

Libbs

NATIFA PRO[®] UBD
(estradiol hemi-hidratado + acetato de noretisterona)

Libbs Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido
0,5 mg + 0,1 mg

NATIFA PRO® UBD

estradiol hemi-hidratado + acetato de noretisterona

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 0,5 mg de estradiol e 0,1 mg de acetato de noretisterona.
Embalagens com 1 ou 3 cartelas contendo 28 comprimidos revestidos cada.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **NATIFA PRO® UBD** contém:

estradiol hemi-hidratado..... 0,517 mg (equivalente a 0,5 mg de estradiol)

acetato de noretisterona..... 0,1 mg

Excipientes: amido, lactose, hiprolose, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Natifa Pro® UBD 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.

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efeitos na densidade mineral óssea[†]

Os resultados de um estudo clínico randomizado, multicêntrico, suplementado com cálcio (1000 mg por dia) e placebo controlado, realizado nos Estados Unidos durante 2 anos, demonstrou que estradiol 0,5 mg é eficaz na prevenção da perda óssea em mulheres na pós-menopausa e que a adição de acetato de noretisterona melhora a resposta observada com o estradiol (Greenwald et al, 2005). Um total de 327 mulheres na pós-menopausa (tempo médio de menopausa de 3 anos), com média de idade de 53 anos e valores basais de densidade mineral óssea (DMO) para a coluna lombar dentro de 2 desvios padrão da média em mulheres jovens saudáveis (pontuação T > -2,0) foram randomizadas para 7 grupos (0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg de estradiol isolado, 1 mg de estradiol com 0,25 mg de acetato de noretisterona, 1 mg de estradiol com 0,5 mg de acetato de noretisterona, e 2 mg de estradiol com 1 mg de acetato de noretisterona, e placebo). A DMO foi medida usando absorciometria de dupla energia de raios-X (DEXA). A diferença global na variação percentual média da DMO na coluna lombar entre o estradiol 0,5 mg e o placebo, foi de 4,6%. O estradiol 0,5 mg, também aumentou a DMO no colo femoral e trocânter femoral em comparação ao placebo.

Um resumo dos resultados comparando estradiol 0,5 mg ao placebo neste estudo de prevenção de osteoporose é mostrado na Tabela 1.

Tabela 1: Alteração percentual (média ± DP) da densidade mineral óssea (DMO) para estradiol 0,5 mg. † (Adaptado de Greenwald et al, 2005).

	Estudos dos EUA	
	placebo (n = 37)	estradiol 0,5 mg (n = 31)
Coluna lombar	-2,3 ± 2,9	2,3 ± 2,8 *
Colo femoral	-2,3 ± 3,4	0,3 ± 2,9 **
Trocânter femoral	-2,0 ± 4,3	1,7 ± 4,1 ***

EUA = Estados Unidos

† Embora o estradiol + acetato de noretisterona 0,5 mg/0,1 mg não tenha sido estudado diretamente nesse estudo, o estudo norte-americano mostrou que a adição de acetato de noretisterona ao estradiol aumenta o efeito na DMO; portanto, as alterações na DMO esperadas do tratamento com estradiol + acetato de noretisterona 0,5 mg/0,1 mg devem ser pelo menos tão grandes quanto as observadas com 0,5 mg de estradiol.

* Significativamente (p<0,001) diferente do placebo

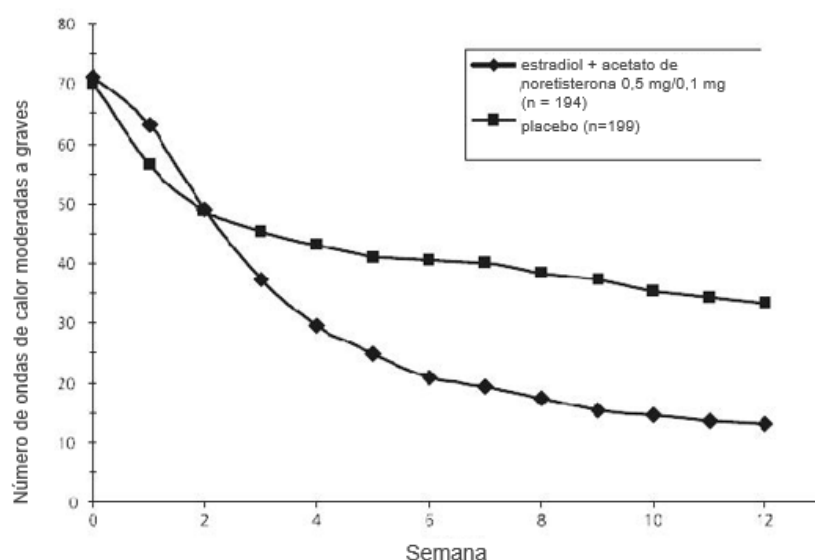
** Significativamente ($p < 0,007$) diferente do placebo

*** Significativamente ($p < 0,002$) diferente do placebo

Efeitos nos sintomas vasomotores²

Em um estudo realizado na Europa, um total de 577 mulheres na pós-menopausa foram randomizadas para receber estradiol + acetato de noretisterona 0,5 mg/0,1 mg, estradiol + acetato de noretisterona 0,5 mg/0,25 mg, ou placebo durante 24 semanas de tratamento. O número médio e a severidade das ondas de calor foram significativamente reduzidos na semana 4 e na semana 12 nos grupos tratados com estradiol + acetato de noretisterona 0,5 mg/0,1 mg (veja Figura 1) e estradiol + acetato de noretisterona 0,5 mg/0,25 mg em comparação ao placebo.

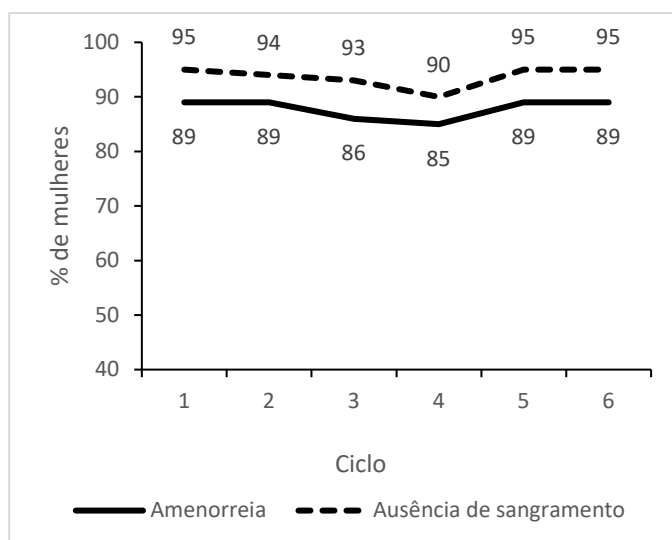
Figura 1: Número médio de ondas de calor moderadas a severas durante as semanas 0 a 12. (Adaptado de Panay et al, 2007).



Efeitos no perfil de sangramento³

No estudo clínico com estradiol + acetato de noretisterona 0,5 mg/0,1 mg, no sexto mês de tratamento a taxa de amenorreia reportada foi de 89%, enquanto a taxa de ausência de sangramento de escape foi de 95% (veja Figura 2)”.

Figura 2: Porcentagem de mulheres em amenorreia e sem sangramento de escape em cada ciclo de tratamento com estradiol + acetato de noretisterona 0,5 mg/0,1 mg. (Adaptado de Sturdee et al, 2008).



Referências:

1. Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17 β -estradiol and 17 β -estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. *Menopause* 2005; 12(6): 741-748.
2. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007;10:120–131.
3. Sturdee DW, Archer DF, Rakov V, Lang E, on behalf of the CHOICE Study Investigators. Ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. *Climacteric* 2008;11:63–73.

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® UBD 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 88% das mulheres após 6 meses de tratamento com estradiol + acetato de noretisterona 0,5 mg/0,1 mg.

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 4 (quatro) semanas de tratamento com **Natifa Pro® UBD**. 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 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 17β-estradiol é de aproximadamente 12 (doze) - 14 (quatorze) horas. O 17β-estradiol circula ligado à SHBG (37%) e à albumina (61%), enquanto aproximadamente 1-2% permanece livre. O metabolismo do 17β-estradiol ocorre principalmente no fígado, 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 5α-diidro-NET e da tetraidro-NET, os quais são excretados principalmente na urina como sulfato ou glicuronídeos conjugados.

A propriedade farmacocinética em idosos não foi estudada. Também não foram realizados estudos farmacocinéticos em populações específicas, incluindo mulheres com insuficiência renal ou hepática.

Foi realizado um estudo de dois períodos, desenho cruzado com 82 mulheres saudáveis, pós-menopausadas/cirurgicamente menopausadas a fim de avaliar a biodisponibilidade relativa entre a noretisterona (0,5 mg) + estradiol (1 mg) (Natifa Pro®) em comparação com Natifa Pro® UBD (noretisterona 0,1 mg + estradiol 0,5 mg).

O estudo demonstrou os seguintes parâmetros farmacocinéticos para NET:

Média Aritmética ± DP	Cmáx (pg/mL)	AUC0-t (pg*hr/mL)	AUC0-inf (pg*hr/mL)	Tmáx (hrs)	Kel (hrs-1)	t1/2 (hrs)
	5553,111	23730,574	28130,106	1,030	0,062	13,216
	±	±	±	±	±	±
	2547,407	16056,573	16880,173	0,433	0,033	4,916

O estudo demonstrou os seguintes parâmetros farmacocinéticos para estrona total:

Média Aritmética ± DP	Cmáx (pg/mL)	AUC0-t (pg*hr/mL)	AUC0-inf (pg*hr/mL)	Tmáx (hrs)	Kel (hrs-1)	t1/2 (hrs)
	31,430	641,121	696,164	6,405	0,053	17,850
	±	±	±	±	±	±
	18,534	354,676	388,470	13,122	0,042	13,837

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 embrioletal em doses relativamente baixas; má formação do trato urogenital e feminização de fetos masculinos foram observadas.

A noretisterona, como outros progestogênios, causou virilização de fetos femininos de ratos e macacos.

Depois de doses altas de noretisterona, efeito embrioletal 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. A administração contínua a longo prazo de estrogênios naturais e sintéticos em certas espécies animais aumenta a frequência de carcinomas da mama, útero, colo do útero, vagina, testículo e fígado.

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 (veja “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.

Categoria de risco na gravidez: X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

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 para 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 com 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 podem ser mais favoráveis 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 orientados por este levantamento e pelas 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 ou enfermeiro (veja adiante o item “Neoplasia maligna de mama”). 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® UBD**, especialmente:

- leiomioma do útero (fibroides uterinos) ou endometriose;
- fatores de risco para distúrbios tromboembólicos;
- fatores de risco para tumores estrogênio-dependentes, por exemplo, 1º grau de hereditariedade 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.

Razões para interromper o tratamento imediatamente:

O tratamento deve ser interrompido 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.

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.

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 do endométrio entre pacientes administrando estrogênio isolado varia de 2 (duas) a 12 (doze) vezes maior em comparação com as pacientes que não utilizam estrogênio isolado, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogênio (veja “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 ao uso com apenas estrogênio na TH.

Hemorragia súbita e de escape podem ocorrer durante os primeiros meses de tratamento. Se isto 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, que é dependente da duração da Terapia de Reposição 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 (veja “Reações Adversas”).

O aumento do risco torna-se aparente aproximadamente depois de 3 anos de uso, mas retorna ao normal dentro de alguns anos (no máximo 5) após a interrupção do tratamento.

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 (veja “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 (veja “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 (veja “Contraindicações”).

Geralmente os fatores de risco reconhecidos 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) e 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 risco-benefício 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, quando 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 (veja “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 terapia de reposição hormonal, uma vez que casos raros de grande aumento de triglicerídeos 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), níveis de T4 (por coluna ou por radioimunoensaio) ou 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, ou seja, 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[®] UBD não é indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o uso de **Natifa Pro[®] UBD**, 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[®] UBD não é indicado durante a lactação.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas:

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

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp lactase, ou má absorção de glicose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A coadministração de estradiol com acetato de noretisterona não provocou qualquer influência aparente na farmacocinética do acetato de noretisterona. Da mesma forma, nenhuma interação relevante do acetato de noretisterona na farmacocinética do estradiol foi observada dentro da faixa de dose de noretisterona investigada em um estudo de dose única.

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

O ritonavir e o 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 microsomais hepáticas metabolizantes de fármacos, por exemplo, cetoconazol, podem aumentar os níveis circulantes das substâncias ativas do Natifa Pro[®] UBD.

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

Natifa Pro[®] UBD com alimentos e bebidas.

Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos e bebidas.

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.

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[®] UBD são circulares, brancos, biconvexos e sem vinco.

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[®] UBD 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 (veja “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[®] UBD 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 da sua menstruação. 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 o comprimido deve ser descartado.

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência clínica:

As reações adversas estão classificadas por frequência utilizando-se o seguinte critério: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$) e reações desconhecidas (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Todas as reações adversas do tratamento independentemente da relação relatada, com frequência $\geq 5\%$, com estradiol + acetato de noretisterona 0,5 mg/0,1 mg.

	estradiol + acetato de noretisterona 0,5 mg/0,1 mg (n=194)	placebo (n=200)
Corpo como um todo		
Dor nas costas	10%	4%
Dor de cabeça	22%	19%
Dor nas extremidades	5%	4%
Sistema digestivo		
Náusea	5%	4%
Diarreia	6%	6%
Sistema respiratório		
Nasofaringite	21%	18%
Sistema Urogenital		
Espessamento endometrial	10%	4%
Hemorragia vaginal	26%	12%

Referência bibliográfica: Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007;10:120–131.

Experiência pós-comercialização:

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a pós-comercialização de estradiol + acetato de noretisterona. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

- Sistema geniturinário: alterações no padrão de sangramento vaginal e ausência anormal de sangramento ou fluxo; escape; manchas; dismenorrea, aumento do tamanho dos leiomiomas uterinos; vaginite, incluindo candidíase vaginal; alteração na quantidade de secreção cervical; alterações no ectrópio cervical; síndrome semelhante ao período pré-menstrual; síndrome semelhante à cistite; câncer de ovário; hiperplasia endometrial; câncer do endométrio.
- Mama: sensibilidade, aumento, dor, secreção mamilar, galactorreia; alterações fibrocísticas da mama; câncer de mama.
- Cardiovascular: trombose venosa profunda e superficial; embolia pulmonar; tromboflebite; infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral; aumento da pressão arterial.
- Gastrointestinal: náusea, vômito; alterações no apetite; icterícia colestática; dor/cólicas abdominais, flatulência, inchaço; aumento da incidência de doença da vesícula biliar e pancreatite.
- Pele: cloasma ou melasma que podem persistir quando o medicamento é descontinuado; eritema multiforme; eritema nodoso; erupção hemorrágica; perda de cabelo no couro cabeludo; seborreia; hirsutismo; coceira; erupção cutânea; prurido.
- Olhos: trombose vascular retiniana, intolerância a lentes de contato.
- Sistema nervoso central: dor de cabeça; enxaqueca; tontura; depressão mental; coreia; insônia; nervosismo; distúrbios do humor; irritabilidade; exacerbação da epilepsia; demência.
- Diversos: aumento ou diminuição de peso; edema; câibras nas pernas; alterações na libido; fadiga; exacerbação da asma; aumento de triglicerídeos; hipersensibilidade; reações anafilactoides/anafiláticas.

Risco de câncer de mama

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 (veja “Advertências e Precauções”). Resultados do maior estudo randomizado, placebo-controlado (WHI-estudo) e do maior estudo epidemiológico (MWS) são apresentados abaixo.

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

TRH 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 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 (veja “Advertências e precauções”). Dependendo da duração do uso de estrogênio isolado e da dose de estrogênio, pode ocorrer o aumento do risco de câncer do endométrio em estudos epidemiológicos variou entre 5 e 55 casos adicionais, diagnosticadas 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, o uso durante 5 anos do tratamento combinado (sequencial ou contínuo), a TH não aumenta 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 usuárias. 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 (veja “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 (veja “Advertências e precauções”).

Risco de acidente vascular cerebral isquêmico

A terapia com estrogênio isolado e estrogênio-progestogênio está associado 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. O risco em geral de AVC em mulheres que utilizam TH irá aumentar com a idade (veja “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.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdose pode manifestar-se por náusea e vômito, sensibilidade mamária, dor abdominal, sonolência e fadiga, podendo ocorrer ausência de sangramento nas mulheres. O tratamento da superdose consiste na descontinuação da terapia e instituição de cuidados sintomáticos apropriados.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0033.0211

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 16/09/2024.




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
08/11/2024	Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/11/2024	1526519/24-6	11113 - RDC 73/2016 - NOVO - Mudança de condição de armazenament o adicional do medicamento	06/11/2024	Alteração dos itens: 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? Dizeres legais VPS Composição 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres legais	VP/VPS	(0,5 + 0,1) MG COM REV CT BL AL PLAS PCTFE TRANS X 28
22/01/2021	0288014/21-8	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	11/10/2018	0995007/18-5	Registro de nova concentração no país	01/06/2020	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	(0,5 + 0,1) MG COM REV CT BL AL PLAS PCTFE TRANS X 28