

Libbs

NATIFA PRO[®]
(estradiol e noretisterona)

Comprimido revestido

1 mg + 0,5 mg

Libbs Farmacêutica Ltda

NATIFA PRO®

estradiol hemi-hidratado + acetato de noretisterona

APRESENTAÇÕES

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

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **Natifa Pro®** contém 1 mg de estradiol (equivalente a 1,033 mg de estradiol hemi-hidratado) e 0,5 mg de acetato de noretisterona.

Excipientes: lactose monohidratada, amido, óxido de ferro amarelo, estearato de magnésio, copovidona, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Natifa Pro® é usado na Terapia Hormonal (TH) para os sintomas da deficiência de estrogênio em mulheres na pós-menopausa, com mais de um ano desde a última menstruação. Também é usado na prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, sob alto risco de fraturas futuras, que apresentam intolerância ou para as quais são contraindicados outros medicamentos aprovados para a prevenção da osteoporose.

A experiência de tratamento em mulheres, com mais de 65 (sessenta e cinco) anos é limitada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Evidências provenientes do estudo *Women's Health Initiative (WHI)* e estudos de meta-análise mostram que o uso contínuo da TH isoladamente ou em combinação com um progestogênio, em mulheres predominantemente saudáveis, reduz o risco de fratura do quadril, vértebras e outras fraturas osteoporóticas. A TH também parece evitar fraturas em mulheres com baixa densidade óssea e/ou com osteoporose estabelecida, mas a evidência disso é limitada. Os efeitos da associação 1 mg estradiol + 0,5 mg acetato de noretisterona sobre a densidade mineral óssea foram avaliados em dois estudos clínicos de 2 (dois) anos de duração, randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, em mulheres na pós-menopausa (n = 327, em um estudo, incluindo 47 (quarenta e sete) pacientes com 1 mg estradiol + 0,5 mg acetato de noretisterona e 48 (quarenta e oito) com produto com dose combinada, contendo 2 mg de estradiol e 1 mg de acetato de noretisterona; e n = 135 em outro estudo, incluindo 46 (quarenta e seis) pacientes com **Natifa Pro®**). Todas as mulheres receberam suplementação de cálcio variando de 500 a 1.000 mg por dia. **Natifa Pro®** impediu significativamente a perda óssea na coluna lombar, quadril total, rádio distal e corpo como um todo, em comparação às mulheres suplementadas com cálcio no grupo placebo. Em mulheres na pós-menopausa precoce [1 (um) a 5 (cinco) anos desde a última menstruação], as variações percentuais do valor basal da densidade mineral óssea na coluna lombar, colo do fêmur e trocânter femoral, em pacientes que completaram 2 (dois) anos de tratamento com 1 mg estradiol + 0,5 mg acetato de noretisterona, foram de 4,8 ± 0,6%, 1,6 ± 0,7% e 4,3 ± 0,7% (média ± erro padrão da média), respectivamente, enquanto com a dose combinada mais elevada, contendo 2 mg de estradiol e 1 mg de acetato de noretisterona, foram de 5,4 ± 0,7%, 2,9 ± 0,8% e de 5,0 ± 0,9%, respectivamente.

A porcentagem de mulheres que mantiveram ou ganharam densidade mineral óssea durante o tratamento com 1 mg estradiol + 0,5 mg acetato de noretisterona e produto com dose combinada, contendo 2 mg de estradiol e 1 mg de acetato de noretisterona, foi de 87% e 91%, respectivamente, após 2 (dois) anos de tratamento. Em um estudo realizado em mulheres na pós-menopausa com uma idade média de 58 (cinquenta e oito) anos, o tratamento com 1 mg estradiol + 0,5 mg acetato de noretisterona por 2 (dois) anos aumentou a densidade mineral óssea da coluna lombar em 5,9 ± 0,9%, do quadril total em 4,2 ± 1,0%, do rádio distal em 2,1 ± 0,6%, e do corpo como um todo em 3,7 ± 0,6%.

Referências bibliográficas:

Beral V; Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study: *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):419-27.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial: *JAMA* 2002 Jul 17;288(3):321-33

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: combinação fixa progestogênio e estrogênio, código ATC G03F A01.

- estradiol: a substância ativa, 17 β -estradiol sintético, é química e biologicamente idêntica ao estradiol endógeno humano. O estradiol repõe a perda da produção de estrogênio, que ocorre nas mulheres na menopausa, e alivia os seus sintomas.

Os estrogênios previnem a perda óssea que ocorre após a menopausa ou ovariectomia.

- acetato de noretisterona: progestogênio sintético com ações semelhantes às da progesterona, um hormônio sexual feminino natural. Como os estrogênios promovem o crescimento do endométrio, a utilização destes sem oposição aumenta o risco de hiperplasia e neoplasia maligna do endométrio. A adição de um progestogênio reduz consideravelmente o risco de hiperplasia endometrial induzido por estrogênio, em mulheres não hysterectomizadas.

Em estudos clínicos com estradiol + acetato de noretisterona, a adição do componente de acetato de noretisterona aumentou o efeito vasomotor, aliviando os sintomas de 17 β -estradiol.

O alívio dos sintomas da menopausa é alcançado durante as primeiras semanas de tratamento.

Natifa Pro[®] é uma terapia hormonal (TH) combinada contínua, administrada com o objetivo de evitar a hemorragia regular associada com a TH cíclica ou sequencial. A amenorreia (ausência de sangramento e escape) foi observada em 90% das mulheres durante 9 (nove) - 12 (doze) meses de tratamento. Sangramento e/ou escape ocorreram em 27% das mulheres durante os primeiros 3 (três) meses de tratamento e em 10% das mulheres durante 10 (dez) -12 (doze) meses de tratamento.

A deficiência de estrogênio na menopausa está associada a um aumento da metabolização óssea e declínio da massa óssea. O efeito dos estrogênios sobre a densidade mineral óssea é dose-dependente.

A proteção parece ser eficaz desde que o tratamento seja contínuo. Após a interrupção da TH, a massa óssea é perdida a uma taxa similar àquela das mulheres não tratadas.

O alívio dos sintomas da menopausa é atingido após 3 (três) ou 4 (quatro) semanas de tratamento com **Natifa Pro[®]**. Entretanto, um tempo maior, como alguns meses, pode ser necessário para o corpo se beneficiar completamente com o tratamento.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral do 17 β -estradiol na forma micronizada, ocorre rápida absorção no trato gastrointestinal. O 17 β -estradiol sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado e em outros órgãos entéricos, e atinge um pico de concentração plasmática de aproximadamente 35 pg/mL (intervalo de 21-52 pg/mL) dentro de 5 (cinco) - 8 (oito) horas. A meia-vida do 17 β -estradiol é de aproximadamente 12 (doze) - 14 (quatorze) horas. O 17 β -estradiol circula ligado à Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais - SHBG (37%) e à albumina (61%), enquanto aproximadamente 1-2% permanecem livres. O metabolismo do 17 β -estradiol ocorre principalmente no fígado e no intestino, mas também em órgãos-alvo, e envolve a formação de metabólitos menos ativos ou inativos, incluindo estrona, catecolestrogênios e vários sulfatos de estrogênio e glicuronídeos. Os estrogênios são excretados na bile, na qual são hidrolisados e reabsorvidos (circulação entero-hepática), e principalmente eliminados na urina, na forma biologicamente inativa.

Após a administração oral, o acetato de noretisterona é rapidamente absorvido e transformado em noretisterona (NET). A noretisterona sofre metabolismo de primeira passagem no fígado e outros órgãos entéricos, e atinge um pico de concentração plasmática de aproximadamente 3,9 ng/mL (intervalo de 1,4-6,8 ng/mL) dentro de 0,5 - 1,5 hora. A meia-vida final da NET é de cerca de 8 (oito) -11 (onze) horas. A noretisterona liga-se à SHBG (36%) e à albumina (61%). Os metabólitos mais importantes são isômeros da 5 α -diidro-NET e da tetraidro-NET, os quais são excretados principalmente na urina como sulfato ou glicuronídeos conjugados.

As propriedades farmacocinéticas em idosos não foram estudadas.

Resultados pré-clínicos

A toxicidade aguda dos estrogênios é baixa. Por causa de diferenças marcantes entre espécies animais e entre animais e seres humanos, resultados pré-clínicos possuem um valor preditivo limitado na aplicação de estrógenos em humanos. Em experiências com animais, estradiol ou valerato de estradiol apresentam um efeito embriotal em doses relativamente baixas; má formação do trato urogenital e feminização de fetos masculinos foram observadas.

Noretisterona, como outros progestogenos, causou virilização de fetos femininos de ratos e macacos.

Depois de doses altas de noretisterona, efeito embriotal foi observado.

Dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico não revelaram nenhum risco particular para humanos além daqueles discutidos em outras seções.

Incompatibilidades

Não se aplica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para o uso se a paciente tiver:

- conhecimento, histórico ou suspeita de neoplasia maligna de mama;

- conhecimento, histórico ou suspeita de tumores malignos estrogênio-dependentes (por exemplo, neoplasia maligna do endométrio);
- sangramento genital não diagnosticado;
- hiperplasia endometrial não tratada;
- tromboembolismo venoso atual/presente ou prévio (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- distúrbios trombolíticos conhecidos (por exemplo, proteína C, proteína S ou deficiência de antitrombina (ver também “Advertências e Precauções”));
- doença tromboembólica arterial prévia ou atual/presente (por exemplo, angina, infarto do miocárdio);
- doença hepática aguda ou histórico de doença hepática, desde que os testes da função hepática não tenham retornado ao normal;
- hipersensibilidade conhecida às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes;
- porfiria;
- grávida;
- amamentando.

Categoria de risco na gravidez: X

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano: Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a TH somente deve ser iniciada quando há sintomas que afetam negativamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos uma vez por ano e a TH deve ser continuada somente se os benefícios superarem aos riscos.

São limitadas as evidências sobre os riscos associados à TH no tratamento da menopausa prematura. Entretanto, devido ao baixo nível de risco absoluto em mulheres mais jovens, o balanço entre os benefícios e os riscos para essas mulheres pode ser mais favorável do que em mulheres com idade mais avançada.

Exames médicos/acompanhamento:

Antes de iniciar ou reinstaurar a TH, um levantamento completo da história clínica pessoal e familiar deve ser realizado. Exames físicos (incluindo pélvico e de mama) devem ser realizados, observando as contraindicações e advertências de uso. Durante o tratamento, controles periódicos são recomendados com frequência e natureza adaptadas a cada mulher.

As mulheres devem ser alertadas sobre as mudanças em seus seios que devem ser relatadas ao médico (veja o item “Neoplasia maligna de mama” a seguir). Rastreamentos, incluindo exames de imagem apropriados, como mamografia, devem ser realizados em conformidade com as práticas diagnósticas atualmente aceitas e ajustados às necessidades clínicas individuais.

Condições que precisam de supervisão:

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

- leiomioma do útero (fibroides uterinos) ou endometriose;
- fatores de risco para distúrbios tromboembólicos;
- fatores de risco para tumores estrogênio-dependentes, por exemplo, hereditariedade de 1º grau para a neoplasia maligna de mama;
- hipertensão;
- distúrbios hepáticos (por exemplo, adenoma de fígado);
- *diabetes mellitus*, com ou sem envolvimento vascular;
- colelitíase;
- enxaqueca ou cefaleia grave;
- lúpus eritematoso sistêmico;
- histórico de hiperplasia endometrial;
- epilepsia;
- asma;
- otosclerose.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante todo o tratamento.

Razões para interromper o tratamento imediatamente:

O tratamento deve ser interrompido imediatamente no caso de ser descoberta alguma contraindicação e nas seguintes situações:

- icterícia ou agravamento da função hepática;
- aumento significativo da pressão arterial;
- aparecimento de cefaleia do tipo enxaqueca;
- gravidez.

Hiperplasia endometrial e carcinoma:

Em mulheres com útero intacto, o risco de hiperplasia endometrial e carcinoma é aumentado quando estrogênios são administrados isoladamente por períodos prolongados. O aumento relatado do risco de câncer de endométrio entre pacientes administrando estrogênio isolado varia de 2 (duas) a 12 (doze) em comparação com as pacientes que não utilizam estrogênio isolado, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogênio (ver “Reações Adversas”). Após o término do tratamento, o risco pode permanecer elevado durante mais de 10 anos.

A adição de um progestogênio cíclico por, pelo menos, 12 (doze) dias em um ciclo de 28 dias/mês, ou terapia contínua combinada de estrogênio-progestogênio em mulheres não histerectomizadas evita o risco adicional associado à TH usando apenas estrogênio.

Hemorragia súbita e de escape podem ocorrer durante os primeiros meses de tratamento. Se isso continuar ocorrendo após os primeiros meses de tratamento, ocorrer depois de algum tempo de terapia, ou continuar após a interrupção do tratamento, o motivo deve ser investigado, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir a presença de malignidade endometrial.

Neoplasia maligna de mama:

As evidências gerais sugerem um aumento do risco de neoplasia maligna de mama em mulheres que tomaram combinações de estrogênio/progestogênio e, possivelmente, também em estrogênio isolado na TH. O risco é dependente da duração da Terapia Hormonal.

O estudo randomizado e placebo-controlado *Women’s Health Initiative* (WHI) e os estudos epidemiológicos são consistentes ao encontrar um aumento de risco de câncer de mama em mulheres que tomam combinados de estrogênio-progestogênio na TH (ver “Reações Adversas”).

Uma recente meta-análise publicada em agosto de 2019 com 108.647 mulheres diagnosticadas com câncer de mama, mostrou que o risco aumentado de câncer de mama em mulheres tratadas com TH sistêmica persiste por mais de 10 anos após a descontinuação do tratamento. O estudo incluiu o acompanhamento de longo prazo de usuárias atuais de TH, mulheres que não usaram TH e mulheres que descontinuaram a TH, principalmente no início dos anos 2000.

Foram comparados grupos específicos de usuárias de TH *versus* não usuárias. Durante o acompanhamento prospectivo, 108.647 mulheres na pós-menopausa desenvolveram câncer de mama com idade média de 65 anos (Desvio Padrão 7); 55.575 (51%) usaram TH. Entre as mulheres com informações completas, a duração média da TH foi de 10 anos (Desvio Padrão 6) nas usuárias atuais e 7 anos (Desvio Padrão 6) nas usuárias progressas; a idade média da menopausa foi 50 anos (Desvio Padrão 5) e a idade média de início da TH também foi 50 anos (Desvio Padrão 6). Todo tipo de TH, exceto estrógenos vaginais, foi associado ao aumento de risco de câncer de mama. O aumento do risco de câncer de mama foi maior conforme maior tempo de uso de TH e para combinação estrogênio-progestagênio (THEP) do que para preparações contendo somente estrogênio (THE). Após cessar a TH, algum aumento de risco de câncer de mama persistiu por mais de 10 anos; e a sua magnitude depende da duração do uso prévio. Nas usuárias de TH no passado por até 1 ano, não foi demonstrado aumento no risco de câncer de mama.

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

| Risco de câncer de mama – até 69 anos | | | |
|--|---|---|--|
| | Casos por 1.000 mulheres sem uso de TH | Casos extras por 1.000 mulheres após 5 anos de uso de TH | Casos extras por 1.000 mulheres após 10 anos de uso de TH |
| THE | 63 | +5 | +11 |
| THEP sequencial | 63 | +14 | +29 |
| THEP contínua | 63 | +20 | +40 |

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

TH, especialmente o tratamento combinado de estrogênio/progestogênio, aumenta a densidade de imagens mamográficas, o que pode afetar desfavoravelmente a detecção radiológica da neoplasia maligna de mama.

Câncer ovariano:

O câncer de ovário é muito mais raro do que o câncer de mama. Evidências epidemiológicas de uma extensa meta-análise sugerem um risco ligeiramente aumentado de câncer de ovário em mulheres tomando estrogênio isolado ou TH combinada, o qual se torna evidente dentro de 5 anos de uso e diminui ao longo do tempo com a interrupção do tratamento. Alguns outros estudos, incluindo o estudo WHI, sugerem que o uso de TH combinada pode estar associada a um risco semelhante ou ligeiramente menor de câncer de ovário (ver “Reações Adversas”).

Tromboembolismo venoso:

A TH está associada a um aumento de 1,3 a 3 vezes no risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano da TH do que posteriormente (ver “Reações Adversas”).

Pacientes com estados trombolíticos conhecidos, têm um risco aumentado de TEV e a TH pode aumentar este risco. A TH é, portanto, contraindicada nestes pacientes (ver “Contraindicações”).

Geralmente os fatores de risco conhecidos para TEV incluem o uso de estrogênios, idade avançada, cirurgia de grande porte, imobilização prolongada, obesidade (IMC > 30 kg/m²), o período de gravidez/pós-parto, lúpus eritematoso sistêmico (LES), câncer. Não há consenso sobre o possível papel das veias varicosas no TEV.

Como em todos os pacientes no pós-operatório, medidas profiláticas devem ser consideradas para impedir o TEV após a cirurgia. Se a imobilização prolongada for necessária após cirurgia eletiva, a interrupção temporária da TH, 4 a 6 semanas antes, é recomendada. O tratamento não deve ser reiniciado até que a paciente esteja com completa mobilidade.

Em mulheres sem histórico pessoal de TEV, mas com um parente de primeiro grau com histórico de trombose em uma idade jovem, rastreamento pode ser oferecido após aconselhamento cuidadoso considerando suas limitações (apenas uma porcentagem de deficiências trombofílicas são identificadas por exames).

Se alguma deficiência trombolítica for identificada associada à ocorrência de trombose em familiares ou se a deficiência for grave (por exemplo, deficiência de antitrombina, de proteína S ou de proteína C ou de uma combinação de deficiências), a TH é contraindicada.

As mulheres que estejam em tratamento crônico com anticoagulante requerem uma avaliação cuidadosa considerando o benefício-risco da TH.

Se o TEV se desenvolver após o início da terapia, o medicamento deve ser descontinuado. As pacientes devem ser orientadas a procurar seu médico imediatamente se ficarem cientes de um possível sintoma tromboembólico (por exemplo, inchaço doloroso nas pernas, dor súbita no peito, dispneia).

Doença arterial coronariana (DAC):

Não há evidência proveniente de estudos randomizados controlados de proteção contra o infarto do miocárdio em mulheres com ou sem DAC que receberam a combinação de estrogênio-progestogênio ou somente estrogênio isolado na TH.

O risco relativo de DAC durante o uso combinado de estrogênio-progestogênio na TH é ligeiramente aumentado. Como o risco basal absoluto do DAC é fortemente dependente da idade, o número de casos adicionais de DAC devido ao uso de estrogênio-progestogênio é muito baixo em mulheres saudáveis perto da menopausa, mas aumenta com a idade mais avançada.

Acidente Vascular Cerebral Isquêmico:

A terapia combinada de estrogênio-progestogênio e estrogênio isolado estão associadas a um aumento de até 1,5 vezes do risco de acidente vascular cerebral isquêmico. O risco relativo não muda com a idade ou com o tempo desde a menopausa. No entanto, como o risco basal de AVC é fortemente dependente da idade, o risco em geral de AVC em mulheres que utilizam TH irá aumentar com a idade (ver “Reações Adversas”).

Outras condições:

Os estrogênios podem causar retenção de fluidos e, por isso, pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas.

Mulheres com hipertrigliceridemia preexistente devem ser acompanhadas com atenção, durante a reposição de estrogênio ou TH, uma vez que casos raros de grande aumento de triglicerídios plasmáticos, levando a pancreatite, foram relatados com a terapia de estrogênio, nesta condição.

Os estrogênios aumentam a globulina ligadora de tiroxina (TBG), levando a um aumento do hormônio tireoidiano total circulante, medido através do iodo ligado à proteína (PBI), dos níveis de T4 (por coluna ou por radioimunoensaio) ou dos níveis de T3 (por radioimunoensaio).

A captação de T3 por resina é reduzida, o que reflete o elevado nível de TBG. As concentrações de T4 e T3 livres ficam inalteradas. Outras proteínas ligadoras podem ficar elevadas no soro (globulina ligadora de corticosteroide (CBG), globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG)), levando a um aumento de corticosteroides e esteroides sexuais circulantes, respectivamente. As concentrações de hormônio livre ou biologicamente ativo mantêm-se inalteradas.

Outras proteínas plasmáticas podem ficar aumentadas (substrato renina/angiotensinogênio, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina). O uso da TH não melhora a função cognitiva. Há alguma evidência do aumento do risco de demência em mulheres que começaram a usar a terapia combinada contínua ou de estrogênio isolado na TH após a idade de 65 (sessenta e cinco) anos.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Idosos: A experiência do tratamento em mulheres com mais de 65 (sessenta e cinco) anos é limitada.

Crianças: Não há indicações para crianças.

Fertilidade, gravidez e lactação: Gravidez

Natifa Pro[®] é contraindicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o uso de **Natifa Pro[®]**, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

Os dados clínicos de um número limitado de grávidas expostas indicam efeitos adversos da noretisterona sobre o feto. Em doses maiores do que as normalmente utilizadas em contraceptivos orais e na TH, foi observada a masculinização de fetos femininos.

Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos até o momento relacionados à exposição fetal inadvertida às combinações de estrogênios e progestogênios não indicam efeito teratogênico ou fetotóxico.

Lactação

Natifa Pro[®] é contraindicado durante a lactação.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas:

Natifa Pro[®] não possui efeitos conhecidos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g por comprimido revestido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio..

Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais severos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metabolismo de estrogênios e progestogênios pode estar aumentado pelo uso concomitante de substâncias conhecidas por induzir enzimas metabolizadoras de drogas, especialmente as enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (por exemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (por exemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como fortes inibidores, apresentam, em contrapartida, propriedades indutoras quando usados concomitantemente com hormônios esteroides.

Preparações vegetais contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogênios e progestogênios.

Clinicamente, um aumento no metabolismo de estrogênios e progestogênios pode levar a uma diminuição do efeito e a mudanças no perfil hemorrágico do útero.

Medicamentos que inibem a atividade das enzimas microsossomais hepáticas metabolizantes de drogas, por exemplo, cetoconazol, podem aumentar os níveis circulantes das substâncias ativas do **Natifa Pro[®]**.

A administração concomitante de ciclosporina e **Natifa Pro[®]** pode causar elevação dos níveis sanguíneos de creatinina, ciclosporina e transaminases, devido à redução do metabolismo da ciclosporina no fígado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses. Não use **Natifa Pro**[®] após o prazo de validade indicado na embalagem.

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

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

Os comprimidos revestidos de **Natifa Pro**[®] são circulares, amarelos, biconvexos e sem sulco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Natifa Pro[®] é um medicamento de reposição hormonal combinada contínua, destinado a mulheres com útero intacto. Um comprimido deve ser tomado por via oral, uma vez ao dia sem interrupção, de preferência no mesmo horário todos os dias..

Para o início e continuação do tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a dose mínima efetiva deve ser utilizada pela menor duração de tratamento (ver “Advertências e Precauções”).

A alteração para uma dose maior de produtos combinados pode ser indicada se a resposta após 3 meses for insuficiente para o alívio satisfatório dos sintomas.

Nas mulheres com amenorreia e que não estão sob TH, ou mulheres transferindo de terapia, a partir de um outro produto da TH combinada contínua, o tratamento com **Natifa Pro**[®] pode ser iniciado em qualquer dia conveniente. Nas mulheres, transferindo-se de outro regime de TH sequencial, o tratamento deve começar logo após o término do sangramento.

Caso a paciente se esqueça de tomar o comprimido, o mesmo deve ser administrado o quanto antes dentro de um período de 12 horas. Após o período de 12 horas, deve-se aguardar o horário habitual para administração do próximo comprimido.

O esquecimento de uma dose pode aumentar a chance de hemorragia súbita e de escape.

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência clínica:

Os eventos adversos mais frequentemente relatados nos ensaios clínicos com **Natifa Pro**[®] foram sangramento vaginal e dor/sensibilidade mamária, relatados em aproximadamente 10% a 20% das pacientes. O sangramento vaginal ocorreu geralmente nos primeiros meses de tratamento.

A dor na mama desaparece geralmente após alguns meses de terapia. Todos os eventos adversos observados nos estudos clínicos randomizados com um aumento na frequência em pacientes tratadas com **Natifa Pro**[®] em comparação com o placebo e que estão possivelmente relacionados ao tratamento, são apresentados a seguir:

Reação muito comum: $\geq 1/10$

- Distúrbios do sistema reprodutor e da mama: dor na mama, sensação de dor na mama, hemorragia vaginal.

Reação comum: $\geq 1/100$; $< 1/10$

- Infecções e infestações: candidíase vulvovaginal, infecção vaginal.

- Distúrbios metabólicos e nutricionais: retenção de líquido.

- Distúrbios psiquiátricos: depressão (ou agravamento da depressão).

- Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia, enxaqueca (ou agravamento da enxaqueca).

- Distúrbios gastrointestinais: náusea.

- Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: dor nas costas.

- Distúrbios do sistema reprodutor e da mama: edema da mama, aumento de volume da mama, leiomioma uterino (ou agravamento ou recorrência de leiomiomas uterinos).

- Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração: edema periférico.

- Investigações: peso aumentado.

Reação incomum: $\geq 1/1.000$; $< 1/100$

- Doenças do sistema imunitário: hipersensibilidade.

- Distúrbios psiquiátricos: nervosismo.

- Distúrbios vasculares: trombose de veia superficial.
- Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, distensão abdominal, desconforto abdominal, flatulência.
- Distúrbios dos tecidos subcutâneos e subcutâneos: alopecia, hirsutismo, acne, prurido, urticária.
- Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: espasmos musculares.

Reação rara: $\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$

- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: embolia pulmonar.
- Distúrbios vasculares: trombose venosa profunda.

Experiência pós-comercialização:

Além das reações adversas mencionadas acima, as apresentadas a seguir foram relatadas espontaneamente e são consideradas possivelmente relacionadas ao tratamento com **Natifa Pro[®]**:

- neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos): câncer endometrial, câncer de mama.
- distúrbios do sistema imunitário: reações de hipersensibilidade generalizada (por exemplo, reação anafilática/choque).
- distúrbios psiquiátricos: insônia, ansiedade, libido diminuída, libido aumentada.
- distúrbios do sistema nervoso: tontura, acidente vascular cerebral.
- distúrbios oculares: comprometimento visual.
- distúrbios cardíacos: infarto do miocárdio.
- distúrbios vasculares: hipertensão.
- distúrbios gastrointestinais: dispepsia, vômito.
- distúrbios hepatobiliares: distúrbio da vesícula biliar, colelitíase (ou agravamento ou recorrência de colelitíase).
- distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos: seborreia, erupção cutânea, angioedema.
- distúrbios do sistema reprodutor e da mama: hiperplasia endometrial, prurido vulvovaginal.
- Investigações: peso diminuído, pressão arterial aumentada.

Outras reações adversas foram relatadas associadas a tratamentos com estrogênio/progestogênio:

- distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos: alopecia, cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- demência acima de 65 anos (ver “Advertências e Precauções”).

Risco de câncer de mama

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

Um aumento de até 2 vezes no risco de diagnóstico de câncer de mama é relatado em mulheres que fazem terapia combinada estrogênio-progestogênio por mais de 5 anos. Qualquer aumento do risco em pacientes que fazem terapia com o estrogênio isolado é substancialmente mais baixa do que a observada em pacientes que fazem terapia combinada com estrogênio-progestogênio. O nível de risco depende do tempo de uso (ver “Advertências e Precauções”). Resultados do maior estudo epidemiológico (MWS) e do maior estudo randomizado placebo-controlado (WHI-estudo) são apresentados abaixo:

Million Women Study - Risco adicional estimado de câncer de mama após 5 anos de utilização

TH apenas com estrogênio

Faixa etária (anos): 50-65

Casos adicionais por 1.000 pacientes que nunca utilizaram a TH, durante um período de 5 anos*: 9-12 Taxa de risco **: 1,2

Casos adicionais por 1.000 pacientes que utilizaram a TH por mais de 5 anos de uso (95% CI): 1-2 (0-3)

Combinado estrogênio-progestogênio

Faixa etária (anos): 50-65

Casos adicionais por 1.000 pacientes que nunca utilizaram a de TH, durante um período de 5 anos *: 9-12

Taxa de risco **: 1,7

Casos adicionais por 1.000 pacientes que utilizaram a TH por mais de 5 anos de uso (95% CI): 6 (5-7)

* Extraído da base de taxas de incidência em países desenvolvidos.

** Taxa de risco total. A razão do risco não é constante, mas aumenta conforme se prolonga a duração do uso. Nota: Uma vez que a incidência de câncer de mama se difere entre os países da UE, o número de casos adicionais de câncer de mama também irá alterar proporcionalmente.

EUA Estudos WHI - Risco adicional de câncer de mama após 5 anos de uso

CEE estrogênio isolado

Faixa etária (anos): 50-79

Incidência por 1.000 mulheres no braço do placebo mais de 5 anos: 21

Taxa de risco e 95% CI: 0,8 (0,7-1,0)

Casos adicionais A cada 1.000 pacientes usuárias da TH por mais de 5 anos (95% CI): -4 (-6-0) *

CEE + MPA estrogênio-progestogênio **

Faixa etária (anos): 50-79

Incidência por 1.000 mulheres no braço do placebo mais de 5 anos: 14

Razão de risco e 95% CI: 1,2 (1,0-1,5)

Casos adicionais por 1.000 pacientes da TH mais de 5 anos (95% CI): 4 (0-9)

* Estudos WHI em mulheres sem útero, que não mostraram um aumento no risco de câncer de mama.

** Quando a análise foi restrita a mulheres que não usaram a TH antes do estudo, não houve aumento do risco aparente durante os primeiros 5 anos de tratamento. Após 5 anos, o risco foi maior do que em não-usuários.

Risco de câncer endometrial

O risco de câncer de endométrio está em torno de 5 casos em cada 1.000 mulheres com útero que não utilizam a TH. Em mulheres com útero, o uso de estrogênio isolado na TH não é recomendado, pois aumenta o risco de câncer de endométrio (ver “Advertências e precauções”). Dependendo da duração do uso de estrogênio isolado e da dose de estrogênio, pode ocorrer aumento do risco de câncer do endométrio. Em estudos epidemiológicos, o aumento variou entre 5 e 55 casos adicionais em cada 1.000 mulheres entre as idades de 50 e 65 anos.

A adição de progestogênio ao tratamento com estrogênio isolado durante pelo menos 12 dias no ciclo poderá prevenir esse aumento de risco. No *Million Women Study*, com uso do tratamento combinado durante 5 anos (sequencial ou contínuo), a TH não aumentou o risco de câncer endometrial [RR de 1,0 (0,8-1,2)].

Risco de câncer de ovário

O uso de estrogênio isolado ou estrogênio-progestogênio combinado na TH tem sido associado a um ligeiro aumento do risco de câncer de ovário. Uma meta-análise de 52 estudos epidemiológicos relatou um risco aumentado de câncer de ovário em mulheres que atualmente estão em TH em comparação com mulheres que nunca usaram TH (RR 1,43; 95% CI 1,31 – 1,56). Em mulheres na faixa etária de 50 a 54 anos em uso de TH durante 5 anos, o resultado é aproximadamente um caso extra a cada 2.000 mulheres em uso de TH. Já em mulheres entre 50 e 54 anos que não estão em TH, aproximadamente duas em 2.000 serão diagnosticadas com câncer de ovário ao longo de 5 anos.

Risco de tromboembolismo venoso

A TH está associada a um aumento do risco relativo de 1,3 a 3 no desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), ou seja, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência de um evento como esse é mais provável no primeiro ano de uso da TH (ver “Advertências e Precauções”). Resultados dos estudos WHI são apresentados a seguir:

Estudos WHI - Risco adicional de TEV durante 5 anos de utilização

Estrogênio isolado oral*

Faixa etária (anos): 50-59

Incidência por 1.000 mulheres no braço do placebo mais de 5 anos: 7

Taxa de risco e 95% CI: 1,2 (0,6-2,4)

Casos adicionais por 1.000 pacientes que utilizaram a TH mais de 5 anos (95% CI): 1 (-3-10)

Combinação estrogênio-progestogênio oral

Faixa etária (anos): 50-59

Incidência por 1.000 mulheres no braço do placebo mais de 5 anos: 4

Taxa de risco e 95% CI: 2,3 (1,2-4,3)

Casos adicionais por 1.000 pacientes que utilizaram a TH mais de 5 anos (95% CI): 5 (1-13)

*Estudo em mulheres sem útero.

Risco de doença arterial coronariana

O risco de doença arterial coronariana é ligeiramente aumentado em pacientes utilizando a combinação de estrogênio-progestogênio na TH com idade superior a 60 anos (ver também “Advertências e precauções”).

Risco de acidente vascular cerebral isquêmico

A terapia com estrogênio isolado e estrogênio-progestogênio está associada a um aumento do risco relativo de até 1,5 vezes de AVC isquêmico. O risco de acidente vascular cerebral hemorrágico não é aumentado durante a utilização da TH. Este risco relativo não é dependente da idade ou da duração do tratamento, mas o risco basal é fortemente dependente da idade. Em geral, o risco de AVC em mulheres que utilizam TH irá aumentar com a idade (ver “Advertências e Precauções”).

WHI estudos combinados - Risco adicional de AVC isquêmico* com mais de 5 anos de uso.

Faixa etária (anos): 50-59

Incidência por 1.000 mulheres no braço do placebo mais de 5 anos: 8

Taxa de risco e 95% CI: 1,3 (1,1-1,6)

Casos adicionais por 1.000 pacientes que utilizaram a TH mais de 5 anos (95% CI): 3 (1-5)

* Nenhuma diferenciação foi feita entre acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdose pode manifestar-se por náusea e vômito. O tratamento deve ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0033.0106

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Av. Marquês de São Vicente, 2219, 2º andar - São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Produzido por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/12/2025.




0800-0135044
libbs@libbs.com.br

Histórico de alteração da bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|-------------------------------------|---|--|------------------|---|-------------------|--|------------------|---|
| Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 30/12/2025 | Gerado no momento do peticionamento | 10450 - Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12 | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VP/VPS | 1 MG + 0,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS CALEND X 28 |
| 05/06/2025 | 0762240/25-3 | 10450 - Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12 | 05/06/2025 | 0761231/25-1 | 11114- RDC 73/206 – Similar – Mudança de condição de armazenamento adicional do medicamento | 05/06/2025 | VP: COMPOSIÇÃO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: COMPOSIÇÃO 4. CONTRINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E | VP/VPS | 1 MG + 0,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS CALEND X 28 |

| | | | | | | | | | |
|------------|------------|---|---------------|---------------|---|---------------|--|--------|---------------|
| | | | | | | | <p>PRECAUÇÕES</p> <p>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>VP e VPS: Dizeres Legais</p> | | |
| 01/12/2020 | 4244835202 | 10450 - Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12 | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | - Reações adversas. | VPS | Não se aplica |
| 02/10/2019 | 2317087195 | 10450 - Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12 | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>5. Advertências e Precauções.</p> <p>8. Posologia</p> <p>9. Reações Adversas</p> | VP/VPS | Não se aplica |
| 09/08/2016 | 2165822166 | 10450 - Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12 | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>5. Advertências e Precauções.</p> | VP/VPS | Não se aplica |
| 01/06/2016 | 1854404165 | 10450 - Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12 | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? | VP | Não se aplica |
| 08/12/2014 | 1097524141 | 10450 - Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12 | 14/06/2012 | 0491669127 | 10206-SIMILAR - Alteração maior de excipiente | 01/12/2014 | - Composição | VP/VPS | Não se aplica |

| | | | | | | | | | |
|------------|------------|---|------------------|---------------|---------------|------------------|-----------------------------------|--------|---------------|
| 25/09/2014 | 0801447147 | 10457 - SIMILAR – Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica | Não se aplica (versão inicial) | VP/VPS | Não se aplica |
|------------|------------|---|------------------|---------------|---------------|------------------|-----------------------------------|--------|---------------|