiver história

atual ou anterior de trombose de veias e artérias (trombose venosa profunda, embolia pulmonar, derrame cerebral, infarto do coração); se apresentar doença do fígado ou alteração de sua função; se tiver alergia a um dos componentes do medicamento.

Durante o tratamento, procure seu médico periodicamente para que ele faça as avaliações necessárias quanto aos riscos e benefícios da terapia.

**Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** não é contraceptivo. Se houver necessidade de uso de método contraceptivo, solicitar orientação médica para essa finalidade.

**Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** pode ter interação com medicamentos para epilepsia, para úlcera gástrica, com antibióticos, com antifúngicos, com corticóides e com medicamentos para depressão e ansiedade. Portanto, informe seu médico caso esteja fazendo uso de qualquer medicamento.

**Não deve ser utilizado durante a gravidez e amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.**

**Gravidez e lactação: Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** não é indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o uso de **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)**, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente. Para a trimegestona, não estão disponíveis dados clínicos em gestantes expostas ao medicamento. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos é desconhecido. Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos realizados até hoje, referentes à exposição fetal inadvertida a associações de estrogênios com outros progestagênios, indicam ausência de efeito teratogênico (malformação fetal) ou tóxico ao feto. **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** não é indicado durante a lactação.

**Faixa etária: Uso em idosas** - a experiência no tratamento de mulheres com mais de 65 anos de idade é limitada. **Uso em crianças** - embora a terapia de reposição estrogênica (TRE) venha sendo utilizada para a indução da puberdade em adolescentes com algumas formas de retardo da puberdade, a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos ainda não foi estabelecida.

**Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.**

**Atenção: Este medicamento contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

**Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

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

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

As drágeas rosa claro contém estradiol, são redondas, biconvexas e apresentam a dosagem impressa em tinta preta "1,0".

As drágeas rosa contém estradiol/trimegestona, são redondas, biconvexas e apresentam a dosagem impressa em tinta preta "1/0,25".

**Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** é administrado em regime combinado seqüencial (ou cíclico) em ciclos de 28 dias: inicie com uma drágea rosa claro (estradiol) por dia, durante duas semanas (do Dia 1 ao Dia 14 do ciclo). A partir do Dia 15 do ciclo, tome uma drágea rosa (estradiol/trimegestona) por dia, durante duas semanas (do Dia 15 ao Dia 28 do ciclo).

Em mulheres que não estão recebendo terapia de reposição hormonal ou nas que estão mudando de um outro produto de terapia de reposição hormonal combinada seqüencial (cíclica), o tratamento pode ser iniciado em qualquer dia de acordo com a conveniência e após orientação do seu médico.

Para o tratamento de sintomas do climatério/menopausa, deve-se usar a menor dose eficaz. As pacientes devem ser reavaliadas periodicamente para determinar se ainda existe a necessidade de tratar os sintomas.

A terapia de reposição hormonal (TRH) só deve ser mantida enquanto os benefícios de alívio dos sintomas graves superarem os riscos da própria TRH.

#### **Posologia em situações especiais:**

- *Mulheres com perda da função do rim:* Em casos de insuficiência renal (perda da função do rim) leve a moderada, não é necessário nenhum ajuste de dose. Para casos de insuficiência renal grave não há recomendação de dose, uma vez que ainda não foram realizados estudos abrangentes nessa população de mulheres.

- *Mulheres com perda da função do fígado:* O tratamento é contra-indicado em mulheres com doença do fígado aguda ou crônica.

#### **O que devo fazer se esquecer de tomar o medicamento?**

Se esquecer de tomar uma drágea, tome-a até 12 horas após o horário habitual de administração. Se não tomar a drágea esquecida dentro do período de 12 horas, despreze essa drágea e tome normalmente a drágea do dia seguinte. Se esquecer de tomar uma ou mais drágeas, haverá um risco maior de sangramento irregular. Se tomar inadvertidamente uma drágea a mais, tome normalmente a dose do dia seguinte.

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

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

**Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** pode causar o aparecimento de reações desagradáveis tais como: Freqüentes: dor nas mamas, displasia das mamas, cólica menstrual, distúrbio menstrual, corrimento vaginal (por bactérias ou fungos), dor abdominal, distensão abdominal, dor de cabeça, câibras musculares, dor nos membros, nervosismo, depressão e demência. Pouco freqüentes: aumento das mamas, vômitos,

constipação, diarreia, derrame cerebral, enxaqueca, tontura, dor nas articulações, trombose e/ou inflamação das veias, aumento da pressão, inchaço dos membros, cansaço, aumento do apetite, ganho de peso, acne, lesões de pele, coceira, queda de cabelo, alterações da função do fígado, pedra na vesícula, câncer de mama, câncer de útero e piora de miomas uterinos. Informe seu médico sobre essas ou quaisquer outras reações que porventura venham a ocorrer durante o uso de **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)**.

**ATENÇÃO: Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, podem ocorrer efeitos indesejáveis não conhecidos. Se isto ocorrer, o médico responsável deve ser comunicado.**

**O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA MEDICAMENTAÇÃO DE UMA SÓ VEZ?**

A superdosagem pode causar náuseas e vômitos, e pode ocorrer sangramento em mulheres. Não foram relatados efeitos adversos sérios após a ingestão aguda de doses elevadas de produtos contendo estrogênios/progestagênios por crianças pequenas. Não há antídoto específico e se houver necessidade de tratamento adicional, o mesmo deve ser sintomático.

**ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Conserve este medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), antes e após a abertura da embalagem.

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

### **III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

##### **Descrição**

**Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** é uma associação de estradiol e trimegestona.

**estradiol:** O princípio ativo, um 17-beta-estradiol sintético, é química e biologicamente idêntico ao estradiol endógeno humano. Repõe a perda da produção de estrogênio após a menopausa e alivia os sintomas da menopausa. O estradiol previne a perda óssea após a menopausa ou após a ooforectomia.

**trimegestona:** A trimegestona é um progestagênio 19-norpregnano, com afinidade *in vitro* pelo receptor de progesterona aproximadamente 6 vezes maior do que a da própria progesterona. A trimegestona não tem atividade androgênica, estrogênica, mineralocorticóide, glicocorticóide ou antiglicocorticóide significativa *in vivo*.

Como o estrogênio promove o crescimento do endométrio, o estradiol isolado aumenta o risco de hiperplasia e câncer endometriais. Além disso, o progestagênio reduz, mas não elimina totalmente, o risco induzido pelos estrogênios de hiperplasia endometrial em mulheres não-histerectomizadas.

Informações clínicas sobre **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona):**

- Alívio dos sintomas da menopausa nas primeiras semanas de tratamento.

- Amenorréia em pelo menos 81% das mulheres a partir do Ciclo 6 e em até 94% no segundo ano de tratamento.

### Propriedades Farmacocinéticas

**estradiol:** Após a administração oral de 1 mg de estradiol na forma micronizada, ocorre rápida absorção pelo trato gastrointestinal. O estradiol sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado e no intestino delgado e atinge concentrações plasmáticas máximas de aproximadamente 14 a 72 pg/ml em 4 a 8 horas após dose única. Os estrogênios são excretados principalmente na urina em uma forma biologicamente inativa; também são excretados na bile, onde são hidrolisados e reabsorvidos (circulação êntero-hepática). Após a administração repetida de 1 mg de estradiol, a concentração plasmática média é de cerca de 50 pg/ml com concentrações plasmáticas mínimas de 20 pg/ml. Não houve alterações na farmacocinética do estradiol com a administração concomitante da trimegestona. O estradiol apresenta alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (98%), principalmente à albumina. O estradiol é metabolizado principalmente no fígado e no intestino, mas também nos órgãos-alvo, envolvendo a formação de metabólitos menos ativos ou inativos, entre eles, a estrona, os catecolestrogênios e vários sulfatos e glicuronídeos de estrogênio.

**trimegestona:** Após doses únicas orais de 0,125 mg em mulheres na pós-menopausa em jejum, a trimegestona é rápida e totalmente absorvida com concentrações plasmáticas máximas de 2 a 5 ng/ml em 30 minutos. A biodisponibilidade absoluta após a administração oral é de aproximadamente 100%. A meia-vida de eliminação terminal é de cerca de 17 horas (intervalo de 7 a 37 horas). A farmacocinética da trimegestona é proporcional à dose no intervalo de dose de 0,0625 a 1 mg. Após a administração repetida de dose única diária de 0,125 mg, o estado de equilíbrio é atingido até a terceira administração com concentrações médias de cerca de 0,5 ng/ml e concentrações plasmáticas mínimas de 0,2 ng/ml. A farmacocinética da trimegestona após a administração repetida pode ser estimada a partir da farmacocinética de dose única.

A trimegestona e seu metabólito principal (sulfato de trimegestona) apresentam alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas humanas (98%). Dentro do intervalo de concentrações obtidas após a administração das doses usadas nos estudos clínicos, a ligação é constante e não-saturável. O volume de distribuição no estado de equilíbrio após a administração intravenosa é de 1,8 l/kg.

A trimegestona é amplamente metabolizada. A principal via metabólica é a sulfoconjugação; uma via secundária é a oxidação pela isoenzima CYP3A4 com base nos dados *in vitro*. Em comparação à trimegestona, o sulfato de trimegestona apresenta concentração plasmática 10 vezes maior e meia-vida mais prolongada (30 horas), mas menos de um décimo da afinidade de ligação ao receptor de progesterona. No plasma, o sulfato de trimegestona é o principal constituinte da AUC após uma dose única oral (aproximadamente 55%). A trimegestona inalterada constitui cerca de 8% da AUC, ao passo que o glicuronídeo de trimegestona e os metabólitos 1 e 6-hidroxilados juntos constituem aproximadamente 5% da AUC. Após a administração oral da trimegestona radiomarcada, 38% da dose é excretada na urina e 54% nas fezes. Não há excreção da trimegestona inalterada na urina.

Não foram observadas diferenças nos parâmetros farmacocinéticos do estradiol, da trimegestona e do sulfato de trimegestona em mulheres idosas (> 65 anos) em comparação a mulheres mais jovens na pós-menopausa.

Em mulheres com disfunção renal leve a moderada (depuração de creatinina > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), não foram observados efeitos sobre a concentração plasmática de estradiol, trimegestona e sulfato de trimegestona. Em mulheres com disfunção renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), os dados são poucos, mas indicam aumento das concentrações plasmáticas de estradiol e sulfato de trimegestona.

Não foram realizados estudos de farmacocinética em mulheres com doença hepática.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foi realizado um programa de oito estudos que demonstra a eficácia, a tolerabilidade e a segurança de **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** para o alívio dos sintomas vasomotores da menopausa em mulheres menopausadas. O estudo mais importante compara a eficácia e a segurança de **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** *versus* valerato de estradiol 1 mg/noretisterona (NETA) 1 mg. Este estudo foi realizado em 98 centros de pesquisa em 7 países europeus e em Israel. Um total de 1.218 mulheres saudáveis na pós-menopausa (entre 40 e 65 anos) não-histerectomizadas foram admitidas. **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** foi considerado o esquema cíclico mais adequado principalmente com base nos resultados obtidos para os perfis de sangramento e segurança endometrial.

Os resultados de eficácia demonstraram que **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** foi equivalente ao valerato de estradiol 1 mg/noretisterona 1 mg na diminuição do número médio diário de ondas de calor (critério primário).

A programação do início do sangramento por supressão/*spotting* foi melhor com **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)**: a porcentagem de pacientes com início de sangramento por supressão/*spotting* durante a semana após a descontinuação do progestagênio trimegestona foi significativamente maior com **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** do que no outro esquema. Isso sugere um efeito progestagênico mais eficaz sobre o endométrio com **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** do que com o valerato de estradiol 1 mg/noretisterona 1 mg e confirma a previsibilidade de sangramento por supressão adequadamente programado.

**Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** induziu um número significativamente menor de dias de sangramento/*spotting*. Embora valerato de estradiol 1 mg/noretisterona 1 mg tenha uma taxa de amenorréia melhor do que **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** que refletiu em número menor de dias de sangramento/*spotting* em todas as pacientes, o número de dias de sangramento/*spotting* em pacientes que apresentaram sangramento não foi significativamente diferente entre os dois grupos.

**Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** rapidamente (a partir da primeira avaliação) melhorou o índice de *Kupperman*, os distúrbios psicofuncionais e a maioria dos parâmetros das subescalas de qualidade de vida. Essa melhora foi semelhante (e melhor para distúrbios do sono) do que as induzidas por valerato de estradiol 1 mg/noretisterona 1 mg.

**Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** apresentou efeito protetor satisfatório sobre o endométrio. Três casos de hiperplasia (3; 1,08%) (1 hiperplasia simples sem atipia e 2 hiperplasias complexas sem atipia) foram observadas nesse grupo de tratamento, que é semelhante à incidência de 1% recomendada pelo EMEA (órgão europeu que regulamenta produtos medicinais). Além disso, o efeito positivo sobre as células endometriais superficiais, avaliado pelo índice de maturação vaginal (IMV), foi estatisticamente significativo em cada ponto de tempo.

O tratamento com **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** foi bem-tolerado e de modo geral tão seguro quanto o tratamento com valerato de estradiol 1 mg/noretisterona 1 mg.

Além disso, uma discreta diminuição do peso foi observada do Ciclo 3 em diante no grupo **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)**, ao passo que não houve alteração com valerato de estradiol 1 mg/noretisterona 1 mg do Ciclo 9 em diante. Esse efeito favorável foi estatisticamente melhor do que o com valerato de estradiol 1 mg/noretisterona 1 mg nos Ciclos 19 e 22. Quanto à pressão arterial, observou-se uma diminuição discreta, porém estatisticamente significativa nas pressões arteriais sistólica e diastólica nos Ciclos 3, 9, 19 e 22 no grupo **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** e apenas no Ciclo 9 para valerato de estradiol 1 mg/noretisterona 1 mg.

As alterações dos níveis de HDL-c (o critério primário) e apolipoproteína A1 foram significativamente melhores com **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** do que com valerato de estradiol 1 mg/noretisterona 1 mg. Conclui-se que a trimegestona mantém o efeito positivo geral do estradiol sobre o perfil lipídico. Os resultados de equilíbrio hemostático não mostraram nenhuma diferença clinicamente relevante entre os grupos.

Concluindo, o esquema cíclico de **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** provou ser muito eficaz no tratamento dos sintomas climatéricos, apresenta efeito protetor satisfatório sobre o endométrio, boa tolerabilidade clínica e mantém os perfis lipídicos.

### 3. INDICAÇÕES

**Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** é indicado para:

- Tratamento de sintomas vasomotores associados com a menopausa.
- Tratamento da atrofia vaginal e vulvar em mulheres na pós-menopausa. No caso de prescrição apenas para o tratamento dos sintomas de atrofia vaginal e vulvar, deve-se considerar o uso de produtos vaginais tópicos.
- Prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. No caso de prescrição apenas para a prevenção da osteoporose na pós-menopausa, a terapia deve ser considerada apenas para mulheres com risco significativo de osteoporose e para aquelas que o uso de medicamentos não-estrogênicos não é considerado apropriado.

**A TRH não deve ser iniciada nem mantida para prevenção de doença cardiovascular ou demência (ver Advertências, Risco Cardiovascular e Demência).**

**Os riscos e os benefícios da TRH devem sempre ser cuidadosamente ponderados, inclusive levando-se em consideração o aparecimento de riscos com a continuidade do tratamento (ver Advertências). Estrogênios com ou sem progestagênios devem ser prescritos nas doses eficazes mais baixas e pela duração mais curta de acordo com os objetivos do tratamento e os riscos para cada paciente.** Na ausência de dados equivalentes, os riscos da TRH devem ser assumidos como semelhantes para todos os estrogênios e associações de estrogênio/progestagênio.

#### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

- Antecedente pessoal, diagnóstico ou suspeita de câncer de mama
- Neoplasia estrógeno-dependente, diagnosticada ou suspeita (câncer endometrial, hiperplasia endometrial)
- Gravidez diagnosticada ou suspeita (ver **Gravidez**)
- Sangramento genital anormal de causa indeterminada
- História atual ou anterior de tromboembolismo venoso confirmado (trombose venosa profunda, embolia pulmonar)
- Doença tromboembólica arterial atual ou recente (acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio)
- Disfunção ou doença hepática, desde que os resultados dos testes de função hepática não tenham retornado ao normal
- **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** não deve ser utilizado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos seus componentes

#### 5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Conservar este medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), antes e após a abertura da embalagem.

**Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** deve ser administrado por via oral.

#### 6. POSOLOGIA

O tratamento é administrado em esquema combinado seqüencial (ou cíclico) em ciclos de 28 dias, iniciando com uma drágea de estradiol (drágea rosa claro) por dia durante 2 semanas do Dia 1 ao Dia 14 do ciclo e uma drágea de estradiol/trimegestona (drágea rosa) por dia por 2 semanas do Dia 15 ao Dia 28 do ciclo.

Em mulheres que não estão recebendo TRH ou nas que estão mudando de um outro produto de TRH combinada seqüencial (cíclica), o tratamento pode ser iniciado em qualquer dia de acordo com a sua conveniência.

Para o tratamento de sintomas do climatério/menopausa, deve-se usar a menor dose eficaz. As pacientes devem ser reavaliadas periodicamente para determinar se ainda existe a necessidade de tratar os sintomas.

A TRH só deve ser mantida enquanto os benefícios de alívio dos sintomas graves superarem os riscos da própria TRH.

**Posologia em situações especiais:**

- *Mulheres com insuficiência renal:* não há exigências posológicas especiais para o caso de insuficiência renal leve a moderada. Ainda não foram realizados estudos abrangentes em mulheres com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); portanto, não é possível fazer recomendações posológicas para essa população de pacientes (ver **Advertências** e **Precauções**).

- *Mulheres com insuficiência hepática:* o tratamento é contra-indicado em mulheres com doença hepática aguda ou crônica (ver **Contra-Indicações**).

**Conduta para quando a paciente esquecer de tomar o medicamento:**

Se a paciente esquecer de tomar uma drágea, deve tomá-la em até 12 horas do horário normal da administração; caso contrário, a drágea deve ser desprezada e a paciente deve tomar normalmente a dose do dia seguinte. Se a paciente esquecer de tomar uma ou mais drágeas, o risco de sangramento de escape ou *spotting* é maior. Se a paciente tomar inadvertidamente uma drágea a mais, deve tomar normalmente a dose do dia seguinte.

## 7. ADVERTÊNCIAS

### Gerais

A TRH foi associada a aumento do risco de certos tipos de câncer e doenças cardiovasculares.

A TRH não deve ser iniciada nem mantida para prevenção da doença cardiovascular ou demência.

Os riscos e os benefícios da TRH devem sempre ser cuidadosamente ponderados, inclusive levando-se em consideração o aparecimento de riscos com a continuidade do tratamento. Estrogênios com ou sem progestagênios devem ser prescritos nas doses eficazes mais baixas e pela duração mais curta de acordo com os objetivos do tratamento e os riscos para cada paciente. Na ausência de dados equivalentes, os riscos da TRH devem ser assumidos como semelhantes para todos os estrogênios e associações de estrogênio/progestagênio.

### Risco Cardiovascular

A TRH vem sendo associada a um aumento do risco de infarto do miocárdio (IM), bem como de acidente vascular cerebral (AVC), trombose venosa e embolia pulmonar (EP).

A TRE vem sendo associada a um aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC) e trombose venosa profunda (TVP).

As pacientes com fatores de risco de distúrbios tromboembólicos devem ser atentamente observadas.

- **Acidente Vascular Cerebral**

No subestudo da associação estrogênio/progestagênio do estudo WHI (ver **Farmacodinâmica, Eficácia Clínica**), foi relatado aumento estatisticamente significativo de acidente vascular cerebral (AVC) nas mulheres tratadas com a associação estrogênio/progestagênio em comparação às que receberam o placebo (31 *versus* 24 por 10.000 mulheres-ano). O aumento do risco foi demonstrado após o primeiro ano e se manteve.

No subestudo do estudo WHI com estrogênio isoladamente, foi relatado aumento estatisticamente significativo de acidente vascular cerebral (AVC) nas mulheres tratadas com estrogênio isoladamente em comparação às que receberam o placebo (45 *versus* 33 por 10.000 mulheres-ano). O aumento do risco foi observado durante o primeiro ano e se manteve.

- **Doença Coronariana**

No subestudo da associação estrogênio/progestagênio do estudo WHI, não foi relatado nenhum aumento estatisticamente significativo dos eventos de doença cardíaca coronariana (DCC) (definidos como IM não-fatal, IM silencioso ou óbito devido a DCC) em mulheres tratadas com a associação estrogênio/progestagênio em comparação às que receberam o placebo (39 *versus* 33 por 10.000 mulheres-ano). Foi demonstrado aumento do risco relativo no primeiro ano e foi relatada tendência à redução do risco relativo do segundo ao quinto ano.

No subestudo do estudo WHI com estrogênio isoladamente, não foi relatado efeito global sobre os eventos de DCC em mulheres tratadas com estrogênio isoladamente em comparação às que receberam placebo.

Em mulheres na pós-menopausa com doença cardíaca estabelecida (n = 2.763, idade média de 66,7 anos), um estudo clínico controlado de prevenção secundária de doença cardiovascular (Estudo HERS - *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), o tratamento oral com estrogênios conjugados naturais associados ao acetato de medroxiprogesterona não demonstrou benefícios cardiovasculares. Durante um seguimento médio de 4,1 anos, o tratamento oral com estrogênios conjugados naturais associados ao acetato de medroxiprogesterona 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 hormônio do que no grupo placebo no primeiro ano, mas não nos anos seguintes.

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, resultando em um acompanhamento total de 6,8 anos. As taxas de eventos de DCC foram equivalentes nas mulheres do grupo tratado com hormônio e nas do grupo placebo nos Estudos HERS e HERS II e nos dois combinados.

- **Tromboembolismo Venoso**

Estudos epidemiológicos observaram aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV) em usuárias de terapia de reposição estrogênica/terapia de reposição hormonal (TRE/TRH) que não apresentavam condições predisponentes para TEV. Nesses estudos, foi observado que o risco de TEV é de aproximadamente um caso em cada 10.000 mulheres por ano entre mulheres saudáveis não-usuárias de TRE/TRH. O risco em usuárias atuais de TRE/TRH aumentou para 2 a 3 casos em cada 10.000 mulheres

por ano. O aumento do risco foi observado apenas em usuárias atuais de TRE/TRH, não persistindo em ex-usuárias. Aparentemente, o risco foi maior no primeiro ano de uso, diminuindo posteriormente. Essas observações foram semelhantes com a administração oral e transdérmica comumente utilizadas, com possível efeito dose-dependente sobre o risco.

No subestudo da associação estrogênio/progestagênio do estudo WHI (ver **Farmacodinâmica, Eficácia Clínica**), relatou-se um aumento estatisticamente significativo de 2 vezes na taxa de TEV [trombose venosa profunda (TVP) e EP] em mulheres tratadas com a associação estrogênio/progestagênio em comparação às que receberam placebo (35 *versus* 17 por 10.000 mulheres-ano). Também foram demonstrados aumentos estatisticamente significativos tanto do risco de TVP (26 *versus* 13 por 10.000 mulheres-ano) como do de EP (18 *versus* 8 por 10.000 mulheres-ano). O aumento do risco de TEV foi observado no primeiro ano e se manteve.

No subestudo do estudo WHI com estrogênio isoladamente, relatou-se que o risco de TEV aumentou em mulheres tratadas com estrogênios conjugados naturais (30 *versus* 22 por 10.000 mulheres-ano), embora apenas o risco aumentado de TVP tenha atingido significância estatística (23 *versus* 15 por 10.000 mulheres-ano). O aumento do risco de TEV foi observado durante os primeiros dois anos.

Se possível, os estrogênios devem ser descontinuados, no mínimo, quatro a seis semanas antes de cirurgia associada a um aumento no risco de tromboembolismo ou durante períodos de imobilização prolongada.

Fatores de risco conhecidos para TEV incluem, mas não se limitam a, história pessoal ou familiar de TEV, obesidade e lúpus eritematoso sistêmico (LES).

## **Neoplasias Malignas**

- **Câncer de Mama**

Em alguns estudos, o uso de TRH vem sendo associado a aumento do risco de câncer de mama.

No subestudo da associação estrogênio/progestagênio, após um seguimento médio de 5,6 anos, o subestudo do estudo WHI relatou um aumento do risco de câncer de mama invasivo [RR 1,24, intervalo de confiança nominal (ICn) de 95% 1,01-1,54]; os casos de câncer de mama invasivo foram maiores e diagnosticados em um estágio mais avançado no grupo de tratamento ativo do que no grupo placebo. O risco absoluto foi de 41 *versus* 33 casos por 10.000 mulheres-ano com a associação estrogênio/progestagênio em comparação ao placebo, respectivamente. A doença metastática foi rara, sem diferenças aparentes entre os grupos. Outros fatores prognósticos, como subtipo histológico, grau e *status* de receptor hormonal, não foram diferentes entre os grupos.

No subestudo do estudo WHI com estrogênio isoladamente, após uma média de 7,1 anos de seguimento, os estrogênios conjugados naturais (0,625 mg por dia) não foram associados a aumento do risco de câncer de mama invasivo (RR 0,80, ICn de 95% 0,62-1,04).

Os estudos epidemiológicos (não necessariamente incluindo **Premelle® (estrogênios conjugados naturais, acetato de medroxiprogesterona)**) relataram um aumento do

risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênio ou estrogênio/progestagênio associados para TRH por vários anos. O risco aumentado cresce com a duração do uso e parece retornar ao valor basal em cerca de 5 anos após a interrupção do tratamento. Esses estudos também sugerem que o risco de câncer de mama é maior e torna-se evidente mais cedo com a terapia combinada de estrogênio/progestagênio do que com o uso isolado de estrogênio.

Os estudos que avaliaram diversas formulações de TRH não demonstraram variações significativas no risco relativo de câncer de mama entre as formulações, independentemente dos componentes estrogênio/progestagênio, doses, esquemas ou via de administração.

De acordo com os dados dos estudos epidemiológicos, estima-se que aproximadamente 32 em cada 1.000 mulheres que nunca usaram TRH sejam diagnosticadas com câncer de mama entre os 50 e 65 anos de idade. Entre as 1.000 usuárias atuais ou recentes de preparações contendo apenas estrogênio, estima-se que 5 e 10 anos de uso desde os 50 anos de idade resultam, respectivamente, em 1,5 [intervalo de confiança (IC) de 95%, 0-3] e 5 (IC de 95%, 3-7), casos a mais de câncer de mama diagnosticados até os 65 anos. Os números correspondentes para as usuárias de estrogênio/progestagênio associados são 6 (IC de 95%, 5-7) e 19 (IC de 95%, 18-20), respectivamente.

Relatou-se que o uso de estrogênio isoladamente e estrogênio associado ao progestagênio aumenta o número de mamografias anormais que requerem avaliação adicional.

Todas as mulheres devem realizar anualmente exames de mama com um profissional de saúde e, mensalmente, o auto-exame das mamas. Além disso, a realização de mamografias deve ser programada com base na idade da paciente, nos fatores de risco e nos resultados de mamografias anteriores.

- ***Câncer Endometrial***

O risco relatado de câncer endometrial entre as usuárias de estrogênio isolado é cerca de 2 a 12 vezes maior do que nas não-usuárias e, aparentemente, depende da duração do tratamento e da dose de estrogênio. A maioria dos estudos não demonstra aumento significativo do risco associado ao uso de estrogênios por menos de um ano. O maior risco parece estar associado ao uso prolongado, com risco 15 a 24 vezes maior para terapias de 5 a 10 anos ou mais, persistindo por, no mínimo, 8 a 15 anos após a descontinuação da TRE.

Não há evidências de que o uso de estrogênios naturais resulte em perfil de risco endometrial diferente do observado com estrogênios sintéticos em doses equivalentes de estrogênio. Demonstrou-se que o acréscimo de um progestagênio à TRE reduz o risco de hiperplasia endometrial, que pode ser um precursor do câncer endometrial (ver **Precauções, Associação de um Progestagênio em Mulheres Não-Histerectomizadas**).

Em um subgrupo do estudo WHI não se observou aumento do risco de câncer endometrial após tratamento médio de 5,6 anos com a associação estrogênio/progestagênio em comparação ao placebo.

É importante que todas as mulheres que recebem a associação estrogênio/progestagênio sejam acompanhadas clinicamente. Medidas diagnósticas

adequadas, entre as quais coleta de amostra do endométrio quando indicada, devem ser adotadas para excluir a presença de doença maligna em todos os casos de sangramento vaginal anormal persistente ou recorrente não-diagnosticado.

- **Câncer de Ovário**

Em alguns estudos epidemiológicos, o uso de estrogênios isolados, em particular por 10 anos ou mais, tem sido associado com um risco aumentado de câncer de ovário. Outros estudos epidemiológicos não encontraram essas associações. A análise dos dados do estudo *Women's Health Initiative* (WHI) sugere que a terapia com a associação estrogênio/progestagênio pode aumentar o risco de câncer de ovário.

### **Demência**

No *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), um estudo auxiliar do WHI, uma população de 4.532 mulheres de 65 a 79 anos foi randomizada para associação de estrogênios conjugados naturais/acetato de medroxiprogesterona (0,625 mg/2,5 mg diariamente) ou placebo. Em uma segunda população do WHIMS, 2.947 mulheres hysterectomizadas de 65-79 anos foram randomizadas para estrogênios conjugados naturais (0,625 mg diariamente) ou placebo. Após um seguimento médio de quatro anos, um risco relativo de 2,05 (IC de 95% 1,21-3,48) de provável demência foi relatado no grupo associação de estrogênio/progestagênio em comparação ao placebo. No grupo estrogênio isoladamente, após um seguimento médio de 5,2 anos, um risco relativo de 1,49 (IC de 95% 0,83-2,66) de provável demência foi relatado em comparação ao placebo. Quando os dados das duas populações foram agrupados como previsto no protocolo WHIMS, o risco relativo global relatado de provável demência foi de 1,76 (IC de 95% 1,19-2,60).

Como esse estudo foi conduzido em mulheres de 65-79 anos, não se sabe ao certo se esses achados se aplicam a mulheres mais jovens na pós-menopausa (ver **Uso em Idosas**).

### **Efeitos Durante a Gravidez e Lactação**

Os estrogênios/progestagênios não devem ser utilizados durante a gravidez (ver **Gravidez**).

**Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** não é indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o uso de **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)**, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente. Para trimegestona, não estão disponíveis dados clínicos em gestantes expostas ao medicamento. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos é desconhecido. Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos realizados até hoje referentes à exposição fetal inadvertida a associações de estrogênios com outros progestagênios indicam ausência de efeito teratogênico ou fetotóxico. **Totelle® Ciclo (estradiol, trimegestona)** não é indicado durante a lactação.

### **Doença da Vesícula Biliar**

Relatou-se um aumento de 2 a 4 vezes no risco de doença da vesícula biliar com necessidade de cirurgia em mulheres tratadas com TRE/TRH.

### **Anormalidades Visuais**

Trombose vascular retiniana foi relatada em pacientes que recebem estrogênio. Se houver perda repentina da visão, parcial ou total, ou início repentino de proptose, diplopia ou enxaqueca, descontinuar o medicamento até que se realize uma avaliação. Se o exame revelar papiledema ou lesões vasculares retinianas, a medicação deve ser descontinuada.

**Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.**

**Atenção: Este medicamento contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

## 8. PRECAUÇÕES

### **Exame Físico**

Antes do início ou da reinicialização da TRE/TRH, deve-se avaliar cuidadosamente os antecedentes pessoal e familiar, além de realizar exames ginecológico e geral completos considerando-se as contra-indicações e advertências de uso. Deve-se excluir a hipótese de gravidez antes do início do tratamento.

Durante o tratamento, recomenda-se a realização periódica de avaliações médicas com frequência e natureza individualizadas para cada paciente. Periodicamente, pacientes tratadas com TRE/TRH devem ser cuidadosamente avaliadas quanto aos riscos e benefícios.

### **Retenção de Líquido**

Como estrogênios/progestagênios podem causar certo grau de retenção líquida, pacientes com condições que possam ser influenciadas por esse fator, como disfunção cardíaca ou renal, devem ser observadas cuidadosamente quando receberem estrogênios.

### **Hipertrigliceridemia**

Deve-se ter cuidado com pacientes com hipertrigliceridemia preexistente, uma vez que casos raros de aumentos excessivos de triglicérides plasmáticos evoluindo para pancreatite foram relatados com terapia estrogênica nessa população. Mulheres com hipertrigliceridemia preexistente devem ser acompanhadas rigorosamente durante a TRE/TRH.

### **Alteração da Função Hepática**

Em pacientes com alteração da função hepática, pode haver redução do metabolismo de estrogênios/progestagênios.

### **Antecedentes de Icterícia Colestática**

Deve-se ter cuidado com pacientes com antecedentes de icterícia colestática associada a uso anterior de estrogênios ou a gravidez e, no caso de recorrência, o medicamento deve ser descontinuado.

### **Associação de um Progestagênio em Mulheres Não-Histectomizadas**

Estudos do acréscimo de um progestagênio por, no mínimo, 10 dias num ciclo de administração de estrogênios ou diariamente com estrogênio em esquema contínuo, relataram diminuição da incidência de hiperplasia endometrial em relação à monoterapia com estrogênio. A hiperplasia endometrial pode ser um precursor do câncer endometrial.

Em um subgrupo do estudo WHI, não se observou aumento do risco de câncer endometrial após tratamento médio de 5,2 anos com a associação estrogênio/progestagênio em comparação ao placebo.

No entanto, existem riscos que podem ser associados ao uso de progestagênios nos esquemas de reposição estrogênica em comparação aos esquemas com estrogênio isoladamente. Entre esses riscos estão (a) aumento do risco de câncer de mama (ver **Advertências, Câncer de mama**); (b) efeitos adversos sobre o metabolismo das lipoproteínas (p. ex., diminuição de HDL, aumento de LDL) e (c) intolerância à glicose.

### **Elevação da Pressão Arterial**

Em um pequeno número de casos relatados, aumentos consideráveis da pressão arterial durante a TRE foram atribuídos a reações idiossincráticas aos estrogênios. Em um estudo clínico amplo, randomizado, controlado por placebo não se observou efeito generalizado da TRE sobre a pressão arterial. A pressão arterial deve ser monitorizada em intervalos regulares em pacientes em uso de estrogênios.

### **Exacerbação de Outras Condições**

A TRE/TRH pode causar exacerbação da asma, epilepsia, enxaqueca, diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico e hemangiomas hepáticos e deve ser utilizada com cuidado em mulheres com essas condições.

A endometriose pode ser exacerbada com a administração da TRE/TRH.

### **Hipocalcemia**

Os estrogênios devem ser utilizados com cuidado em indivíduos com hipocalcemia grave.

### **Hipotireoidismo**

Pacientes em terapia de reposição de hormônio tireoideano podem necessitar de doses maiores para manter os níveis de hormônios tireoideanos livres em um intervalo aceitável (ver **Possíveis Alterações Fisiológicas no Resultado de Exames Laboratoriais**).

### **Monitorização Laboratorial**

A administração de estrogênios deve normalmente ser orientada pela resposta clínica à dose mais baixa, e não por monitorização laboratorial, para alívio dos sintomas nas indicações nas quais os sintomas são observados.

### **Sangramento Uterino**

Algumas pacientes podem desenvolver sangramento uterino anormal (ver **Advertências, Câncer Endometrial**).

## 9. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

### Uso em Idosas

Do número total de pacientes do subestudo do estudo *Women's Health Initiative* (WHI) que utilizou estrogênios conjugados naturais em associação ao acetato de medroxiprogesterona, 44% (n = 7.320) tinham 65-74 anos e 6,6% (n = 1.095), 75 anos ou mais. O risco relativo de AVC não-fatal e câncer de mama invasivo foi maior em mulheres de 75 anos ou mais em comparação a pacientes mais novas. Em mulheres acima de 75 anos, o risco aumentado de AVC não-fatal e de câncer de mama invasivo observado no grupo associação de estrogênio/progestagênio em comparação ao grupo placebo foi de 75 *versus* 24 por 10.000 mulheres-ano e 52 *versus* 12 por 10.000 mulheres-ano, respectivamente.

Do número total de pacientes do subestudo com estrogênio isoladamente do estudo WHI, 46% (n = 4.943) tinham 65 anos ou mais, enquanto 7,1% (n = 767) tinham 75 anos ou mais. Houve um risco relativo maior (estrogênios conjugados naturais *versus* placebo) de AVC em mulheres com menos de 75 anos em comparação às com 75 anos ou mais.

No WHIMS, 2.947 mulheres hysterectomizadas, de 65-79 anos, foram randomizadas para estrogênios conjugados naturais (0,625 mg diariamente) ou placebo; 81% (n = 2.383) tinham de 65 a 74 anos e 19% (n = 564) tinham 75 anos ou mais. Cerca de 50% das mulheres não havia utilizado TRE anteriormente. Após um seguimento médio de 5,2 anos, o risco absoluto de desenvolver provável demência com estrogênio isoladamente foi de 37 casos por 10.000 mulheres-ano em comparação a 25 casos por 10.000 mulheres-ano com placebo (RR 1,49, IC de 95% 0,83-2,66) (ver **Advertências, Demência**).

A segunda população do WHIMS, que incluiu 4.532 mulheres com 65 anos ou mais, foi acompanhada em média por quatro anos, 82% das mulheres (n = 3.729) tinham entre 65 e 74 anos e 18% (n = 803), 75 anos ou mais. Relatou-se que a maioria das mulheres (80%) não havia feito uso prévio de TRH. Após um seguimento médio de 4 anos, o risco absoluto de desenvolver provável demência com estrogênio/progestagênio foi de 45 casos por 10.000 mulheres-ano em comparação a 22 casos por 10.000 mulheres-ano com placebo (RR 2,05, IC de 95% 1,21-3,48) (ver **Advertências, Demência**).

A Doença de Alzheimer foi a classificação mais comum de provável demência tanto nos grupos de tratamento como nos grupos placebo. Dos casos de provável demência, 79% ocorreram nas mulheres acima de 70 anos no grupo estrogênios conjugados naturais e 82% ocorreram nas mulheres acima de 70 anos no grupo estrogênios conjugados naturais/acetato de medroxiprogesterona (ver **Advertências, Demência**).

Quando os dados das duas populações foram agrupados, o risco absoluto de desenvolver provável demência com TRE ou TRH foi de 41 casos por 10.000 mulheres-ano em comparação a 23 casos por 10.000 mulheres-ano com placebo (RR 1,76, IC de 95% 1,19-2,60).

## Gravidez

Os estrogênios/progestagênios não devem ser usados durante a gravidez (ver **Contra-Indicações**).

## Lactação

O estrogênio não deve ser usado durante a lactação.

## 10. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o 17-beta-estradiol é metabolizado parcialmente pela isoenzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4). Portanto, ativadores da CYP3A4, como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina e dexametasona, podem diminuir as concentrações plasmáticas do 17-beta-estradiol. Essa redução pode causar diminuição de seu efeito e/ou alterações do perfil de sangramento uterino. Inibidores da CYP3A4, como a cimetidina, a eritromicina e o cetoconazol, podem aumentar as concentrações plasmáticas do 17-beta-estradiol e resultar em efeitos colaterais.

Estudos *in vitro* demonstraram que a trimegestona pode inibir o citocromo P450 2C19 (CYP2C19). A relevância clínica não é conhecida; entretanto, a trimegestona pode aumentar moderadamente as concentrações plasmáticas de fármacos metabolizados via CYP2C19, tais como citalopram, imipramina e diazepam. Estudos semelhantes *in vitro* com o citocromo P450 3A4 (CYP3A4), o qual é parcialmente responsável pelo metabolismo da trimegestona, demonstraram um baixo potencial para uma interação. Interações medicamentosas clínicas com substratos de CYP3A4 (p. ex., ciclosporina) não são esperadas.

Foram relatadas ondas de calor e sangramento vaginal em pacientes em TRE/TRH tratadas concomitantemente com erva de São João. A erva de São João pode induzir as enzimas microsossomais hepáticas que teoricamente podem diminuir a eficácia da TRE/TRH.

## 11. POSSÍVEIS ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS NO RESULTADO DE EXAMES LABORATORIAIS

Os estrogênios aumentam os níveis da globulina de ligação à tireóide (TBG), resultando em aumento do hormônio tireoideano total circulante, determinado por iodo ligado à proteína (PBI), níveis de T<sub>4</sub> por coluna ou radioimunoensaio ou níveis de T<sub>3</sub> por radioimunoensaio. A captação de T<sub>3</sub> por resina diminui, refletindo os níveis elevados de TBG. Não há alteração nas concentrações de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> livres.

O nível sérico de outras proteínas de ligação também pode ser aumentado, ou seja, globulina de ligação a corticosteróides (CBG), globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG), resultando no aumento dos corticosteróides e esteróides sexuais circulantes, respectivamente. As concentrações de hormônios biologicamente ativos ou livres não são alteradas. Pode haver aumento de outras proteínas plasmáticas (substrato angiotensinogênio/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

Pode haver diminuição da resposta à metirapona.

## 12. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As reações adversas estão relacionadas abaixo em categorias de frequência:

Muito Comum:	≥ 10%
Comum:	≥ 1% e < 10%
Incomum:	≥ 0,1% e < 1%
Raro:	≥ 0,01% e < 0,1%
Muito Raro:	< 0,01%

### **Sistema Corporal**

### **Reação adversa**

#### Distúrbios do sistema reprodutor e da mama

Muito comum	Dor mamária
Comum	Dismenorréia; menorragia; distúrbio menstrual; leucorréia
Incomum	Aumento das mamas

#### Distúrbios gastrintestinais

Comum	Dor abdominal; distensão abdominal
Incomum	Vômitos; constipação; diarreia

#### Distúrbios do sistema nervoso

Comum	Cefaléia
Incomum	Acidente vascular cerebral; enxaqueca; tontura

#### Distúrbios músculo-esqueléticos, ósseos e do tecido conjuntivo

Comum	Cãibras musculares; dor nos membros
Incomum	Artralgia

#### Distúrbios psiquiátricos

Comum	Nervosismo; humor deprimido; demência
-------	---------------------------------------

#### Distúrbios vasculares

Incomum	Trombose venosa superficial ou profunda; tromboflebite; hipertensão
---------	---

#### Distúrbios gerais

Incomum	Edema periférico; astenia; aumento do
---------	---------------------------------------

apetite

#### Distúrbios cutâneos e subcutâneos

Incomum

Acne; erupção cutânea eritematosa; prurido; alopecia

#### Distúrbios hepatobiliares

Incomum

Colelitíase; provas de função hepática anormais

#### Infecções e infestações

Incomum

Candidíase vaginal

#### Neoplasias benignas e malignas (incluindo cistos e pólipos)

Comum

Alterações fibrocísticas da mama

Incomum

Câncer de mama; hiperplasia endometrial; pólipos uterinos; piora de miomas uterinos

#### Sob investigação

Incomum

Hipertensão; ganho de peso

Outras reações adversas foram relatadas em associação ao tratamento com estrogênio/progestagênio:

- Neoplasias benigna e maligna: câncer endometrial; câncer de ovário, aumento do tamanho de hemangiomas hepáticos
- Distúrbios cardíacos/vasculares: infarto do miocárdio; trombose vascular retiniana.
- Distúrbios do sistema nervoso: exacerbação da coreia, exacerbação da epilepsia.
- Distúrbios psiquiátricos: alterações na libido.
- Distúrbios gastrintestinais: pancreatite, náusea.
- Distúrbios hepatobiliares: icterícia colestática.
- Distúrbios do sistema imunológico: urticária, angioedema; reações anafiláticas/anafilactóides.
- Infecções e infestações: vaginite.
- Distúrbios metabólicos e nutricionais: intolerância à glicose; exacerbação da porfiria.

- Distúrbios cutâneos e subcutâneos: casos isolados de cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Sob investigação: aumento dos triglicerídeos.

### 13. SUPERDOSE

Os sintomas da superdosagem de produtos que contêm estrogênio em adultos e crianças podem incluir náusea, vômitos, sensibilidade nas mamas, tontura, dor abdominal, sonolência/fadiga; pode ocorrer sangramento por supressão nas mulheres. Não há antídoto específico e se houver necessidade de tratamento adicional, o mesmo deve ser sintomático.

### 14. ARMAZENAGEM

Conservar este medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), antes e após a abertura da embalagem.

## IV) DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.2110.0228

Farm. Resp.: Edina S. M. Nakamura - CRF-SP nº 9258

Fabricado por:

Wyeth Medica Ireland

Newbridge – County Kildare – Irlanda

Importado, embalado e distribuído por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Castelo Branco, km 32,5

Itapevi – São Paulo – Brasil

CNPJ nº 61.072.393/0039-06

Logotipo do Serviço de Atendimento ao Consumidor – 08000 160625

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

CDS7v2