



## **MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE**

**Femoston<sup>®</sup> Conti 1mg/5mg  
estradiol/didrogesterona  
Comprimido revestido**

**MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE****I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

**Femoston® Conti**  
**estradiol**  
**didrogesterona**

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

**Femoston® Conti** (estradiol + didrogesterona) é apresentado em cartuchos com 28 e 84 comprimidos revestidos. Cada blister contém: 28 comprimidos contendo 1 mg de 17-beta-estradiol (sob a forma hemi-hidratada) + 5 mg de didrogesterona.

**VIA ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido salmão de FEMOSTON® Conti (estradiol + didrogesterona) contém:  
estradiol (17-beta-estradiol hemi-hidratado). ..... 1,0 mg  
didrogesterona ..... 5,0 mg

Excipientes ..... q.s.p.1 comprimido revestido

Excipientes: lactose monohidratada, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 400, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

**II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

FEMOSTON® Conti (estradiol + didrogesterona) é indicado em:

- Terapia de reposição Hormonal (TRH) para sintomas de deficiência estrogênica em mulheres na pós-menopausa (pelo menos 12 meses depois da sua última menstruação).
- Prevenção da osteoporose em mulheres pós menopausa com alto risco de fraturas, que são intolerantes ou que apresentam contraindicações a outros medicamentos aprovados para a prevenção da osteoporose.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

- Alívio dos sintomas de deficiência de estrogênio e padrões de sangramento;
- Alívio dos sintomas da menopausa foram alcançados durante as primeiras semanas de tratamento.

Amenorreia foi relatada por 88% das mulheres durante 10-12 meses de tratamento. Sangramento irregular ou sangramento não programado (sangramento ou spotting de escape) ocorreu em 15% das mulheres durante os primeiros 3 meses de tratamento e em 12% das mulheres durante 10-12 meses de tratamento<sup>1</sup>.

- Prevenção da osteoporose

A deficiência de estrôgenio na menopausa é associada com um aumento da perda de massa óssea. O efeito dos estrogênios na densidade mineral do osso é dose-dependente. A proteção parece ser efetiva pelo período que o tratamento é continuado. Depois da descontinuação da TRH, a taxa de perda de massa óssea é similar a de uma mulher que não faz terapia. Evidências dos resultados do estudo WHI e de dados de estudos de meta-análises mostram que o uso da TRH, isolada ou em combinação com progestagênio, causam predominantemente para as mulheres saudáveis, redução do risco de fratura osteoporótica de quadril, vértebras e outros. A TRH também previne fraturas em mulheres com baixa densidade óssea e/ou estabiliza osteoporose, mas as evidências são limitadas.

Depois de um ano de tratamento a densidade mineral óssea na coluna lombar aumentou cerca de 4,0% ± 3,4% (média ± DP). Em 90% dos sujeitos a densidade mineral óssea aumentou ou permaneceu a mesma



durante o tratamento. FEMOSTON® Conti (estradiol + didrogesterona) também causou um efeito na densidade mineral óssea do quadril. Na região femural, o aumento depois de um ano de tratamento foi de  $1,5\% \pm 4,5\%$  (média  $\pm$  DP) no colo femural,  $3,7\% \pm 6,0\%$  (média  $\pm$  DP) no trocanter e  $2,1\% \pm 7,2\%$  (média  $\pm$  DP) no triângulo de Wards. O percentual de mulheres que mantiveram o ganho de densidade mineral óssea nas 3 áreas do quadril depois do tratamento com FEMOSTON® Conti foi 71%, 66% e 81% respectivamente.<sup>2</sup>

1- Study: S102.3.119: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-national study to demonstrate efficacy in continuous combined 0.5 mg estradiol and 2.5 mg dydrogesterone in the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women in comparison to placebo over 3 months, and to investigate the bleeding pattern over a double-blind treatment period of one year compared with continuous combined 1 mg estradiol and 5 mg dydrogesterone.

2 Study H.102.5013: One year double-blind, prospectively randomized, multi-center trial, investigating the efficacy of three continuous combined estradiol dydrogesterone hormone replacement regimens in providing endometrial protection, and prevention of (post) menopausal bone loss.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O princípio ativo 17-beta-estradiol é química e biologicamente idêntico ao estradiol endógeno humano. O estradiol supre a diminuição da produção do estrogênio em mulheres na menopausa, aliviando os sintomas da menopausa. Os estrogênios previnem a perda óssea relacionada à menopausa ou em mulheres ooforectomizadas.

A didrogesterona é um progestagênio oralmente ativo com atividade comparável à da progesterona administrada por via parenteral.

Como os estrógenos promovem o crescimento do endométrio, estrógenos não-opostos aumentam o risco de hiperplasia e câncer de endométrio. A adição de um progestagênio reduz significativamente o risco induzido por estrógenos de hiperplasia endometrial em mulheres não-histerectomizadas.

#### Propriedades farmacocinéticas

##### • estradiol

**Absorção:** a absorção do estradiol é dependente do tamanho da partícula, o estradiol micronizado é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal.

A tabela a seguir fornece a média dos parâmetros farmacocinéticos do estradiol (E2), estrona (E1), sulfato de estrona (E1S) para cada dose de estradiol micronizado no steady state. As informações estão apresentadas como média (DP).

Estradiol 1mg				
	E2	E1		E1S
<b>C<sub>máx</sub> (pg/mL)</b>	71 (36)	310 (99)	<b>C<sub>máx</sub> (ng/mL)</b>	9,3 (3,9)
<b>C<sub>min</sub> (pg/mL)</b>	18,6 (9,4)	114 (50)	<b>C<sub>min</sub> (pg/mL)</b>	2099 (1340)
<b>C<sub>av</sub> (pg/mL)</b>	30,1 (11)	194 (72)	<b>C<sub>av</sub> (pg/mL)</b>	4695 (2350)
<b>AUC<sub>t 0-24</sub> (pg*h/mL)</b>	725 (270)	4767 (1857)	<b>AUC<sub>t 0-24</sub> (ng*h/mL)</b>	112,7 (55,1)

**Distribuição:** os estrogênios podem ser encontrados tanto ligados quanto não ligados. Cerca de 98-99% da dose de estradiol se liga a proteínas plasmáticas, das quais cerca de 30-52% se ligam na albumina e cerca de 46-69% se ligam à globulina de hormônio sexual (SHBG). Metabolismo: após a administração oral, o estradiol é extensivamente metabolizado. Os principais metabólitos conjugados e não conjugados são estrona e sulfato de estrona. Esses metabólitos podem contribuir para a atividade estrogênica diretamente, ou após a conversão em estradiol. O sulfato de estrona pode passar pela circulação entero-hepática.



**Eliminação:** Na urina os principais componentes são os glicuronídeos da estrona e estradiol. A meia-vida de eliminação está entre 10-16h. Os estrogênios são excretados no leite materno.

**Dependência de dose e tempo:** após administração oral diária de FEMOSTON® Conti (estradiol + didrogesterona), as concentrações de estradiol atingiram o estado de equilíbrio em 05 dias. Geralmente, as concentrações no estado de equilíbrio parecem ser alcançados entre 8 a 11 dias de administração.

• **didrogesterona**

**Absorção:** após administração oral, a didrogesterona é rapidamente absorvida com  $T_{\max}$  entre 0,5 e 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta da didrogesterona (oral em dose de 20 mg x 7,8 mg de infusão intravenosa) é de 28%.

A tabela a seguir fornece os parâmetros farmacocinéticos médios da didrogesterona (D) e da diidrodidrogesterona (DHD) após alcançar o steady state. As informações estão apresentadas como média (DP).

Didrogesterona 5mg		
Parâmetros	D	DHD
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	0,90 (0,59)	24,68 (10,89)
<b>AUC<sub>inf</sub> (ng*h/mL)</b>	1,55 (1,08)	98,37 (43,21)
<b>AUC<sub>inf</sub> (ng*h/mL)</b>	---	121,36 (63,63)

**Distribuição:** após administração intravenosa de didrogesterona o volume de distribuição no estado de equilíbrio é de aproximadamente 1400L. Didrogesterona e DHD estão mais que 90% ligadas às proteínas plasmáticas.

**Metabolismo:** Após a administração oral, a didrogesterona é rapidamente metabolizada à DHD. Os níveis de pico do principal metabólito ativo 20-alfa-diidrodidrogesterona (DHD) estão cerca de 1,5 h após a administração. Os níveis plasmáticos de DHD são substancialmente maiores quando comparados com a droga precursora. As razões de AUC (área sob a curva) e  $C_{\max}$  de DHD para didrogesterona estão na ordem de 40 e 25, respectivamente. A média da meias-vida terminal da didrogesterona e DHD variam entre 5 a 7 horas e de 14 a 17 horas, respectivamente. Uma característica comum de todos os metabólitos identificados é a conservação da configuração 4,6 dieno-3-ona da droga precursora e a ausência da 17-alfa-hidroxilação. Isto explica a ausência de efeitos estrogênicos e androgênicos da didrogesterona.

**Eliminação:** após a administração oral de didrogesterona marcada, em média 63% da dose é excretada pela urina. A depuração plasmática total é de 6,4 L/min, sendo a excreção completa em 72 horas. A DHD está presente na urina principalmente como um ácido glicurônico conjugado.

**Dependência de dose e tempo:** doses farmacocinéticas simples ou múltiplas são lineares em uma dose oral entre 2,5 e 10mg. A comparação da cinética da dose simples e de múltiplas doses mostrou que a farmacocinética da didrogesterona e da DHD não são alteradas como um resultado de doses repetidas. O estado de equilíbrio foi alcançado após 3 dias de tratamento.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes;
- Câncer de mama suspeito ou pregresso conhecido;
- Tumores malignos estrógeno-dependentes suspeitos ou conhecidos (ex: câncer de endométrio);
- Neoplasias dependentes de progestagênios suspeita ou diagnosticada (ex: meningioma);
- Sangramento genital não diagnosticado;
- Hiperplasia endometrial não tratada;
- Tromboembolismo venoso prévio ou atual (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Alterações trombofílicas conhecidas (ex: deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina, ver “5. Advertências e Precauções”);

- Doença tromboembólica arterial ativa ou recente (ex: angina, infarto do miocárdio);



- Doença hepática aguda, ou história de doença hepática, desde que os testes de função hepática tenham falhado em retornar ao normal;
- Porfiria.

**Este medicamento é contraindicado para uso por homens.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) deve ser iniciada somente para sintomas que afetem negativamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser feita, pelo menos anualmente, e a TRH somente deve ser continuada enquanto os benefícios superarem o risco.

As evidências quanto ao risco associado à TRH no tratamento de menopausa prematura são limitadas. Devido ao baixo risco absoluto em mulheres jovens, o equilíbrio entre benefícios e riscos para estas mulheres pode ser mais favorável do que para mulheres em idades mais avançadas.

### **Exame médico/ acompanhamento**

Antes de iniciar ou re-instituir a TRH, deve-se realizar uma história clínica pessoal e familiar completa. O exame físico (incluindo pélvico e das mamas) deve ser orientado pela história e pelas contraindicações e precauções de uso. Durante o tratamento, exames periódicos são recomendados com uma frequência e natureza adaptadas para a mulher individualmente. As mulheres devem ser orientadas sobre quais alterações nas mamas devem ser relatadas para o seu médico (ver “Câncer de mama”). Investigações, incluindo exames de imagem apropriados, por exemplo, mamografia, devem ser realizadas de acordo com as práticas clínicas recomendadas atualmente, modificadas de acordo com as necessidades clínicas de cada paciente.

### **Condições que precisam de supervisão**

Se qualquer uma das condições seguintes estiverem presentes, tenha ocorrido previamente, e/ou tenha sido agravado durante a gravidez ou tratamento hormonal prévio, a paciente deve ser acompanhada atentamente. Deve ser levado em consideração que estas condições podem ocorrer novamente ou se agravar durante o tratamento com FEMOSTON® Conti (estradiol + didrogesterona) em particular:

- Leiomioma uterino (fibroide uterino) ou endometriose;
- Fatores de risco de desordens tromboembólicas (veja abaixo);
- Fatores de risco para tumores dependentes de estrógenos, por exemplo, hereditariedade em primeiro grau para câncer de mama;
- Hipertensão;
- Desordens hepáticas, por exemplo: adenoma hepático;
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular;
- Colelitíase;
- Enxaqueca ou cefaleia (grave);
- Lupus eritematoso sistêmico;
- História de hiperplasia endometrial (veja abaixo);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerose.

### **Razões para interromper a terapia imediatamente**

A terapia deve ser descontinuada caso uma contraindicação seja descoberta (ver “4.

**CONTRAINDICAÇÕES”) e nas seguintes situações:**

- Icterícia ou deterioração da função hepática;
- Aumento significativo na pressão arterial;
- Novo início de dor de cabeça tipo enxaqueca;
- Gravidez.

### **Hiperplasia endometrial e carcinoma**

- Em mulheres com o útero intacto, o risco de hiperplasia endometrial e carcinoma é aumentado quando estrogênios são administrados isoladamente por períodos prolongados. O aumento relatado de risco de câncer endometrial entre pacientes usuários de estrogênio varia de 2 a 12 vezes quando



comparado com os pacientes não usuárias, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogênio (ver “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”). Após o término do tratamento, o risco pode permanecer elevado por pelo menos 10 anos.

- A adição de um progestagênio de forma periódica, por pelo menos 12 dias a cada 28 dias ou terapia combinada e contínua de estrogênio e progestagênio, em mulheres não-histerectomizadas, previne o risco excessivo associado à TRH apenas com estrogênios.
- Sangramento intermenstrual e sangramentos de escape podem ocorrer durante os primeiros meses de tratamento. Se sangramento intermenstrual ou sangramentos de escape ocorrerem após um período do início da terapia, ou continuar após o tratamento ter sido descontinuado, a razão deve ser investigada. Isto pode incluir biópsia endometrial para excluir malignidade endometrial.

#### **Câncer de mama**

Evidências gerais sugerem um aumento no risco de câncer de mama em mulheres utilizando terapia combinada de estrogênio e progestagênio como também, possibilidade em mulheres utilizando TRH com estrogênio isolado, que é dependente da duração do tratamento com TRH.

- **Terapia combinada de estrogênio e progestagênio:** um estudo randomizado, controlado por placebo, o estudo Women's Health Initiative (WHI), e estudos epidemiológicos são consistentes no aparecimento de aumento do risco de câncer de mama em mulheres usando estrogênios-e progestagênios combinados na TRH, que se torna aparente após cerca de 3 anos (ver “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”).
- **Terapia com estrogênios isolados:** O estudo WHI não encontrou aumento do risco de câncer de mama em mulheres histerectomizadas utilizando estrogênios isolados como TRH. Em estudos observacionais tem sido na maioria das vezes reportado um pequeno aumento no risco de câncer de mama diagnosticado que é substancialmente menor do que o encontrado em pacientes que utilizam a terapia combinada de estrogênio e progestagênio (ver “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”).

O aumento de risco torna-se aparente após alguns anos de uso, mas retorna aos níveis basais dentro de alguns anos (no máximo 5) após a interrupção do tratamento. A TRH, especialmente tratamento combinado de estrogênios e progestagênios, aumenta a densidade das imagens na mamografia, o que pode afetar negativamente a detecção radiológica do câncer de mama.

#### **Câncer de ovário**

O câncer ovariano é mais raro que o câncer de mama. O tratamento de longo-prazo (pelo menos 5-10 anos) de TRH com estrogênios tem sido associado a um leve aumento no risco de câncer de ovário. Em alguns estudos, incluindo o estudo WHI sugerem que o uso a longo-prazo de TRH combinada pode conferir um risco similar ou levemente menor (ver “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”).

#### **Tromboembolismo venoso (TEV)**

- A TRH está associada a um risco de 1,3 a 3 vezes mais alto de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), por exemplo, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência é maior no primeiro ano de TRH do que nos anos posteriores (ver “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”).
- Pacientes com estados trombofílicos conhecidos têm um risco maior de TEV- e a TRH pode aumentar esse risco ainda mais. A TRH é portanto, contraindicada para estes pacientes (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**”).
- Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem: uso de estrogênios, idade avançada, imobilização prolongada, grandes cirurgias, obesidade (Índice de Massa Corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>), gravidez / período pós-parto, lupus eritematoso sistêmico (LES) e câncer. Não há um consenso sobre o possível papel das veias varicosas no TEV.
- Como com todos os pacientes em pós-operatórios, medidas profiláticas precisam ser consideradas para prevenir o TEV pós-cirúrgico. Em casos de necessidade de imobilização prolongada após cirurgia eletiva, recomenda-se a suspensão temporária da TRH de 4 a 6 semanas antes da cirurgia. O tratamento não deve ser reiniciado até que a paciente tenha recuperado totalmente a sua mobilidade.
- Em mulheres sem histórico pessoal de TEV, mas com parentes de primeiro grau com histórico de trombose na idade jovem, a triagem pode ser recomendada após esclarecimento cuidadoso sobre suas limitações (apenas uma porção dos defeitos trombofílicos são identificados pela triagem).



- Se um defeito trombofílico é identificado em um membro da família e/ou o defeito é grave (por exemplo: antitrombina III, deficiência de proteína S ou proteína C ou uma combinação de defeitos) a TRH é contraindicada.
- Mulheres que já estejam em tratamento crônico com anticoagulantes requerem uma avaliação cuidadosa dos riscos-benefícios no uso de TRH.
- Se desenvolver TEV depois de iniciada a terapia, o medicamento deve ser descontinuado. As pacientes devem ser avisadas a contatar seu médico imediatamente caso sintam sintomas potencialmente tromboembólico (por exemplo: inchaço doloroso de uma perna, dor torácica súbita, dispneia).

#### **Doença arterial coronariana (DAC)**

Não há evidência em estudos clínicos controlados randomizados de proteção contra infarto do miocárdio em mulheres com ou sem DAC existente que receberam TRH combinada de estrogênio e progestagênio ou terapia com estrogênio isolados.

- **Terapia combinada de estrogênio e progestagênio:** o risco relativo de DAC durante o uso da TRH combinada é levemente aumentado. Como o limiar de risco absoluto de DAC é fortemente dependente da idade, o número de casos extras de DAC devido a terapia combinada de estrogênio e progestagênio é bem pequeno em mulheres saudáveis próximas da menopausa, mas aumentará com a idade mais avançada.
- **Terapia com estrogênios isolados:** dados controlados e randomizados não aumentaram o risco de DAC em mulheres histerectomizadas utilizando terapia com estrogênios isolados.

#### **Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico**

TRH combinada de estrogênio e progestagênio e terapia com estrogênios isolados estão associadas com um aumento de 1,5 vezes no risco de ataque isquêmico. O risco relativo não se alterou com a idade ou tempo desde a menopausa. Entretanto, como o risco limiar de ataque é fortemente dependente da idade, o risco de ataque em mulheres que utilizam a TRH geralmente aumentará com a idade (ver “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

#### **Outras condições:**

- Estrogênios podem causar retenção de fluidos, portanto, pacientes com disfunção renal ou cardíaca, devem ser observadas cuidadosamente
- Mulheres com hipertrigliceridemia preexistente devem ser acompanhadas de perto durante a reposição de estrogênio ou TRH, visto que, casos raros de grande aumento de triglicérides plasmáticos acompanhados de pancreatite foram relatados com terapia estrogênica em mulheres com esta condição.
- Estrogênios aumentam a globulina de ligação da tiroxina (TBG), levando a um aumento na circulação de hormônio tireoidiano total, dosado por iodo ligado a proteína (PBI), níveis de T4 (método por coluna ou por radioimunoensaio) ou níveis de T3 (por radioimunoensaio). A recaptção de T3 residual é diminuída, refletindo o elevado nível de TBG. As concentrações de T3 e T4 livres permanecem inalteradas. Outras proteínas de ligação podem estar elevadas no soro, por exemplo, globulina de ligação de corticoide (CBG), globulina de ligação de hormônio sexual (SHBG) levando a um aumento da circulação de corticosteroides e esteroides sexuais, respectivamente. As concentrações de hormônio ativo livre ou biológico permanecem inalteradas. Outras proteínas plasmáticas podem estar aumentadas (substrato de renina/angiotensina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).
- O uso de TRH não melhora a função cognitiva. Há alguma evidência de risco aumentado de provável demência em mulheres que iniciaram o uso contínuo de TRH combinada ou terapia com estrogênios isolados após os 65 anos.
- Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, como a deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem usar este medicamento.

FEMOSTON® Conti não é contraceptivo.

#### **Fertilidade, gravidez e lactação**

##### **Categoria de risco na gravidez: C**

**FEMOSTON® Conti (estradiol + didrogesterona) não é indicado durante a gravidez.**

Se a gravidez ocorrer durante o tratamento com FEMOSTON® Conti, o tratamento deverá ser descontinuado imediatamente.





Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos até a data relevantes para a exposição fetal inadvertida à combinação de estrogênios e progestagênios não indicaram nenhum efeito teratogênico ou fetotóxico.

Não existem dados suficientes sobre o uso de estradiol/didrogesterona em mulheres grávidas.

FEMOSTON® Conti não é indicado durante a lactação.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

**Efeitos na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

FEMOSTON® Conti não apresenta influência significativa na habilidade de conduzir e operar máquinas.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

**Casos em que a eficácia dos estrogênios e progestagênios pode ser prejudicada:**

- O metabolismo dos estrogênios pode ser aumentado pelo uso concomitante de substâncias que sabidamente induzem o aumento de enzimas metabolizadoras de medicamentos, especialmente enzimas P450, 2B6, 3A4, 3A5 e 3A7, tais como anticonvulsivantes (por exemplo: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) e anti-infecciosos (por exemplo: rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).
- Ritonavir e nelfinavir, embora reconhecidos como fortes inibidores do CYP450, 3A4, 3A5, 3A7, apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteróides.
- Preparados contendo Erva de São João (*Hipericum perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogênios e progestagênios via CYP450, 3A4.
- Clinicamente, o aumento do metabolismo de estrogênios e progestagênios podem levar a redução do efeito e mudanças no padrão de sangramento uterino.

**Os estrogênios podem interferir com o metabolismo de outros fármacos:**

Estrogênios, por si podem inibir as enzimas metabolizadoras de medicamentos CYP450 através da inibição competitiva. Isto é considerado particularmente para substratos com um índice terapêutico estreito, como:

- tacrolimus e ciclosporina A (CYP450 3A4, 3A3)
- fentanil (CYP450 3A4)
- teofilina (CYP450 1A2).

Clinicamente isto pode levar a um aumento do nível plasmático das substâncias em questão até concentrações tóxicas. Portanto, o acompanhamento cuidadoso do medicamento por um longo período de tempo pode ser indicado, assim como uma diminuição da dose de tacrolimus, fentanil, ciclosporina A e teofilina podem ser necessários.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

FEMOSTON® Conti (estradiol + didrogesterona) deve ser mantido em sua embalagem original.

Conservar em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

Se armazenado nas condições recomendadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 36 meses, a partir da data de fabricação impressa 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.**

FEMOSTON® Conti (estradiol + didrogesterona) é apresentado em cartela com 28 comprimidos de cor salmão.

Cada comprimido contém 1 mg de 17-beta-estradiol + 5 mg de didrogesterona que estão sob a forma de comprimidos revestidos, redondos e biconvexos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

Os comprimidos de FEMOSTON® Conti (estradiol + didrogesterona) são identificados com os dias da semana para a paciente ter certeza de que está tomando seu comprimido todos os dias.





## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

FEMOSTON® Conti (estradiol + didrogesterona) deve ser administrado por via oral.

O estrogênio e a progesterona são administrados diariamente sem interrupção.

A dose é de um comprimido por dia durante um ciclo de 28 dias.

FEMOSTON® Conti deve ser tomado continuamente sem pausa entre as cartelas.

Para se iniciar ou continuar o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, deve-se usar a menor dose efetiva pela menor duração.

O tratamento combinado contínuo deve ser iniciado com FEMOSTON® Conti dependendo do tempo desde o início da menopausa e da gravidade dos sintomas.

Dependendo da resposta clínica, a dose pode ser ajustada.

Pacientes mudando de outra medicação sequencial contínua ou cíclica para reposição hormonal devem completar os 28 dias de ciclo de tratamento e então mudar para FEMOSTON® Conti. Pacientes mudando um medicamento contínuo combinado podem iniciar a terapia a qualquer momento.

### Conduta em casos de dosagem omitida

Se a dose é esquecida, deve-se tomar outra assim que possível. Se o intervalo for maior que as 12 horas do horário habitual, o tratamento deve ser continuado com o comprimido seguinte sem a administração do comprimido esquecido. O risco de aparecimento ou aumento de sangramento pode ser aumentado.

FEMOSTON® Conti pode ser administrado independente da ingestão de alimentos.

### População idosa

A experiência no tratamento de mulheres acima de 65 anos é limitada.

### População pediátrica

Não há indicação relevante para a utilização de FEMOSTON® Conti na população pediátrica.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comumente reportadas pelas pacientes tratadas com estradiol/didrogesterona em estudos clínicos foram dor de cabeça, dor abdominal, dor/sensibilidade nas mamas e dor nas costas. Os seguintes efeitos adversos foram observados com a frequência indicada abaixo durante estudos clínicos (n=4929):

### Reações muito comuns (> 1/10)

Desordens do Sistema Nervoso: dor de cabeça

Desordens gastrointestinais: dor abdominal

Desordens do tecido conjuntivo e musculoesquelético: dor nas costas;

Desordens do Sistema Reprodutivo e mama: dor/sensibilidade aumentada nas mamas

### Reações comuns (≥ 1/100 e <1/10)

Infecções e infestações: candidíase vaginal;

Desordens psiquiátricas: depressão e nervosismo;

Desordens do Sistema Nervoso: enxaqueca e tontura;

Desordens gastrointestinais: náusea, vômito e flatulência;

Desordens da pele e tecido subcutâneo: reações alérgicas na pele (por exemplo: *rash*, urticária, prurido);

Desordens do Sistema Reprodutivo e mama: desordens menstruais (incluindo metrorragia, menorragia, oligo/amenorreia, menstruação irregular, dismenorreia, sangramentos de escape, dor pélvica e secreção cervical;

Desordens gerais e alterações no local de administração: condições de astenia (astenia, fadiga, indisposição) e edema periférico;

Investigações: aumento de peso.

### Reações incomuns (≥ 1/1.000 e <1/100)

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas: aumento no tamanho do leiomiomas;

Desordens do Sistema Imunológico: hipersensibilidade;

Desordens psiquiátricas: influência na libido;

Desordens vasculares: tromboembolismo venoso (ver abaixo mais informações);

Desordens hepatobiliares: função hepática anormal, ocasionalmente com icterícia, astenia ou mal-estar e dor abdominal, e desordens da vesícula biliar;



Desordens do sistema Reprodutivo e mamas: aumento das mamas e síndrome pré-menstrual;

Investigações: diminuição de peso.

**Reações raras ( $\geq 1/10.000$  e  $<1/1.000$ )**

Desordens cardíacas: infarto do miocárdio;

Desordens da pele e tecido subcutâneo: angiodema, púrpura vascular.

**Risco de câncer de mama**

- Um aumento de 2 vezes no risco de apresentar câncer de mama diagnosticado é reportado em mulheres que utilizaram terapia combinada de estrogênio e progestagênio por mais de 5 anos.
- Qualquer aumento no risco de pacientes que utilizam a terapia de estrogênios isolados é substancialmente menor do que observado em pacientes que utilizam a terapia combinada de estrogênios e progestagênios.
- O aumento de risco é dependente da duração do tratamento (ver “**5. Advertências e Precauções**”).
- Resultados do principal estudo clínico randomizado e controlado por placebo (Estudo WHI) e o principal estudo epidemiológico (MWS) são apresentados a seguir:

**Estudo MWS (Million Women Study) – Risco adicional estimado de câncer de mama após 5 anos de tratamento:**

Faixa etária (anos)	Casos adicionais por 1000 pacientes que nunca usaram TRH por mais de 5 anos <sup>1</sup>	Razão do risco 95% IC <sup>#</sup>	Casos adicionais por 1000 pacientes que utilizaram TRH por mais de 5 anos (IC 95%)
<b>TRH de estrogênios isolados</b>			
50 – 65	9 - 12	1,2	1-2 (0-3)
<b>TRH combinada de estrogênios e progestagênios</b>			
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5-7)
<sup>1</sup> taxas retiradas da base de incidência em países desenvolvidos. <sup>#</sup> Razão do risco geral: a razão do risco não é constante mas aumentará se a duração do tratamento aumentar. Nota: o número de casos de câncer de mama pode variar de um país para outro.			

**Estudo WHI (Womes’s Health Initiative) – Risco adicional de câncer de mama após 5 anos de tratamento**

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres com placebo por mais de 5 anos	Razão do risco & IC 95%	Casos adicionais por 1000 pacientes que utilizaram TRH por mais de 5 anos (IC 95% )
<b>ECC<sup>3</sup> - estrogênios isolados</b>			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	- 4 (- 6 – 0) <sup>2</sup>
<b>ECC<sup>3</sup> + AMP<sup>4</sup> estrogênios e progestagênios<sup>#</sup></b>			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+ 4 (0 – 9)
<sup>2</sup> Estudo WHI (Womes’s Health Initiative) em mulheres sem útero, que não mostraram um aumento no risco de cancer de mama. <sup>3</sup> EEC: estrogênio equino conjugado <sup>4</sup> AMP: acetato de medroxiprogesterona <sup>#</sup> Quando a análise se limita a mulheres que não tinham utilizado TRH antes do estudo, não houve aumento de risco aparente durante os 5 primeiros anos de tratamento: após 5 anos o risco foi maior do que nas não usuárias.			



### Risco de câncer endometrial (Mulheres pós-menopausa com útero intacto)

O risco de câncer endometrial é cerca de 5 em cada 1000 mulheres com útero intacto e que não utilizaram a TRH.

Em mulheres com o útero intacto, o uso de TRH com estrogênios isolados não é recomendado porque este aumenta o risco de câncer endometrial (ver “5. Advertências e Precauções”). Dependendo da duração do tratamento e da dose utilizada de estrogênios isolados, o aumento de risco de câncer endometrial em estudos epidemiológicos, variou entre 5 e 55 casos diagnosticados a cada 1000 mulheres na faixa etária de 50 e 65 anos.

Adicionar um progestagênio à terapia com estrogênio isolado por no mínimo 12 dias por ciclo pode prevenir este risco aumentado. No estudo MWI o uso de TRH combinada (sequencial ou contínua) por 5 anos não aumentou o risco de câncer endometrial [RR de 1,0 (0,8 – 1,2)].

### Câncer do ovário

O uso a longo prazo da TRH combinada ou com estrogênios isolados foi associado a um ligeiro aumento no risco de câncer do ovário. No estudo MWI 5 anos de TRH resultou em 1 caso extra a cada 2500 pacientes.

### Risco de Tromboembolismo venoso

TRH está associada com um aumento de 1,3 a 3 vezes no risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso, ou seja, trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. A ocorrência desses eventos é mais frequente entre no primeiro ano de uso da TRH (ver “5. Advertência e Precauções”). Os resultados dos estudos WHI são apresentados a seguir:

#### Estudo WHI (Womes's Health Initiative) – Risco adicional de TEV após 5 anos de tratamento:

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres com placebo por mais de 5 anos	Razão do risco & IC 95%	Casos adicionais por 1000 pacientes que utilizaram TRH
<b>Terapia oral com estrogênios isolados<sup>1</sup></b>			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (- 3 – 10)
<b>TRH oral combinada estrogênio - progestagênio</b>			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

<sup>1</sup> Estudo em mulheres sem útero.

### Risco de Doença Arterial Coronariana

O risco de doença arterial coronariana é levemente aumentado em pacientes com 60 anos ou mais utilizando TRH combinada (ver “5. Advertência e Precauções”).

### Risco de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

O uso da terapia combinada ou com estrogênios isolados está associado a um aumento de 1,5 vezes no risco de ataque isquêmico. O risco de ataque hemorrágico não é aumentado durante o uso da TRH. O risco relativo não é dependente da idade ou da duração do tratamento, mas como o risco limiar é fortemente dependente da idade, o risco geral de ataque em mulheres que utilizam TRH aumentará com a idade (ver “5. Advertência e Precauções”).

#### Estudo WHI (Womes's Health Initiative) combinado – Risco adicional de AVC isquêmico após 5 anos de tratamento:

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres com placebo por mais de 5 anos	Razão do risco & IC 95%	Casos adicionais por 1000 pacientes que utilizaram TRH
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

**Outras reações adversas foram relatadas em associação ao tratamento com estrogênio / progestagênio (incluindo estradiol/didrogesterona):**



- Neoplasias benignas, malignas e não especificadas: neoplasias dependentes de estrogênios tanto benignas quanto malignas, por exemplo, câncer endometrial e câncer ovariano. Aumento no tamanho de neoplasias dependentes de progestagênios, por exemplo: meningioma;
- Desordens do sangue e sistema linfático: anemia hemolítica;
- Desordens do Sistema Imunológico: lupus eritematoso sistêmico;
- Desordens do metabolismo e nutrição: hipertrigliceridemia;
- Desordens do Sistema Nervoso: provável demência, coreia, exacerbação da epilepsia;
- Desordens oculares: intolerância a lentes de contato e modificações na curvatura da córnea;
- Desordens da pele e tecido subcutâneo: eritema multiforme, eritema nodoso, cloasma ou melasma (que podem persistir quando o medicamento é descontinuado);
- Desordens vasculares: tromboembolismo arterial;
- Desordens gastrointestinais: pancreatite (em mulheres com hipertrigliceridemia pré-existente);
- Desordens do tecido conjuntivo e musculoesquelético: câibras nas pernas;
- Desordens renais e urinárias: incontinência urinária;
- Desordens do Sistema Reprodutor e Mamas: alterações fibrocísticas das mamas e erosão cervical uterina;
- Desordens genéticas ou congênitas: agravamento da porfiria;
- Investigações: aumento do hormônio tireoidiano total.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Tanto estradiol quanto a didrogesterona são substâncias com baixa toxicidade. Sintomas como náusea, vômito, sensibilidade nas mamas, tontura, dor abdominal, sonolência/fadiga e sangramento podem ocorrer em casos de superdosagem. É improvável que haja necessidade de tratar sintomas específicos. Estas informações também são aplicáveis para superdosagem em crianças.

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



### III) DIZERES LEGAIS:

**Registro M.S.:** 1.0553.0349

**Farmacêutico responsável:** Ana Paula Antunes Azevedo  
CRF-RJ nº 6572

**Fabricado por:** Abbott Biologicals B.V.  
Olst – Holanda

**Importado por:** Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.  
Rio de Janeiro - RJ  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

**Registrado por:** Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.  
Rua Michigan, 735  
São Paulo – SP  
CNPJ: 56.998.701/0001-16

#### ABBOTT CENTER

Central de Relacionamento com o Cliente  
0800 703 1050  
[www.abbottbrasil.com.br](http://www.abbottbrasil.com.br)

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



**Histórico de alterações do texto de bula**

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/ petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0270663/13-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2013	10/04/2013	1ª submissão
0710035/13-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2013	26/08/2013	Atualização do item INDICAÇÃO devido a erro conceitual.
---	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2013	18/09/2013	Sem alterações



## **MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE**

**Femoston<sup>®</sup> 1mg/10mg  
estradiol/didrogesterona  
Comprimido revestido**



**MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE****I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:****Femoston® 1/10**  
**estradiol**  
**didrogesterona****FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

**FEMOSTON® 1/10** (estradiol/estradiol + didrogesterona) é apresentado em cartuchos com 28 comprimidos revestidos. Cada blister contém: 14 comprimidos brancos cada um contendo 1 mg de 17-beta-estradiol (sob a forma hemi-hidratada) e 14 comprimidos cinzas cada um contendo 1 mg de 17-beta-estradiol (sob a forma hemi-hidratada) + 10 mg de didrogesterona.

**VIA ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido branco de FEMOSTON® 1/10 (estradiol/estradiol + didrogesterona) contém: estradiol (17-beta-estradiol hemi-hidratado). ..... 1,0 mg  
Excipientes ..... q.s.p. 1 comprimido revestido  
Excipientes: lactose monohidratada, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 400 e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido cinza de FEMOSTON® 1/10 (estradiol/ estradiol + didrogesterona) contém: estradiol (17-beta-estradiol hemi-hidratado). ..... 1,0 mg  
didrogesterona ..... 10,0 mg  
Excipientes ..... q.s.p. 1 comprimido revestido  
Excipientes: lactose monohidratada, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, álcool polivinílico, talco, macrogol 3350, dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

**II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

- Terapia de Reposição Hormonal (TRH), para tratamento de sintomas de deficiência estrogênica em mulheres na perimenopausa, com pelo menos 6 meses de amenorréia, ou em mulheres na pós-menopausa.
- Prevenção da osteoporose em mulheres pós-menopausa com alto risco de fraturas, que são intolerantes ou que apresentam contraindicações a outros medicamentos aprovados para a prevenção da osteoporose.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

- Alívio dos sintomas de deficiência de estrogênio e padrões de sangramento;
- Alívio dos sintomas da menopausa foram alcançados durante as primeiras semanas de tratamento.

Sangramento programado ocorreu em 76% das mulheres com a média de 5 dias de duração. A interrupção do sangramento normalmente começa na média no dia 28 do ciclo. Sangramento não programado (sangramento ou spotting de escape) apareceram em 23% das mulheres durante os primeiros 3 meses de terapia e em 15% das mulheres durante 10-12 meses de tratamento. Amenorreia (ausência de



sangramento ou sangramento de escape) ocorreu em 21% dos ciclos durante o primeiro ano de tratamento.<sup>1</sup>

- **Prevenção da osteoporose**

A deficiência de estrôgenio na menopausa é associada com um aumento da perda de massa óssea. O efeito dos estrogênios na densidade mineral do osso é dose-dependente. A proteção parece ser efetiva pelo período que o tratamento é continuado. Depois da descontinuação da TRH, a taxa de perda de massa óssea é similar a de uma mulher que não faz terapia. Evidências dos resultados do estudo WHI e de dados de estudos de meta-análises mostram que o uso da TRH, isolada ou em combinação com progestagênio, causam predominantemente para as mulheres saudáveis, redução do risco de fratura osteoporótica de quadril, vértebras e outros. A TRH também previne fraturas em mulheres com baixa densidade óssea e/ou estabiliza osteoporose, mas as evidências são limitadas.

Para FEMOSTON<sup>®</sup> 1/10 (estradiol/ estradiol + didrogesterona) o aumento da densidade mineral óssea da coluna lombar foi de  $5,2\% \pm 3,8$  (média  $\pm$  DP), e a porcentagem de mulheres sem alteração no aumento da densidade mineral óssea na coluna lombar foi 93%. FEMOSTON<sup>®</sup> 1/10 também causou um efeito na densidade mineral óssea do quadril. Na região femural, o aumento depois de 2 anos de tratamento com FEMOSTON<sup>®</sup> 1/10 foi de  $2,7\% \pm 4,2\%$  (média  $\pm$  DP) no colo femural,  $3,5\% \pm 5,0\%$  (média  $\pm$  DP) no trocânter e  $2,7\% \pm 6,7\%$  (média  $\pm$  DP) no triângulo de Wards. O percentual de mulheres que mantiveram o ganho de densidade mineral óssea nas 3 áreas do quadril depois do tratamento com FEMOSTON<sup>®</sup> 1/10 foi 67-78%.

<sup>1</sup> Study H.102.500S: Two year, double-blind, prospectively randomized, placebo controlled, multi-center trial, investigating the efficacy and long term safety of two doses of continuous estradiol combined with different dosages of sequential dydrogesterone in the prevention of (post)-menopausal bone loss.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O princípio ativo 17-beta-estradiol é química e biologicamente idêntico ao estradiol endógeno humano. O estradiol supre a diminuição da produção do estrogênio em mulheres na menopausa, aliviando os sintomas da menopausa. Os estrogênios previnem a perda óssea relacionada à menopausa ou em mulheres ooforectomizadas.

A didrogesterona é um progestagênio oralmente ativo com atividade comparável à da progesterona administrada por via parenteral.

Como os estrógenos promovem o crescimento do endométrio, estrógenos não opostos aumentam o risco de hiperplasia e câncer de endométrio. A adição de um progestagênio reduz significativamente o risco induzido por estrógenos de hiperplasia endometrial em mulheres não hysterectomizadas.

#### Propriedades farmacocinéticas

- **estradiol**

**Absorção:** a absorção do estradiol é dependente do tamanho da partícula, o estradiol micronizado é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal.

A tabela a seguir fornece a média dos parâmetros farmacocinéticos do estradiol (E2), estrona (E1), sulfato de estrona (E1S) para cada dose de estradiol micronizado no steady state. As informações estão apresentadas como média (DP).

Estradiol 1mg				
	E2	E1		E1S
<b>C<sub>máx</sub> (pg/mL)</b>	71 (36)	310 (99)	<b>C<sub>máx</sub> (ng/mL)</b>	9,3 (3,9)
<b>C<sub>min</sub> (pg/mL)</b>	18,6 (9,4)	114 (50)	<b>C<sub>min</sub> (pg/mL)</b>	2099 (1340)
<b>C<sub>av</sub> (pg/mL)</b>	30,1 (11)	194 (72)	<b>C<sub>av</sub> (pg/mL)</b>	4695 (2350)
<b>AUCt 0-24 (pg*h/mL)</b>	725 (270)	4767	<b>AUCt 0-24 (ng*h/mL)</b>	112,7



		(1857)		(55,1)
--	--	--------	--	--------

**Distribuição:** os estrogênios podem ser encontrados tanto ligados quanto não ligados. Cerca de 98-99% da dose de estradiol se liga a proteínas plasmáticas, das quais cerca de 30-52% se ligam na albumina e cerca de 46-69% se ligam à globulina de hormônio sexual (SHBG).

**Metabolismo:** após a administração oral, o estradiol é extensivamente metabolizado. Os principais metabólitos conjugados e não conjugados são estrona e sulfato de estrona. Esses metabólitos podem contribuir para a atividade estrogênica diretamente, ou após a conversão em estradiol. O sulfato de estrona pode passar pela circulação entero-hepática.

**Eliminação:** Na urina os principais componentes são os glicuronídeos da estrona e estradiol. A meia-vida de eliminação está entre 10-16h. Os estrogênios são excretados no leite materno.

**Dependência de dose e tempo:** após administração oral diária de FEMOSTON® 1/10 (estradiol/estradiol + didrogesterona), as concentrações de estradiol atingiram o estado de equilíbrio em 05 dias.

Geralmente, as concentrações no estado de equilíbrio parecem ser alcançados entre 8 a 11 dias de administração.

• **didrogesterona:**

**Absorção:** após administração oral, a didrogesterona é rapidamente absorvida com  $T_{\text{máx}}$  entre 0,5 e 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta da didrogesterona (oral em dose de 20 mg x 7,8 mg de infusão intravenosa) é de 28%.

A tabela a seguir fornece os parâmetros farmacocinéticos médios da didrogesterona (D) e da diidrodidrogesterona (DHD) após alcançar o *steady state*. As informações estão apresentadas como média (DP).

Didrogesterona 10mg		
Parâmetros	D	DHD
$C_{\text{máx}}$ (ng/mL)	2,54 (1,80)	62,50 (33,10)
$C_{\text{min}}$ (ng/mL)	0,13 (0,07)	3,70 (1,67)
$C_{\text{av}}$ (ng/mL)	0,42 (0,25)	13,04 (4,77)
AUCinf (ng*h/mL)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)

**Distribuição:** após administração intravenosa de didrogesterona o volume de distribuição no estado de equilíbrio é de aproximadamente 1400L. Didrogesterona e DHD estão mais que 90% ligadas às proteínas plasmáticas.

**Metabolismo:** Após a administração oral, a didrogesterona é rapidamente metabolizada à DHD. Os níveis de pico do principal metabólito ativo 20-alfa-diidrodidrogesterona (DHD) estão cerca de 1,5 h após a administração. Os níveis plasmáticos de DHD são substancialmente maiores quando comparados com a droga precursora. As razões de AUC (área sob a curva) e  $C_{\text{máx}}$  de DHD para didrogesterona estão na ordem de 40 e 25, respectivamente. A média da meias-vida terminal da didrogesterona e DHD variam entre 5 a 7 horas e de 14 a 17 horas, respectivamente. Uma característica comum de todos os metabólitos identificados é a conservação da configuração 4,6 dieno-3-ona da droga precursora e a ausência da 17-alfa-hidroxilação. Isto explica a ausência de efeitos estrogênicos e androgênicos da didrogesterona.

**Eliminação:** após a administração oral de didrogesterona marcada, em média 63% da dose é excretada pela urina. A depuração plasmática total é de 6,4 L/min, sendo a excreção completa em 72 horas. A DHD está presente na urina principalmente como um ácido glicurônico conjugado.

**Dependência de dose e tempo:** doses farmacocinéticas simples ou múltiplas são lineares em uma dose oral entre 2,5 e 10mg. A comparação da cinética da dose simples e de múltiplas doses mostrou que a



farmacocinética da didrogesterona e da DHD não são alteradas como um resultado de doses repetidas. O estado de equilíbrio foi alcançado após 3 dias de tratamento.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes;
- Câncer de mama suspeito ou pregresso conhecido;
- Tumores malignos estrógeno-dependentes suspeitos ou conhecidos (ex: câncer de endométrio);
- Neoplasias dependentes de progestagênios suspeitas ou diagnosticadas (ex: meningioma);
- Sangramento genital não diagnosticado;
- Hiperplasia endometrial não tratada;
- Tromboembolismo venoso prévio ou atual (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- Alterações trombofílicas conhecidas (ex: deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina, ver “5. Advertências e Precauções”);
- Doença tromboembólica arterial ativa ou recente (ex: angina, infarto do miocárdio);
- Doença hepática aguda, ou história de doença hepática, desde que os testes de função hepática tenham falhado em retornar ao normal;
- Porfiria.

**Este medicamento é contraindicado para uso por homens.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) deve ser iniciada somente para sintomas que afetem negativamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser feita, pelo menos anualmente, e a TRH somente deve ser continuada enquanto os benefícios superarem o risco.

As evidências quanto ao risco associado à TRH no tratamento de menopausa prematura são limitadas. Devido ao baixo risco absoluto em mulheres jovens, o equilíbrio entre benefícios e riscos para estas mulheres pode ser mais favorável do que para mulheres em idades mais avançadas.

##### Exame médico/ acompanhamento

Antes de iniciar ou reinstituir a TRH, deve-se realizar uma história clínica pessoal e familiar completa. O exame físico (incluindo pélvico e das mamas) deve ser orientado pela história e pelas contraindicações e precauções de uso. Durante o tratamento, exames periódicos são recomendados com uma frequência e natureza adaptadas para a mulher individualmente. As mulheres devem ser orientadas sobre quais alterações nas mamas devem ser relatadas para o seu médico (ver “Câncer de mama”). Investigações, incluindo exames de imagem apropriados, por exemplo, mamografia, devem ser realizadas de acordo com as práticas clínicas recomendadas atualmente, modificadas de acordo com as necessidades clínicas de cada paciente.

##### Condições que precisam de supervisão

Se qualquer uma das condições seguintes estiverem presentes, tenha ocorrido previamente, e/ou tenha sido agravado durante a gravidez ou tratamento hormonal prévio, a paciente deve ser acompanhada atentamente. Deve ser levado em consideração que estas condições podem ocorrer novamente ou se agravar durante o tratamento com FEMOSTON® 1/10 (estradiol/ estradiol + didrogesterona) em particular:

- Leiomioma uterino ou endometriose;
- Fatores de risco de desordens tromboembólicas (veja abaixo);
- Fatores de risco para tumores dependentes de estrógenos, por exemplo, hereditariedade em primeiro grau para câncer de mama;
- Hipertensão;
- Desordens hepáticas, por exemplo: adenoma hepático;
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular;
- Colelitíase;
- Enxaqueca ou cefaleia (grave);



- Lupus eritematoso sistêmico;
- História de hiperplasia endometrial (veja abaixo);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerose.

### **Razões para interromper a terapia imediatamente**

A terapia deve ser descontinuada caso uma contraindicação seja descoberta (ver “4.

**CONTRAINDICAÇÕES”) e nas seguintes situações:**

- Icterícia ou deterioração da função hepática;
- Aumento significativo na pressão arterial;
- Novo início de dor de cabeça tipo enxaqueca;
- Gravidez.

### **Hiperplasia endometrial e carcinoma**

- Em mulheres com o útero intacto, o risco de hiperplasia endometrial e carcinoma é aumentado quando estrogênios são administrados isoladamente por períodos prolongados. O aumento relatado de risco de câncer endometrial entre pacientes usuárias de estrogênio varia de 2 a 12 vezes quando comparado com os pacientes não usuárias, dependendo da duração do tratamento e da dose de estrogênio (ver “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Após o término do tratamento, o risco pode permanecer elevado por pelo menos 10 anos.
- A adição de um progestagênio de forma periódica, por pelo menos 12 dias a cada 28 dias ou terapia combinada e contínua de estrogênio e progestagênio, em mulheres não-histerectomizadas, previne o risco excessivo associado à TRH apenas com estrogênios.
- Sangramento intermenstrual e sangramentos de escape podem ocorrer durante os primeiros meses de tratamento. Se sangramento intermenstrual ou sangramentos de escape ocorrerem após um período do início da terapia, ou continuar após o tratamento ter sido descontinuado, a razão deve ser investigada. Isto pode incluir biópsia endometrial para excluir malignidade endometrial.

### **Câncer de mama**

Evidências gerais sugerem um aumento no risco de câncer de mama em mulheres utilizando terapia combinada de estrogênio e progestagênio como também, possibilidade em mulheres utilizando TRH com estrogênio isolado, que é dependente da duração do tratamento com TRH.

- **Terapia combinada de estrogênio e progestagênio:** um estudo randomizado, controlado por placebo, o estudo Women's Health Initiative (WHI), e estudos epidemiológicos são consistentes no aparecimento de aumento do risco de câncer de mama em mulheres usando estrogênios e progestagênios combinados na TRH, que se torna aparente após cerca de 3 anos (ver “9. REAÇÕES ADVERSAS”).
- **Terapia com estrogênios isolados:** O estudo WHI não encontrou aumento do risco de câncer de mama em mulheres histerectomizadas utilizando estrogênios isolados como TRH. Em estudos observacionais tem sido na maioria das vezes reportado um pequeno aumento no risco de câncer de mama diagnosticado que é substancialmente menor do que o encontrado em pacientes que utilizam a terapia combinada de estrogênio e progestagênio (ver “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

O aumento de risco torna-se aparente após alguns anos de uso, mas retorna aos níveis basais dentro de alguns anos (no máximo 5) após a interrupção do tratamento. A TRH, especialmente tratamento combinado de estrogênios e progestagênios, aumenta a densidade das imagens na mamografia, o que pode afetar negativamente a detecção radiológica do câncer de mama.

### **Câncer de ovário**

O câncer ovariano é mais raro que o câncer de mama. O tratamento de longo-prazo (pelo menos 5-10 anos) de TRH com estrogênios tem sido associado a um leve aumento no risco de câncer de ovário. Em



alguns estudos, incluindo o estudo WHI sugerem que o uso a longo-prazo de TRH combinada pode conferir um risco similar ou levemente menor (ver “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”).

#### **Tromboembolismo venoso (TEV)**

- A TRH está associada a um risco de 1,3 a 3 vezes mais alto de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), por exemplo, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência é maior no primeiro ano de TRH do que nos anos posteriores (ver “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”).

- Pacientes com estados trombofílicos conhecidos têm um risco maior de TEV e a TRH pode aumentar esse risco ainda mais. A TRH é portanto, contraindicada para estes pacientes (ver “**4. CONTRAINDICAÇÕES**”).

- Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem: uso de estrogênios, idade avançada, imobilização prolongada, grandes cirurgias, obesidade (Índice de Massa Corporal  $>30 \text{ kg/m}^2$ ), gravidez/período pós-parto, lupus eritematoso sistêmico (LES) e câncer. Não há um consenso sobre o possível papel das veias varicosas no TEV.

- Como com todos os pacientes em pós-operatórios, medidas profiláticas precisam ser consideradas para prevenir o TEV pós-cirúrgico. Em casos de necessidade de imobilização prolongada após cirurgia eletiva, recomenda-se a suspensão temporária da TRH de 4 a 6 semanas antes da cirurgia. O tratamento não deve ser reiniciado até que a paciente tenha recuperado totalmente a sua mobilidade.

- Em mulheres sem histórico pessoal de TEV, mas com parentes de primeiro grau com histórico de trombose na idade jovem, a triagem pode ser recomendada após esclarecimento cuidadoso sobre suas limitações (apenas uma porção dos defeitos trombofílicos são identificados pela triagem).

- Se um defeito trombofílico é identificado em um membro da família e/ou o defeito é grave (por exemplo: antitrombina III, deficiência de proteína S ou proteína C ou uma combinação de defeitos) a TRH é contraindicada.

- Mulheres que já estejam em tratamento crônico com anticoagulantes requerem uma avaliação cuidadosa dos riscos-benefícios no uso de TRH.

- Se desenvolver TEV depois de iniciada a terapia, o medicamento deve ser descontinuado. As pacientes devem ser avisadas a contatar seu médico imediatamente caso sintam sintomas potencialmente tromboembólico (por exemplo: inchaço doloroso de uma perna, dor torácica súbita, dispneia).

#### **Doença arterial coronariana (DAC)**

Não há evidência em estudos clínicos controlados randomizados de proteção contra infarto do miocárdio em mulheres com ou sem DAC existente que receberam TRH combinada de estrogênio e progestagênio ou terapia com estrogênio isolados.

- **Terapia combinada de estrogênio e progestagênio:** o risco relativo de DAC durante o uso da TRH combinada é levemente aumentado. Como o limiar de risco absoluto de DAC é fortemente dependente da idade, o número de casos extras de DAC devido a terapia combinada de estrogênio e progestagênio é bem pequeno em mulheres saudáveis próximas da menopausa, mas aumentará com a idade mais avançada.

- **Terapia com estrogênios isolados:** dados controlados e randomizados não aumentaram o risco de DAC em mulheres histerectomizadas utilizando terapia com estrogênios isolados.

#### **Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico**

TRH combinada de estrogênio e progestagênio e terapia com estrogênios isolados estão associadas com um aumento de 1,5 vezes no risco de ataque isquêmico. O risco relativo não se alterou com a idade ou tempo desde a menopausa. Entretanto, como o risco limiar de ataque é fortemente dependente da idade, o risco de ataque em mulheres que utilizam a TRH geralmente aumentará com a idade (ver “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”).

#### **Outras condições:**

- Estrogênios podem causar retenção de fluidos, portanto, pacientes com disfunção renal ou cardíaca, devem ser observadas cuidadosamente

- Mulheres com hipertrigliceridemia preexistente devem ser acompanhadas de perto durante a reposição de estrogênio ou TRH, visto que, casos raros de grande aumento de triglicérides plasmáticos acompanhados de pancreatite foram relatados com terapia estrogênica em mulheres com esta condição.





- Estrogênios aumentam a globulina de ligação da tiroxina (TBG), levando a um aumento na circulação de hormônio tireoidiano total, dosado por iodo ligado a proteína (PBI), níveis de T4 (método por coluna ou por radioimunoensaio) ou níveis de T3 (por radioimunoensaio). A recaptção de T3 residual é diminuída, refletindo o elevado nível de TBG. As concentrações de T3 e T4 livres permanecem inalteradas. Outras proteínas de ligação podem estar elevadas no soro, por exemplo, globulina de ligação de corticoide (CBG), globulina de ligação de hormônio sexual (SHBG) levando a um aumento da circulação de corticosteroides e esteroides sexuais, respectivamente. As concentrações de hormônio ativo livre ou biológico permanecem inalteradas. Outras proteínas plasmáticas podem estar aumentadas (substrato de renina/angiotensina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).
  - O uso de TRH não melhora a função cognitiva. Há alguma evidência de risco aumentado de provável demência em mulheres que iniciaram o uso contínuo de TRH combinada ou terapia com estrogênios isolados após os 65 anos.
  - Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, como a deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem usar este medicamento.
- FEMOSTON® 1/10 (estradiol / estradiol + didrogesterona) NÃO é contraceptivo.

#### **Fertilidade, gravidez e lactação**

##### **Categoria de risco na gravidez: C**

##### **FEMOSTON® 1/10 (estradiol/estradiol + didrogesterona) não é indicado durante a gravidez.**

Se a gravidez ocorrer durante o tratamento com FEMOSTON® 1/10, o tratamento deverá ser descontinuado imediatamente.

Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos até a data relevantes para a exposição fetal inadvertida à combinação de estrogênios e progestagênios não indicaram nenhum efeito teratogênico ou fetotóxico.

Não existem dados suficientes sobre o uso de estradiol/didrogesterona em mulheres grávidas.

FEMOSTON® 1/10 não é indicado durante a lactação.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

##### **Efeitos na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

FEMOSTON® 1/10 não apresenta influência significativa na habilidade de conduzir e operar máquinas.

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

##### **Casos em que a eficácia dos estrogênios e progestagênios pode ser prejudicada:**

- O metabolismo dos estrogênios pode ser aumentado pelo uso concomitante de substâncias que sabidamente induzem o aumento de enzimas metabolizadoras de medicamentos, especialmente enzimas P450, 2B6, 3A4, 3A5 e 3A7, tais como anticonvulsivantes (por exemplo: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) e anti-infecciosos (por exemplo: rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).
- Ritonavir e nelfinavir, embora reconhecidos como fortes inibidores do CYP450, 3A4, 3A5, 3A7, apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteróides.
- Preparados contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogênios e progestagênios via CYP450, 3A4.
- Clinicamente, o aumento do metabolismo de estrogênios e progestagênios podem levar a redução do efeito e mudanças no padrão de sangramento uterino.

##### **Os estrogênios podem interferir com o metabolismo de outros fármacos:**

Estrogênios, por si podem inibir as enzimas metabolizadoras de medicamentos CYP450 através da inibição competitiva. Isto é considerado particularmente para substratos com um índice terapêutico estreito, como:

- tacrolimus e ciclosporina A (CYP450 3A4, 3A3)
- fentanil (CYP450 3A4)
- teofilina (CYP450 1A2).

Clinicamente isto pode levar a um aumento do nível plasmático das substâncias em questão até concentrações tóxicas. Portanto, o acompanhamento cuidadoso do medicamento por um longo período de





tempo pode ser indicado, assim como uma diminuição da dose de tacrolimus, fentanil, ciclosporina A e teofilina podem ser necessários.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

FEMOSTON<sup>®</sup> 1/10 (estradiol/ estradiol + didrogesterona) deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

Se armazenado nas condições recomendadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 36 meses, a partir da data de fabricação impressa 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.**

FEMOSTON<sup>®</sup> 1/10 (estradiol / estradiol + didrogesterona) é apresentado em blíster com 14 comprimidos brancos e 14 comprimidos cinzas.

Cada comprimido branco contém 1 mg de 17-beta-estradiol (sob a forma hemi-hidratada) e cada comprimido cinza contém 1 mg 17-beta-estradiol (sob a forma hemi-hidratada) + didrogesterona 10 mg que estão sob a forma de comprimidos revestidos, redondos e biconvexos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

FEMOSTON<sup>®</sup> 1/10 (estradiol/ estradiol + didrogesterona) deve ser administrado por via oral.

O estrogênio é administrado continuamente. A progesterona é adicionada nos últimos 14 dias de cada ciclo de 28 dias, de forma sequencial.

O tratamento começa com 1 comprimido branco diariamente nos primeiros 14 dias seguido por 1 comprimido cinza diariamente durante os próximos 14 dias, conforme indicado na embalagem-calendário de 28 dias.

FEMOSTON<sup>®</sup> 1/10 deve ser tomado continuamente sem pausa entre as cartelas.

Para se iniciar ou continuar o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, deve-se usar a menor dose efetiva pela menor duração. Geralmente, o tratamento combinado sequencial deve ser iniciado com FEMOSTON<sup>®</sup> 1/10.

Dependendo da resposta clínica, a dose pode ser ajustada.

Pacientes mudando de outra medicação sequencial contínua ou cíclica para reposição hormonal devem completar os 28 dias de ciclo de tratamento e então mudar para FEMOSTON<sup>®</sup> 1/10. Pacientes mudando de um medicamento contínuo combinado podem iniciar a terapia a qualquer momento.

### Conduta em casos de dosagem omitida

Se a dose é esquecida, deve-se tomar outra assim que possível. Se o intervalo for maior que as 12 horas do horário habitual, o tratamento deve ser continuado com o comprimido seguinte sem a administração do comprimido esquecido. O risco de aparecimento ou aumento de sangramento pode ser aumentado.

FEMOSTON<sup>®</sup> 1/10 pode ser administrado independente da ingestão de alimentos.

### População idosa

A experiência no tratamento de mulheres acima de 65 anos é limitada.

### População pediátrica

Não há indicação relevante para a utilização de FEMOSTON<sup>®</sup> 1/10 na população pediátrica.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comumente reportadas pelas pacientes tratadas com estradiol/didrogesterona em estudos clínicos foram dor de cabeça, dor abdominal, dor/sensibilidade nas mamas e dor nas costas. Os seguintes efeitos adversos foram observados com a frequência indicada abaixo durante estudos clínicos (n=4929):

### Reações muito comuns (> 1/10)

Desordens do Sistema Nervoso: dor de cabeça

Desordens gastrointestinais: dor abdominal



Desordens do tecido conjuntivo e musculoesquelético: dor nas costas;

Desordens do Sistema Reprodutivo e mama: dor/sensibilidade aumentada nas mamas

**Reações comuns ( $\geq 1/100$  e  $<1/10$ )**

Infecções e infestações: candidíase vaginal;

Desordens psiquiátricas: depressão e nervosismo;

Desordens do Sistema Nervoso: enxaqueca e tontura;

Desordens gastrointestinais: náusea vômito e flatulência;

Desordens da pele e tecido subcutâneo: reações alérgicas na pele (por exemplo: *rash*, urticária, prurido);

Desordens do Sistema Reprodutivo e mama: desordens menstruais (incluindo metrorragia, menorragia, oligo/amenorreia, menstruação irregular, dismenorreia, sangramentos de escape, dor pélvica e secreção cervical;

Desordens gerais e alterações no local de administração: condições de astenia (astenia, fadiga, indisposição) e edema periférico;

Investigações: aumento de peso.

**Reações incomuns ( $\geq 1/1.000$  e  $<1/100$ )**

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas: aumento no tamanho do leiomiomas;

Desordens do Sistema Imunológico: hipersensibilidade;

Desordens psiquiátricas: influência na libido;

Desordens vasculares: tromboembolismo venoso (ver abaixo mais informações);

Desordens hepatobiliares: função hepática anormal, ocasionalmente com icterícia, astenia ou mal-estar e dor abdominal, e desordens da vesícula biliar;

Desordens do sistema Reprodutivo e mamas: aumento das mamas e síndrome pré-menstrual;;

Investigações: diminuição de peso.

**Reações raras ( $\geq 1/10.000$  e  $<1/1.000$ )**

Desordens cardíacas: infarto do miocárdio;

Desordens da pele e tecido subcutâneo: angiodema, púrpura vascular.

**Risco de câncer de mama**

- Um aumento de 2 vezes no risco de apresentar câncer de mama diagnosticado é reportado em mulheres que utilizaram terapia combinada de estrogênio e progestagênio por mais de 5 anos.
- Qualquer aumento no risco de pacientes que utilizam a terapia de estrogênios isolados é substancialmente menor do que observado em pacientes que utilizam a terapia combinada de estrogênios e progestagênios.
- O aumento de risco é dependente da duração do tratamento (ver “**5. Advertências e Precauções**”).
- Resultados do principal estudo clínico randomizado e controlado por placebo (Estudo WHI) e o principal estudo epidemiológico (MWS) são apresentados a seguir:

**Estudo MWS (Million Women Study) – Risco adicional estimado de câncer de mama após 5 anos de tratamento:**

Faixa etária (anos)	Casos adicionais por 1000 pacientes que nunca usaram TRH por mais de 5 anos <sup>1</sup>	Razão do risco 95% IC <sup>#</sup>	Casos adicionais por 1000 pacientes que utilizaram TRH por mais de 5 anos (IC 95%)
		<b>TRH de estrogênios isolados</b>	
50 – 65	9 - 12	1,2	1-2 (0-3)
		<b>TRH combinada de estrogênios e progestagênios</b>	
50 – 65	9 – 12	1,7	6 (5-7)
<sup>1</sup> taxas retiradas da base de incidência em países desenvolvidos.			



# Razão do risco geral: a razão do risco não é constante mas aumentará se a duração do tratamento aumentar.

Nota: o número de casos de câncer de mama pode variar de um país para outro.

#### Estudo WHI (Womes's Health Initiative) – Risco adicional de câncer de mama após 5 anos de tratamento

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres com placebo por mais de 5 anos	Razão do risco & IC 95%	Casos adicionais por 1000 pacientes que utilizaram TRH por mais de 5 anos (IC 95% )
		<b>ECC<sup>3</sup> - estrogênios isolados</b>	
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	- 4 (- 6 – 0) <sup>2</sup>
		<b>ECC<sup>3</sup> + AMP<sup>4</sup> estrogênios e progestagênios<sup>#</sup></b>	
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+ 4 (0 – 9)

<sup>2</sup> Estudo WHI (Womes's Health Initiative) em mulheres sem útero, que não mostraram um aumento no risco de câncer de mama.

<sup>3</sup> EEC: estrogênio equino conjugado

<sup>4</sup> AMP: acetato de medroxiprogesterona

<sup>#</sup> Quando a análise se limita a mulheres que não tinham utilizado TRH antes do estudo, não houve aumento de risco aparente durante os 5 primeiros anos de tratamento: após 5 anos o risco foi maior do que nas não usuárias.

#### Risco de câncer endometrial (Mulheres pós-menopausa com útero intacto)

O risco de câncer endometrial é cerca de 5 em cada 1000 mulheres com útero intacto e que não utilizaram a TRH.

Em mulheres com o útero intacto, o uso de TRH com estrogênios isolados não é recomendado porque este aumenta o risco de câncer endometrial (ver “**5. Advertências e Precauções**”). Dependendo da duração do tratamento e da dose utilizada de estrogênios isolados, o aumento de risco de câncer endometrial em estudos epidemiológicos, variou entre 5 e 55 casos diagnosticados a cada 1000 mulheres na faixa etária de 50 e 65 anos.

Adicionar um progestagênio à terapia com estrogênio isolado por no mínimo 12 dias por ciclo pode prevenir este risco aumentado. No estudo MWI o uso de TRH combinada (sequencial ou contínua) por 5 anos não aumentou o risco de câncer endometrial [RR de 1,0 (0,8 – 1,2)].

#### Câncer do ovário

O uso a longo prazo da TRH combinada ou com estrogênios isolados foi associado a um ligeiro aumento no risco de câncer do ovário. No estudo MWI 5 anos de TRH resultou em 1 caso extra a cada 2500 pacientes.

#### Risco de Tromboembolismo venoso

TRH está associada com um aumento de 1,3 a 3 vezes no risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso, ou seja, trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. A ocorrência desses eventos é mais frequente entre no primeiro ano de uso da TRH (ver “**5. Advertência e Precauções**”). Os resultados dos estudos WHI são apresentados a seguir:

#### Estudo WHI (Womes's Health Initiative) – Risco adicional de TEV após 5 anos de tratamento:

Faixa	Incidência por 1000	Razão do risco &	Casos adicionais por 1000
-------	---------------------	------------------	---------------------------



etária (anos)	mulheres com placebo por mais de 5 anos	IC 95%	pacientes que utilizaram TRH
<b>Terapia oral com estrogênios isolados<sup>1</sup></b>			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (- 3 – 10)
<b>TRH oral combinada estrogênio - progestagênio</b>			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

<sup>1</sup> Estudo em mulheres sem útero.

#### Risco de Doença Arterial Coronariana

O risco de doença arterial coronariana é levemente aumentado em pacientes com 60 anos ou mais utilizando TRH combinada (ver “5. Advertência e Precauções”).

#### Risco de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

O uso da terapia combinada ou com estrogênios isolados está associado a um aumento de 1,5 vezes no risco de ataque isquêmico. O risco de ataque hemorrágico não é aumentado durante o uso da TRH. O risco relativo não é dependente da idade ou da duração do tratamento, mas como o risco limiar é fortemente dependente da idade, o risco geral de ataque em mulheres que utilizam TRH aumentará com a idade (ver “5. Advertência e Precauções”).

#### Estudo WHI (Womes’s Health Initiative) combinado – Risco adicional de AVC isquêmico após 5 anos de tratamento:

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres com placebo por mais de 5 anos	Razão do risco & IC 95%	Casos adicionais por 1000 pacientes que utilizaram TRH
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

#### Outras reações adversas foram relatadas em associação ao tratamento com estrogênio / progestagênio (incluindo estradiol/didrogesterona):

- Neoplasias benignas, malignas e não especificadas: neoplasias dependentes de estrogênios tanto benignas quanto malignas, por exemplo, câncer endometrial e câncer ovariano. Aumento no tamanho de neoplasias dependentes de progestagênios, por exemplo: meningioma;
- Desordens do sangue e sistema linfático: anemia hemolítica;
- Desordens do Sistema Imunológico: lupus eritematoso sistêmico;
- Desordens do metabolismo e nutrição: hipertrigliceridemia;
- Desordens do Sistema Nervoso: provável demência, coreia e exacerbação da epilepsia;
- Desordens oculares: intolerância a lentes de contato e modificações na curvatura da córnea;
- Desordens da pele e tecido subcutâneo: eritema multiforme, eritema nodoso, cloasma ou melasma (que podem persistir quando o medicamento é descontinuado);
- Desordens vasculares: tromboembolismo arterial;
- Desordens gastrointestinais: pancreatite (em mulheres com hipertrigliceridemia pré-existente);
- Desordens do tecido conjuntivo e musculoesquelético: câibras nas pernas;
- Desordens renais e urinárias: incontinência urinária;
- Desordens do sistema Reprodutivo e mamas: alterações fibrocísticas das mamas e erosão cervical uterina;
- Desordens genéticas ou congênitas: agravamento da porfiria;
- Investigações: aumento do hormônio tireoidiano total.



**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Tanto estradiol quanto a didrogesterona são substâncias com baixa toxicidade. Sintomas como náusea, vômito, sensibilidade nas mamas, tontura, dor abdominal, sonolência/fadiga e sangramento genital podem ocorrer em casos de superdosagem. É improvável que haja necessidade de tratar sintomas específicos. Estas informações também são aplicáveis para superdosagem em crianças.

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

#### **III) DIZERES LEGAIS:**

**Registro M.S.:** 1.0553.0349

**Farmacêutico responsável:** Ana Paula Antunes Azevedo  
CRF-RJ nº 6572

**Fabricado por:** Abbott Biologicals B.V.  
Olst – Holanda

**Importado por:** Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.  
Rio de Janeiro - RJ  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

**Registrado por:** Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.  
Rua Michigan, 735  
São Paulo – SP  
CNPJ: 56.998.701/0001-16

#### **ABBOTT CENTER**

Central de Relacionamento com o Cliente  
0800 703 1050  
[www.abbottbrasil.com.br](http://www.abbottbrasil.com.br)

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Histórico de alterações do texto de bula**

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/ petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0270663/13-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2013	10/04/2013	1ª submissão
0710035/13-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2013	26/08/2013	Sem alteração
---	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2013	18/09/2013	1. INDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES