

Wyeth

TOTELLE®

Drageas

1 mg + 0,125 mg

TEXTO DE BULA DE TOTELLE®

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Totelle®
estradiol, trimegestona

APRESENTAÇÃO

Cartucho contendo 1 envelope contendo 1 blister com 28 drágeas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Princípios Ativos: 1 mg de estradiol e 0,125 mg de trimegestona.

Excipientes: lactose monoidratada, macrogol, talco, estearato de magnésio, goma laca, monooleato de glicerila, sulfato de cálcio anidro, sacarose (açúcar), celulose microcristalina, dióxido de titânio, povidona, corante azul FD&C nº 2, e cera de carnaúba.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Totelle® (estradiol, trimegestona) é indicado para:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram realizados oito estudos que demonstram a eficácia, a tolerabilidade e a segurança do regime combinado contínuo de **Totelle®** para o alívio dos sintomas vasomotores da menopausa em mulheres menopausadas. O estudo mais importante foi realizado em 115 centros de estudo em 12 países da Europa e em Israel. Um total de 1.324 mulheres saudáveis na pós-menopausa (entre 40 e 65 anos) não-histerectomizadas foram admitidas no estudo. Neste estudo, foi feita uma comparação da eficácia e da segurança de **Totelle®** versus dois comparadores, 17-beta-estradiol 1 mg/acetato de noretisterona (NETA) 0,5 mg e 17-beta-estradiol 2 mg/NETA 1 mg, respectivamente. Este estudo também incluiu um subestudo de metabolismo que avaliou os efeitos dos parâmetros de equilíbrio hemostático e o metabolismo de lipídios e carboidratos.

Os resultados de eficácia demonstraram que o **Totelle®** foi equivalente a 17-beta-estradiol 1 mg/NETA 0,5 mg e 17-beta-estradiol 2 mg/NETA 1 mg na redução do número médio diário de ondas de calor (critério primário). Induziu redução rápida dos sintomas vasomotores (número diário e intensidade de ondas de calor e número diário de suores noturnos diminuíram significativamente em relação ao primeiro ciclo) na maioria das mulheres.

A proporção de pacientes amenorréicas por ciclo aumentou de maneira constante com a duração do tratamento, atingindo 84% no Ciclo 13 e 91% no Ciclo 25 no grupo **Totelle®**. A partir do Ciclo 3, a porcentagem de pacientes amenorréicas foi maior no grupo **Totelle®** do que nos grupos 17-beta-estradiol 1 mg/NETA 0,5 mg ou 17-beta-estradiol 2 mg/NETA 1 mg. No global, as avaliações de perfil de sangramento demonstraram melhor perfil de sangramento (menor número de mulheres que apresentaram sangramento, menor número de dias de sangramento para as mulheres que apresentaram sangramento e menor pontuação de gravidade) para o tratamento com **Totelle®** do que para o esquema com 17-beta-estradiol 1 mg/NETA 0,5 mg ou 17-beta-estradiol 2 mg/NETA 1 mg.

Totelle® melhorou rapidamente (a partir da primeira avaliação) o índice de *Kupperman*, distúrbios psicofuncionais e a maioria dos parâmetros das subescalas de qualidade de vida. Essa melhora foi semelhante à induzida por 17-beta-estradiol 1 mg/NETA 0,5 mg; no global, foi semelhante à induzida por 17-beta-estradiol 2 mg/NETA 1 mg.

Totelle® apresentou um efeito protetor excelente sobre o endométrio. Não se observaram hiperplasia ou carcinoma nesse grupo de tratamento após 2 anos. Além disso, o efeito positivo sobre as células endometriais superficiais, avaliado pelo índice de maturação vaginal (IMV), foi estatisticamente significativo em cada ponto do tempo.

O tratamento com **Totelle®** foi bem tolerado e, em geral, tão seguro quanto com 17-beta-estradiol 1 mg/NETA 0,5 mg ou 17-beta-estradiol 2 mg/NETA 1 mg.

As alterações no perfil lipídico demonstram predominância do efeito estrogênico positivo do tratamento com **Totelle®**.

Concluindo, comprovou-se que o esquema combinado contínuo de **Totelle®** é muito eficaz no tratamento dos sintomas do climatério, apresenta um excelente efeito protetor sobre o endométrio, é bem tolerado e, em geral, seguro. Quando comparado com outros produtos para terapia de reposição hormonal (TRH) comercializados, também apresenta vantagens em termos de perfil de sangramento, melhora da qualidade de vida, perfil lipídico e equilíbrio hemostático.

Efeitos nos Sintomas Vasomotores

No primeiro ano do estudo *Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen* (HOPE), um total de 2.805 mulheres na pós-menopausa (idade média de $53,3 \pm 4,9$ anos) foram randomizadas em um dos oito grupos do tratamento, recebendo placebo ou estrogênios conjugados (ECs), com ou sem acetato de medroxiprogesterona (MPA). Avaliou-se a eficácia sobre os sintomas vasomotores durante as primeiras 12 semanas de tratamento em um subconjunto de mulheres sintomáticas ($n = 241$) que apresentaram pelo menos sete episódios de fogachos moderados a graves diariamente, ou pelo menos 50 episódios de fogachos moderados a graves durante a semana anterior à randomização. Demonstrou-se que o alívio da frequência e da gravidade dos sintomas vasomotores moderados a graves foi estatisticamente superior com ECs/MPA (0,625 mg/2,5 mg, 0,45 mg/1,5 mg, 0,3 mg/1,5 mg) em comparação ao placebo nas semanas 4 e 12. A Tabela 1 mostra o número médio ajustado de fogachos nos grupos de tratamento com ECs/MPA (0,625 mg/2,5 mg, 0,45 mg/1,5 mg, 0,3 mg/1,5 mg) e placebo durante o período inicial de 12 semanas.

TABELA 1: TABULAÇÃO RESUMIDA DO NÚMERO DE FOGACHOS POR DIA – VALORES MÉDIOS E COMPARAÇÕES ENTRE OS GRUPOS DE TRATAMENTO ATIVO E O GRUPO PLACEBO – PACIENTES COM PELO MENOS 7 FOGACHOS MODERADOS OU SEVEROS POR DIA OU PELO MENOS 50 POR SEMANA NA FASE BASAL, LOCF (ÚLTIMA AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO)				
Tratamento ^a (Nº. de Pacientes)	Nº. de Fogachos/Dia			
Tempo (semana)	Média da Fase Basal \pm DP	Média Observada \pm DP	Alteração média \pm DP	Valores p vs. Placebo ^b
0,625 mg/2,5 mg (n = 34)				
4	$11,98 \pm 3,54$	$3,19 \pm 3,74$	$-8,78 \pm 4,72$	$< 0,001$
12	$11,98 \pm 3,54$	$1,16 \pm 2,22$	$-10,82 \pm 4,61$	$< 0,001$
0,45 mg/1,5 mg (n = 29)				
4	$12,61 \pm 4,29$	$3,64 \pm 3,61$	$-8,98 \pm 4,74$	$< 0,001$
12	$12,61 \pm 4,29$	$1,69 \pm 3,36$	$-10,92 \pm 4,63$	$< 0,001$
0,3 mg/1,5 mg (n = 33)				
4	$11,30 \pm 3,13$	$3,70 \pm 3,29$	$-7,60 \pm 4,71$	$< 0,001$
12	$11,30 \pm 3,13$	$1,31 \pm 2,82$	$-10,00 \pm 4,60$	$< 0,001$
Placebo (n = 28)				
4	$11,69 \pm 3,87$	$7,89 \pm 5,28$	$-3,80 \pm 4,71$	-
12	$11,69 \pm 3,87$	$5,71 \pm 5,22$	$-5,98 \pm 4,60$	-

^a Identificado pela dosagem (mg) de ECs/MPA ou placebo.

^b Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 0,625 mg/2,5 mg, 0,45 mg/1,5 mg e 0,3 mg/1,5 mg em qualquer tempo.

DP = desvio padrão

Efeitos na Atrofia Vulvar e Vaginal

Os resultados das taxas de maturação vaginal nos ciclos 6 e 13 mostraram que as diferenças com placebo foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$) para todos os grupos de tratamento.

Efeitos no Endométrio

Em um estudo clínico randomizado de 1 ano com 1.376 mulheres (idade média de $54 \pm 4,6$ anos) com ECs 0,625 mg/MPA 2,5 mg (n = 340), ECs 0,625 mg/MPA 5 mg (n = 338), ECs 0,625 mg + MPA 5 mg (n = 351) ou ECs 0,625 mg (Premarin® 0,625 mg) (n = 347), os resultados de biopsias avaliáveis em 12 meses (n = 279, 274, 277 e 283, respectivamente) mostraram reduzir o risco de hiperplasia endometrial nos dois grupos de tratamento de ECs/MPA (menos que 1%) e no grupo de tratamento de ECs+MPA (menos que 1%; 1% quando foi incluída hiperplasia focal) quando comparados ao grupo com ECs isolados (8%; 20% quando foi incluída hiperplasia focal) (ver Tabela 2).

TABELA 2: INCIDÊNCIA DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL APÓS 1 ANO DE TRATAMENTO				
	----- Grupos -----			
	ECs/MPA (0,625 mg/2,5 mg)	ECs/MPA (0,625 mg/5 mg)	ECs+MPA (0,625 mg + 5 mg)	Premarin® 0,625 mg
Nº. total de pacientes	340	338	351	347
Nº. de pacientes com biopsias avaliáveis	279	274	277	283
Nº. (%) de pacientes com biopsias:				
Toda hiperplasia focal e não focal	2 (<1) *	0 (0) *	3 (1) *	57 (20)
Excluindo hiperplasia focal cística	2 (<1) *	0 (0) *	1 (<1) *	25 (8)

* Significante (p < 0,001) em comparação com Premarin® (0,625 mg) isolado.

No primeiro ano do estudo *Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen* (HOPE), 2.001 mulheres (idade média de $53,3 \pm 4,9$ anos), das quais 88% eram caucasianas, foram tratadas com ECs isolados 0,625 mg (Premarin® 0,625 mg) (n = 348), ECs isolados 0,45 mg (n = 338), ECs isolados 0,3 mg (Premarin® 0,3 mg) (n = 326) ou ECs 0,625 mg/MPA 2,5 mg (n = 331), ECs 0,45 mg/MPA 1,5 mg (n = 331) ou ECs 0,3 mg/MPA 1,5 mg (n = 327). Os resultados de biopsias endometriais avaliáveis em 12 meses mostraram reduzir o risco de hiperplasia endometrial ou câncer nos grupos de tratamento com ECs/MPA em comparação aos grupos de tratamento correspondentes com ECs isolados, exceto para os grupos ECs 0,3 mg/MPA 1,5 mg e ECs isolados 0,3 mg (Premarin® 0,3 mg) no qual houve apenas um caso (ver Tabela 3).

Não foi observada hiperplasia endometrial ou câncer em pacientes tratadas com regime combinado contínuo que continuaram o segundo ano no subestudo de osteoporose e metabolismo do estudo HOPE (ver Tabela 4).

TABELA 3: INCIDÊNCIA DE HIPERPLASIA/CÂNCER ^a ENDOMETRIAL APÓS 1 ANO DE TRATAMENTO ^b						
	----- Grupos -----					
Paciente	ECs/MPA (0,625 mg/2,5 mg)	Premarin® 0,625 mg	ECs/MPA (0,45 mg/1,5 mg)	ECs isolados (0,45 mg)	ECs/MPA (0,3 mg/1,5 mg)	Premarin® 0,3 mg
Nº. total de pacientes	331	348	331	338	327	326
Nº. de pacientes com biopsias avaliáveis	278	249	272	279	271	269
Nº. (%) de pacientes com biopsias:						
Hiperplasia/câncer ^a (consenso)	0 (0) ^d	20 (8)	1 (<1) ^{a,d}	9 (3)	1 (<1) ^e	1 (<1) ^a

^a Todos os casos de hiperplasia/câncer foram hiperplasia endometrial, exceto para uma paciente no grupo Premarin® 0,3 mg diagnosticada com câncer endometrial na biopsia endometrial e uma paciente no grupo ECs/MPA (0,45 mg/1,5 mg) diagnosticada com câncer endometrial, baseado na biopsia endometrial.

^b Dois (2) patologistas primários avaliaram cada biopsia endometrial. Onde houve falta de concordância sobre a presença ou ausência de hiperplasia/câncer entre os dois, um terceiro patologista participou da decisão (consenso).

^c Para que uma biopsia endometrial fosse contada como hiperplasia ou câncer endometrial consensual, pelo menos 2 patologistas tinham que concordar com o diagnóstico.

^d Significante ($p < 0,05$) em comparação com a dose correspondente de Premarin[®] isoladamente.

^e Não significante em comparação com a dose correspondente de Premarin[®] isoladamente.

TABELA 4: INCIDÊNCIA DE HIPERPLASIA/CÂNCER ^a ENDOMETRIAL APÓS 2 ANOS DE TRATAMENTO ^b						
Paciente	----- Grupos -----					
	ECs/MPA (0,625 mg/2,5 mg)	Premarin [®] 0,625 mg	ECs/MPA (0,45 mg/1,5 mg)	ECs isolados (0,45 mg)	ECs/MPA (0,3 mg/1,5 mg)	Premarin [®] 0,3 mg
Nº. total de pacientes	75	65	75	74	79	73
Nº. de pacientes com biopsias avaliáveis	62	55	69	67	75	63
Nº. (%) de pacientes com biopsias:						
Hiperplasia/ câncer ^a (consenso ^c)	0 (0) ^d	15 (27)	0 (0) ^d	10 (15)	0 (0) ^d	2 (3)

^a Todos os casos de hiperplasia/câncer foram hiperplasia endometrial em pacientes que continuarão pelo segundo ano no subestudo de osteoporose e metabolismo do estudo HOPE.

^b Dois (2) patologistas primários avaliaram cada biopsia endometrial. Onde houve falta de concordância sobre a presença ou ausência de hiperplasia/câncer entre os dois, um terceiro patologista participou da decisão (consenso).

^c Para que uma biopsia endometrial fosse contada como hiperplasia ou câncer endometrial consensual, pelo menos 2 patologistas tinham que concordar com o diagnóstico.

^d Significante ($p < 0,05$) em comparação com a dose correspondente de Premarin[®] isoladamente.

Efeitos no Sangramento Uterino ou *Spotting*

Os efeitos de ECs/MPA no sangramento uterino ou *spotting*, conforme registrado diariamente em cartões diários, foram avaliados em dois estudos clínicos. Os resultados são mostrados nas Figuras 1 e 2.

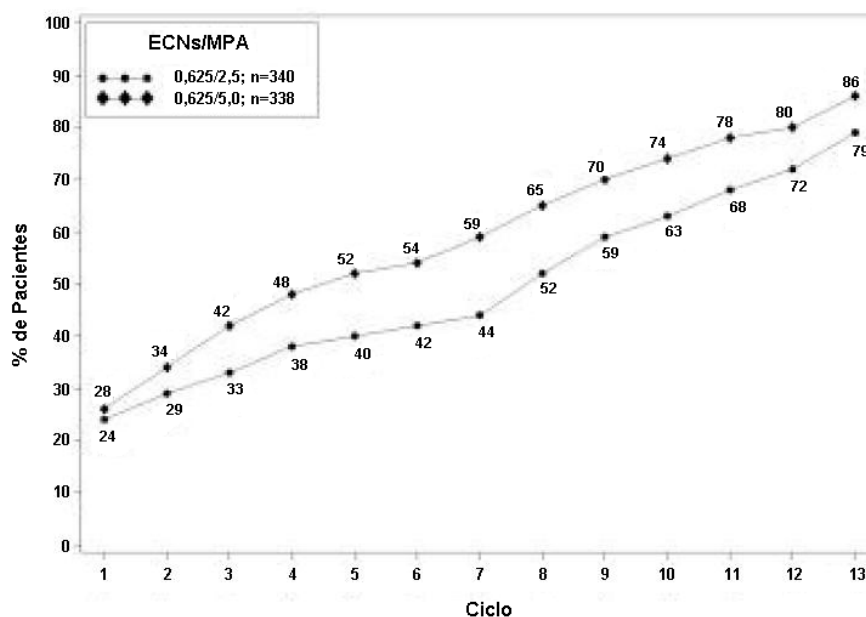


FIGURA 1. PACIENTES COM AMENORREIA EM CICLOS CONSECUTIVOS AO LONGO DO TEMPO – PORCENTAGENS DE MULHERES SEM SANGRAMENTO OU *SPOTTING* EM UM DETERMINADO CICLO ATÉ O CICLO 13 PARA POPULAÇÃO COM INTENÇÃO DE TRATAR, LOCF

Nota: é mostrada a porcentagem de pacientes amenorreicas em um determinado ciclo e até o Ciclo 13. Se dados estivessem faltando, era considerado o valor de sangramento do último dia relatado (LOCF).

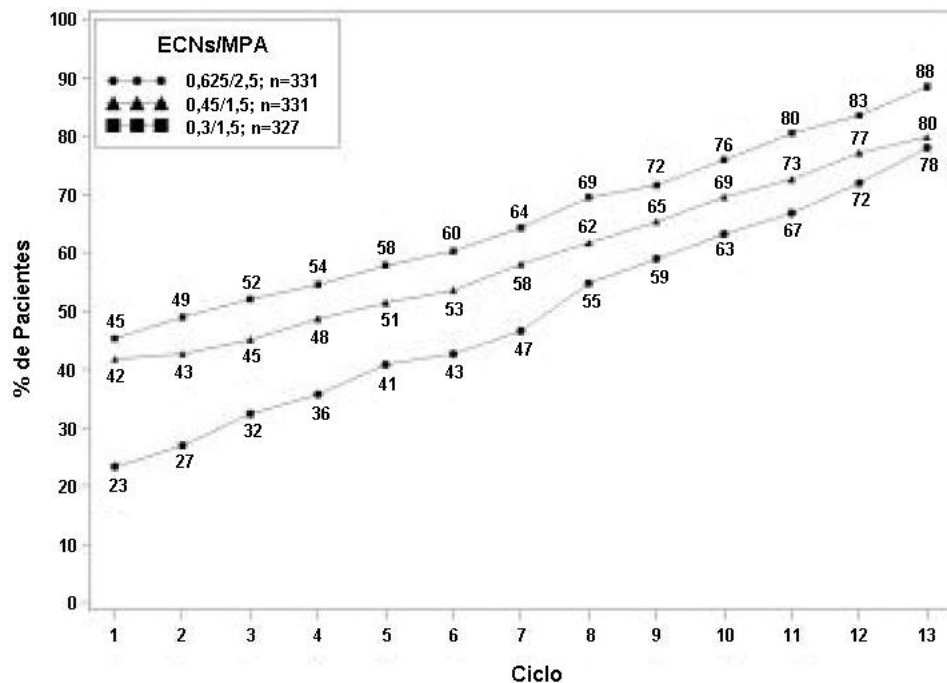


FIGURA 2. PACIENTES COM AMENORREIA EM CICLOS CONSECUTIVOS AO LONGO DO TEMPO – PORCENTAGENS DE MULHERES SEM SANGRAMENTO OU *SPOTTING* EM UM DETERMINADO CICLO ATÉ O CICLO 13 PARA POPULAÇÃO COM INTENÇÃO DE TRATAR, LOCF

Nota: é mostrada a porcentagem de pacientes amenorreicas em um determinado ciclo e até o Ciclo 13. Se dados estivessem faltando, era considerado o valor de sangramento do último dia relatado (LOCF).

Efeitos na densidade de mineral óssea

Estudo Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen (HOPE)

O estudo HOPE foi um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo/substância ativa, multicêntrico de mulheres saudáveis na pós-menopausa, com útero intacto. As mulheres (idade média de $53,3 \pm 4,9$ anos) estavam, em média, $2,3 \pm 0,9$ anos em menopausa e tomavam um comprimido de 600 mg de cálcio (Caltrate[®]) diariamente. As mulheres não recebiam suplementos de vitamina D. Elas foram tratadas com ECs/MPA (0,625 mg/2,5 mg, 0,45 mg/1,5 mg, 0,3 mg/1,5 mg), doses comparáveis de ECs isolados ou placebo. A prevenção da perda óssea foi avaliada pela medida da densidade mineral óssea (BMD), primeiramente na coluna lombar anteroposterior (L_2 a L_4). Secundariamente, foram analisadas também as medidas de BMD do corpo inteiro, do colo e do trocânter femoral. Osteocalcina sérica, cálcio urinário, e N-telopeptídeo foram usados como marcadores do *turnover* ósseo (BTM) nos ciclos 6, 13, 19, e 26.

Pacientes com intenção de tratar

Todos os grupos de tratamento com medicamento mostraram diferenças significativas em relação ao placebo em cada um dos quatro parâmetros final de BMD nos ciclos 6, 13, 19, e 26. As alterações percentuais da fase basal à avaliação final são mostradas na Tabela 5.

TABELA 5: ALTERAÇÃO PERCENTUAL NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA: COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ATIVOS E PLACEBO NA POPULAÇÃO COM INTENÇÃO DE TRATAR

Região Avaliada Grupo de Tratamento ^a	Nº. de Indivíduos	Fase Basal (g/cm ²) Média ± DP	Alteração a partir da Fase Basal (%) Média Ajustada ± EP	Valor p vs. Placebo
BMD de L₂ a L₄				
0,625/2,5	81	1,14 ± 0,16	3,28 ± 0,37	< 0,001
0,45/1,5	89	1,16 ± 0,14	2,18 ± 0,35	< 0,001
0,3/1,5	90	1,14 ± 0,15	1,71 ± 0,35	< 0,001
Placebo	85	1,14 ± 0,14	-2,45 ± 0,36	
BMD no corpo total				
0,625/2,5	81	1,14 ± 0,08	0,87 ± 0,17	< 0,001
0,45/1,5	89	1,14 ± 0,07	0,59 ± 0,17	< 0,001
0,3/1,5	91	1,13 ± 0,08	0,60 ± 0,16	< 0,001
Placebo	85	1,13 ± 0,08	-1,50 ± 0,17	
BMD no colo femoral				
0,625/2,5	81	0,89 ± 0,14	1,62 ± 0,46	< 0,001
0,45/1,5	89	0,89 ± 0,12	1,48 ± 0,44	< 0,001
0,3/1,5	91	0,86 ± 0,11	1,31 ± 0,43	< 0,001
Placebo	85	0,88 ± 0,14	-1,72 ± 0,45	
BMD no trocânter femoral				
0,625/2,5	81	0,77 ± 0,14	3,35 ± 0,59	0,002
0,45/1,5	89	0,76 ± 0,12	2,84 ± 0,57	0,011
0,3/1,5	91	0,76 ± 0,12	3,93 ± 0,56	< 0,001
Placebo	85	0,75 ± 0,12	0,81 ± 0,58	

^a Identificado pela dosagem (mg/mg) de ECs/MPA ou placebo.

EP = erro padrão

A Figura 3 mostra o percentual cumulativo de mulheres com alterações a partir da fase basal da BMD na coluna espinal igual ou maior que o valor mostrado no eixo x.

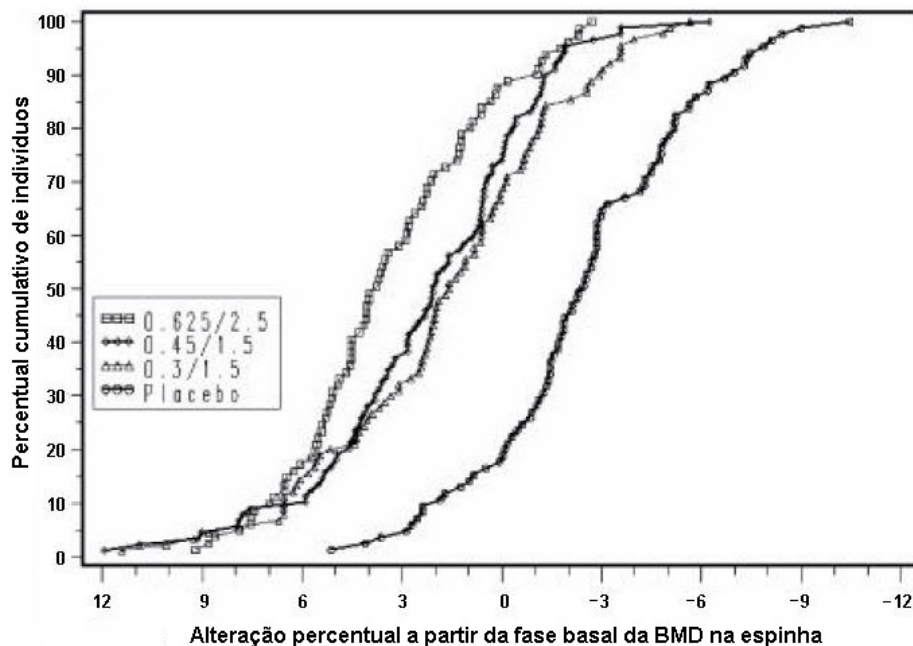


FIGURA 3. PERCENTUAL CUMULATIVO DE INDIVÍDUOS COM ALTERAÇÕES A PARTIR DA FASE BASAL DA BMD NA COLUNA ESPINAL PARA DETERMINADA MAGNITUDE OU MAIOR NOS GRUPOS ECs/MPA E PLACEBO

As alterações percentuais da média a partir da fase base da BMD da L₂ a L₄ para mulheres que completaram o estudo de densidade óssea estão demonstradas com barras de erro padrão por grupo de tratamento na Figura 4. Diferenças significativas entre cada um dos grupos de dosagem ECs/MPA e placebo foram encontradas nos ciclos 6, 13, 19 e 26.

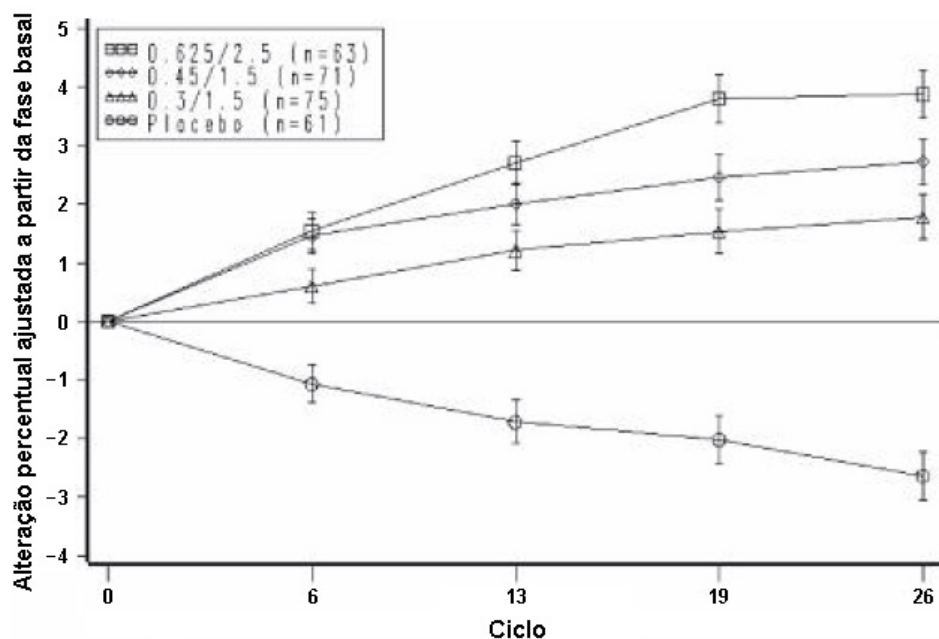


FIGURA 4. ALTERAÇÃO PERCENTUAL DA MÉDIA AJUSTADA (EP) A PARTIR DA FASE BASAL DA BMD NA COLUNA ESPINHAL EM CADA CICLO PARA OS GRUPOS ECs/MPA E PLACEBO

Os marcadores do *turnover* ósseo osteocalcina sérica e N-telopeptídeo urinário diminuíram significativamente ($p < 0,001$) em todos os grupos de tratamento com medicamento nos ciclos 6, 13, 19, e 26 em comparação ao grupo placebo. As diminuições médias maiores a partir da fase basal foram observadas nos grupos que receberam medicamento do que no grupo placebo. As diferenças significativas em relação ao placebo foram menos frequentemente observadas no cálcio urinário; somente com ECs 0,625 mg/MPA 2,5 mg e 0,45 mg/MPA 1,5 mg houve significativamente diminuições médias maiores que com placebo em 3 ou mais de 4 pontos de tempo.

Estudos do *Women's Health Initiative* (WHI)

O estudo *Women's Health Initiative* (WHI) incluiu aproximadamente 27.000 mulheres predominantemente saudáveis na pós-menopausa em dois sub-estudos para avaliar os riscos e benefícios de estrogênios conjugados (EC) [0,625 mg diariamente] isolados ou em combinação com acetato de medroxiprogesterona (MPA) [0,625 mg / 2,5 mg diariamente] em comparação a placebo na prevenção de certas doenças crônicas. O parâmetro primário foi a incidência de doença coronariana cardíaca (DCC), definida como infarto do miocárdio não fatal (IM), IM silencioso e morte por DCC, com câncer de mama invasivo como resultado adverso primário. Um índice global incluiu a ocorrência precoce de DCC, câncer de mama invasivo, acidente vascular cerebral (AVC), embolia pulmonar (EP), câncer endometrial (somente no subestudo com ECs+MPA), câncer colorretal, fratura de quadril, ou morte devido a outras causas. O sub-estudo não avaliou os efeitos de ECs+MPA ou ECs isolados sobre os sintomas da menopausa.

O sub-estudo de estrogênio mais progestagênio foi interrompido precocemente. De acordo com a regra pré-definida para a interrupção, após um acompanhamento médio de 5,6 anos de tratamento, o aumento no risco de câncer de mama e eventos cardiovasculares superaram os benefícios específicos incluídos no índice global. O risco absoluto excessivo de eventos incluídos no índice global foi de 19 por 10.000 mulheres-ano.

Para aqueles resultados incluídos no índice global do WHI que alcançaram significância estatística após acompanhamento de 5,6 anos, os riscos absolutos excessivos por 10.000 mulheres-ano no grupo tratado com ECs+MPA foram 8 vezes mais AVCs, 10 vezes mais EPs e 8 vezes mais cânceres de mama invasivos, enquanto que as reduções de risco absoluto por 10.000 mulheres-ano foram de 6 vezes menos cânceres colorretais e 5 vezes menos fraturas de quadril.

Resultados do sub-estudo de estrogênio mais progestagênio de WHI que incluíram 16.608 mulheres (idade média de 63 anos; variação de 50 a 79: 83,9% Brancas, 6,8% Negras, 5,4% Hispânicas, 3,9% Outras) são apresentados na Tabela 6. Esses resultados refletem os dados adjudicados centralmente após um acompanhamento médio de 5,6 anos.

TABELA 6: RISCO RELATIVO E ABSOLUTO REPORTADOS A PARTIR DO SUBESTUDO DO WHI COM ESTROGÊNIO ASSOCIADO A PROGESTAGÊNIO EM UMA MÉDIA DE 5,6 ANOS ^a			
Evento	Risco Relativo ECs/MPA vs. Placebo (ICn 95% ^b)	ECs/MPA (n = 8.506)	Placebo (n = 8.102)
		Risco Absoluto por 10.000 mulheres-ano	
Eventos de DCC ¹	1,23 (0,99 – 1,53)	41	34
IM não fatal ^{b,2}	1,28 (1,00 – 1,63)	31	25
Morte por DCC ²	1,10 (0,70 – 1,75)	8	8
Todos os AVCs ¹	1,31 (1,03 – 1,68)	33	25
AVC isquêmico ³	1,44 (1,09 – 1,90)	26	18
Trombose venosa profunda ^{c,4}	1,95 (1,43 – 2,67)	26	13
Embolia pulmonar (EP) ⁴	2,13 (1,45 – 3,11)	18	8
Câncer de mama invasivo ^{d,5}	1,24 (1,01 – 1,54)	41	33
Câncer colorretal ⁶	0,61 (0,42 – 0,87)	10	16
Câncer endometrial ^{c,7}	0,81 (0,48 – 1,36)	6	7
Câncer cervical ^{c,7}	1,44 (0,47 – 4,42)	2	1
Fratura de quadril ^{b,8}	0,67 (0,47 – 0,96)	11	16
Fraturas vertebrais ^{c,8}	0,65 (0,46 – 0,92)	11	17
Fraturas de antebraço/punho ^{c,8}	0,71 (0,59 – 0,85)	44	62
Fraturas totais ^{c,8}	0,76 (0,69 – 0,83)	152	199
Mortalidade em geral ^{e,1}	1,00 (0,83 – 1,19)	52	52
Índice global ^{f,1}	1,13 (1,02 – 1,25)	184	165

^a Os resultados são baseados nos dados definidos centralmente.

^b Intervalos de confiança nominais não ajustados para verificações e comparações múltiplas.

^c Não incluído no “índice global”.

^d Inclui câncer de mama metastático e não metastático, com exceção de câncer de mama *in situ*.

^e Todas as mortes, exceto as de câncer de mama ou colorretal, DCC determinado/provável, EP ou doença cerebrovascular.

^f Um subconjunto de eventos foi combinado em um “índice global” definido como a ocorrência mais precoce de eventos de DCC, câncer de mama invasivo, AVC, EP, câncer colorretal, fratura de quadril ou morte devido a outras causas.

O tempo de início da terapia estrogênica relativo ao início da menopausa pode afetar o perfil geral de riscos e benefícios. O subestudo com estrogênio mais progestagênio do WHI estratificado por idade mostrou em mulheres de 50-59 anos de idade uma tendência não significativa em direção ao risco reduzido para mortalidade total [HR 0,69 (IC 95% 0,44 – 1,07)]. ¹

TABELA 7: RESULTADOS DO SUBESTUDO DO WHI PARA TERAPIA HORMONAL (TH) (ECs + MPA) ESTRATIFICADOS POR IDADE NA FASE BASAL						
Idade	50 – 59 anos		60 – 69 anos		70 – 79 anos	
Parâmetro	TH (n = 2.839)	Placebo (n = 2.683)	TH (n = 3.853)	Placebo (n = 3.657)	TH (n = 1.814)	Placebo (n = 1.762)
DCC ^{a, 1}						
Nº. de casos	38	27	78	72	79	54
Risco absoluto (N) ^b	22	17	36	36	82	58
Relação de risco (IC 95%)	1,29 (0,79-2,12)		1,03 (0,74-1,43)		1,48 (1,04-2,11)	
Câncer de mama invasivo ⁵						
Nº. de casos	52	40	94	72	53	38
Risco absoluto (N) ^b	31	26	44	36	54	41
Relação de risco (IC 95%)	1,20 (0,80-1,82)		1,22 (0,90-1,66)		1,34 (0,88-2,04)	
TEV ⁴						
Nº. de casos	32	13	76	38	60	25
Risco absoluto (N) ^b	19	8	35	19	62	27
Relação de risco ^c (IC 95%)	2,27 (1,19-4,33)		4,28 (2,38-7,72)		7,46 (4,32-14,38)	
AVC ¹						
Nº. de casos	26	16	72	48	61	48
Risco absoluto (N) ^b	15	10	34	24	63	52
Relação de risco (IC 95%)	1,41 (0,75-2,65)		1,37 (0,95-1,97)		1,21 (0,82-1,78)	
Câncer colorretal ⁶						
Nº. de casos	7	8	22	38	14	26
Risco absoluto (N) ^b	4	5	10	19	14	28
Relação de risco ^d (IC 95%)	0,79		0,54		0,51	
Fratura de quadril ⁸						
Nº. de casos	1	5	19	23	32	45
Risco absoluto (N) ^b	1	3	9	11	33	48
Relação de risco (IC 95%)	0,17 (0,02-1,43)		0,76 (0,41-1,39)		0,69 (0,44-1,08)	
Mortalidade geral ¹						
Nº. de casos	35	47	111	94	103	95
Risco absoluto (N) ^b	21	30	51	47	106	101
Relação de risco (IC 95%)	0,69 (0,44-1,07)		1,09 (0,83-1,44)		1,06 (0,80-1,41)	

^a DCC definida como infarto do miocárdio ou morte coronariana.

^b Risco absoluto por 10.000 pessoas-ano.

^c Relações de risco de TEV (tromboembolismo venoso) comparadas a mulheres com 50 – 59 anos de idade recebendo placebo.

^d Intervalos de confiança não relatados.

Estudo de Memória da Women's Health Initiative

No Estudo de Memória do *Women's Health Initiative* (WHIMS) com estrogênio mais* progestagênio, um estudo auxiliar do WHI, foram inscritas 4.532 mulheres predominantemente saudáveis e na pós-menopausa com 65 anos de idade ou mais velhas (47% com 65 a 69 anos de idade; 35% com 70 a 74 anos de idade; e 18% com 75 anos ou mais) para avaliar os efeitos de ECs (0,625 mg) mais MPA (2,5 mg) administrados diariamente na incidência de possível demência (resultado primário) em comparação ao placebo.

Após um acompanhamento médio de quatro anos, um risco relativo de possível demência para ECs (0,625 mg) mais MPA (2,5 mg) *versus* placebo foi de 2,05 (IC de 95% 1,21-3,48). O risco absoluto de possível demência para ECs (0,625 mg) mais MPA (2,5 mg) *versus* placebo foi de 45 *versus* 22 casos por 10.000 mulheres-ano. Conforme definido neste estudo, possível demência incluiu doença de Alzheimer (DA), demência vascular (DV) e tipos mistos (contendo características de ambas DA e DV). A classificação mais comum de possível demência no grupo de tratamento e no grupo placebo foi DA.⁹ Considerando que o subestudo foi conduzido com mulheres de 65 a 79 anos de idade, não se sabe se estes achados se aplicam a mulheres mais jovens na pós-menopausa, ou se estão associados a achados relacionados à idade (ver **Advertências e Precauções**).⁹

Referências

1. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-1477.
2. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349(6):523-534.
3. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: The Women's Health Initiative: A randomized trial. *JAMA*. 2003;289(20):2673-2684.
4. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-1580.
5. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-3253.
6. Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350(10):991-1004.
7. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1739-1748.
8. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1729-1738.
9. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment on postmenopausal women: The Women's Health Initiative study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(20):2651-2662.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Totelle® é uma associação de estradiol e trimegestona.

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

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

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

Informações clínicas sobre **Totelle®**

- Alívio dos sintomas da menopausa nas primeiras semanas de tratamento.
- Amenorréia em pelo menos 81% das mulheres a partir do Ciclo 6 e em até 94% no segundo ano de tratamento.

Mecanismo de Ação

Estrogênios endovenosos são responsáveis, em grande parte, pelo desenvolvimento e manutenção do sistema reprodutivo feminino e características sexuais secundárias. Embora os estrogênios circulantes existam em um equilíbrio dinâmico de interconversões metabólicas, o estradiol é o principal estrogênio humano intracelular e é substancialmente mais potente que seus metabólitos, estrona e estriol, no nível de receptor.

A fonte primária de estrogênio em mulheres adultas com ciclos normais é o folículo ovariano, que secreta de 70 a 500 mcg de estradiol diariamente, dependendo da fase do ciclo menstrual. Após a menopausa, a maioria do estrogênio endógeno é produzido pela conversão da androstenediona, secretada pelo córtex adrenal, em estrona nos tecidos periféricos. Portanto, a estrona e sua forma sulfato-conjugada, sulfato de estrona, são os estrogênios circulantes mais abundantes em mulheres na pós-menopausa.

Os estrogênios agem através da ligação aos receptores nucleares nos tecidos estrogênio-responsivos. Até o momento foram identificados 2 receptores de estrogênio. A proporção destes varia de tecido para tecido.

Os estrogênios circulantes modulam a secreção pituitária das gonadotropinas, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH), pelo mecanismo de *feedback* negativo. Os estrogênios agem reduzindo os níveis elevados dessas gonadotropinas encontradas em mulheres na pós-menopausa.

O MPA administrado parenteralmente inibe a produção de gonadotropina, que por sua vez previne a maturação folicular e ovulação, embora dados disponíveis indiquem que isto não ocorre quando a dosagem oral geralmente recomendada é ingerida como uma dose única diária.

O MPA pode alcançar seu efeito benéfico no endométrio em parte pela diminuição dos receptores nucleares de estrogênio e supressão da síntese epitelial de DNA no tecido endometrial. Não foram percebidos efeitos androgênicos e anabólicos do MPA, mas o ativo é aparentemente isento de atividade estrogênica significativa.

Farmacodinâmica

Atualmente não há dados farmacodinâmicos conhecidos para ECs/MPA ou ECs+MPA.

Propriedades Farmacocinéticas

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

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

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

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

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

Em mulheres com disfunção renal leve a moderada (depuração de creatinina > 30 mL/min/1,73 m²), não foram observados efeitos sobre a concentração plasmática de estradiol, trimegestona e sulfato de trimegestona. Em mulheres com disfunção renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m²), os dados são poucos, mas indicam aumento das concentrações plasmáticas de estradiol e sulfato de trimegestona.

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

Absorção

ECs são solúveis em água e são bem absorvidos no trato gastrointestinal após liberação da formulação do produto. A drágea de ECs libera ECs lentamente durante várias horas. Concentrações plasmáticas máximas são alcançadas aproximadamente em 6-10 horas após administração da drágea com ECs. Os estrogênios são geralmente eliminados de forma quase paralela, com meia-vida variando de 10-20 horas quando corrigidos por concentrações endógenas, se necessário.

Efeito com alimentos: foram conduzidos estudos com doses únicas em mulheres saudáveis na pós-menopausa para investigar interação medicamentosa potencial quando ECs/MPA ou ECs+MPA são administrados com desjejum com alto teor de gordura. A administração com alimentos diminuiu a C_{máx} da estrona total de 18 a 34% e aumentou a C_{máx} da equilina total em 38% quando comparado ao estado de jejum, sem outro efeito na taxa ou extensão de absorção de outros estrogênios conjugados ou não. A administração com alimentos aproximadamente dobra a C_{máx} do MPA e aumenta a AUC do MPA por aproximadamente 20 a 30%.

Proporcionalidade de dose: os valores de C_{máx} e AUC para o MPA observados em dois estudos separados de farmacocinética conduzidos com dois comprimidos de ECs/MPA (0,625 mg/2,5 mg) ou dois comprimidos de ECs/MPA ou ECs+MPA (0,625 mg/5 mg) mostraram proporcionalidade de dose não linear; o dobro da dose de MPA de 2 x 2,5 mg a 2 x 5 mg aumentou a C_{máx} e AUC média em 3,2 e 2,8 vezes, respectivamente.

A proporcionalidade de dose de estrogênios e MPA foi avaliada pela combinação de dados farmacocinéticos cruzados com outros dois estudos, totalizando 61 mulheres saudáveis na pós-menopausa. Doses de ECs de 2 x 0,3 mg, 2 x 0,45 mg ou 2 x 0,625 mg foram administradas isoladamente ou em combinação com doses de MPA de 2 x 1,5 mg ou 2 x 2,5 mg. A maioria dos componentes estrogênio demonstraram proporcionalidade de dose; no entanto, vários componentes estrogênio não. Os parâmetros de farmacocinética do MPA aumentaram de forma proporcional à dose.

Distribuição

A distribuição de estrogênios exógenos é similar a de estrogênios endógenos. Os estrogênios são amplamente distribuídos no corpo e são geralmente encontrados em altas concentrações nos órgãos-alvo de hormônio sexual. Os estrogênios circulam no sangue em grande parte ligados à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) e albumina; o MPA é ligado aproximadamente 90% a proteínas plasmáticas, mas não é ligado à SHBG.

Metabolismo

Os estrogênios exógenos são metabolizados da mesma forma que os estrogênios endógenos. Os estrogênios circulantes existem em um equilíbrio dinâmico de interconversões metabólicas. Estas transformações ocorrem principalmente no fígado. O estradiol é convertido reversivelmente em estrona e ambos podem ser convertidos em estriol, que é o maior metabólito urinário. Os estrogênios também sofrem recirculação entero-hepática via conjugação com sulfato ou glicuronídeo no fígado, secreção biliar no intestino e hidrólise no intestino seguida de reabsorção. Em mulheres na pós-menopausa, uma proporção significativa de estrogênios circulantes existe como sulfato conjugados, especialmente sulfato de estrona, que serve como reservatório circulante para a formação de mais estrogênios ativos. O metabolismo e a eliminação ocorrem primariamente no fígado via hidroxilação, com conjugação subsequente e eliminação na urina.

Excreção

O estradiol, a estrona e o estriol são excretados na urina, juntamente com glicuronídeo e sulfato conjugados. A maioria dos metabólitos do MPA é excretada como glicuronídeo conjugados, com apenas pequenas quantidades excretadas como sulfatos.

Populações especiais

Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos em populações especiais, incluindo pacientes com insuficiência renal ou hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Gravidez diagnosticada ou suspeita (ver item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez e Lactação**)
- Sangramento genital anormal de causa indeterminada
- Antecedente pessoal, diagnóstico ou suspeita de câncer de mama
- Neoplasia estrogênio-dependente, diagnosticada ou suspeita (por ex., câncer endometrial, hiperplasia endometrial)
- História atual ou anterior de doença tromboembólica arterial confirmada (p. ex.: acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio) ou tromboembolismo venoso confirmado (como trombose venosa profunda, embolia pulmonar)
- Disfunção ou doença hepática atual ou crônica
- Distúrbios trombofílicos conhecidos (por ex., proteína C, proteína S ou deficiência de antitrombina)
- Hipersensibilidade conhecida ou suspeita a qualquer dos seus componentes

Categoria de risco C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Riscos adicionais ou aumentados podem estar associados ao uso da terapia de estrogênio/progestagênio combinados em comparação aos esquemas com estrogênio isoladamente. Estes incluem um risco aumentado de infarto do miocárdio, embolia pulmonar, câncer de mama invasivo e câncer de ovário.

Risco Cardiovascular

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

Foi relatado que a TRE aumenta o risco de acidente vascular cerebral (AVC) e trombose venosa profunda (TVP).

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

Pacientes com risco de desenvolver enxaqueca com aura tem mais risco de isquemia por acidente vascular cerebral e devem ser mantidos em observação.

- ***Acidente Vascular Cerebral***

No subestudo da associação estrogênio/progestagênio do estudo WHI (ver item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**), foi relatado aumento estatisticamente significativo de acidente vascular cerebral (AVC) nas mulheres tratadas com a associação estrogênio/progestagênio em comparação às que receberam o placebo (33 *versus* 25 por 10.000 mulheres-ano). O aumento do risco foi demonstrado após o primeiro ano e se manteve.

Se houver ocorrência ou suspeita de AVC, os estrogênios devem ser descontinuados imediatamente (ver item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

No subestudo do estudo WHI com estrogênio isoladamente, foi relatado aumento estatisticamente significativo de acidente vascular cerebral (AVC) nas mulheres com 50 a 79 anos de idade tratadas com ECs (0,625 mg) em comparação às mulheres do mesmo grupo de idade que receberam o placebo (45 *versus* 33 por 10.000 mulheres-ano). O aumento do risco foi demonstrado durante o primeiro ano e se manteve.

Análises do subgrupo de mulheres com 50 a 59 anos de idade sugerem que não há aumento do risco de AVC para aquelas mulheres tratadas com ECs (0,625 mg) *versus* aquelas tratadas com placebo (18 *versus* 21 por 10.000 mulheres-ano).

- ***Doença Coronariana***

No subestudo da associação estrogênio/progestagênio do estudo WHI, houve aumento estatisticamente não significativo do risco de eventos de doença cardíaca coronariana (DCC) (definidos como IM não-fatal, IM silencioso ou óbito devido a DCC) em mulheres tratadas com a associação estrogênio/progestagênio em comparação às que receberam o placebo (41 *versus* 34 por 10.000 mulheres-ano). Foi demonstrado aumento do risco relativo no primeiro ano e foi relatada tendência à redução do risco relativo do segundo ao quinto ano.

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

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

Depois do Estudo HERS original, 2.321 mulheres concordaram em participar de uma extensão desse estudo de forma aberta, denominada HERS II. O seguimento médio no HERS II foi de 2,7 anos, resultando em um acompanhamento total de 6,8 anos. As taxas de eventos de DCC foram equivalentes nas mulheres do grupo tratado com hormônio e nas do grupo placebo nos Estudos HERS e HERS II e nos dois combinados.

- ***Tromboembolismo Venoso***

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

No subestudo do WHI com estrogênio isoladamente, relatou-se que o risco aumentado de TVP foi estatisticamente significativo (23 *versus* 15 por 10.000 mulheres-ano). Foi relatado aumento do risco de EP, embora não tenha alcançado significância estatística. Foi demonstrado aumento do risco de TEV (TVP e EP) durante os dois primeiros anos (30 *versus* 22 por 10.000 mulheres-ano).

Se houver ocorrência ou suspeita de TEV, os estrogênios devem ser descontinuados imediatamente (ver item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**)

Se houver perda repentina da visão, parcial ou total, ou início repentino de proptose, diplopia ou enxaqueca, interromper o uso de Totelle® até que se realize uma avaliação. Se o exame revelar papiledema ou lesões vasculares retinianas, Totelle® deve ser descontinuado. Trombose vascular retiniana foi relatada em pacientes que recebem estrogênio com ou sem progestagênio.

Se possível, Totelle® deve ser descontinuado, no mínimo, quatro a seis semanas antes de cirurgia associada a um aumento no risco de tromboembolismo ou durante períodos de imobilização prolongada.

Neoplasias Malignas

- ***Câncer Endometrial***

A hiperplasia endometrial (um possível precursor do cancer endometrial) é relatado em aproximadamente 1% ou menos em paciente que estão em tratamento com estrógenos/progestagênio.

O uso de estrogênios isolados em mulheres com um útero intacto foi associado com um aumento do risco de câncer endometrial (**ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

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

Demonstrou-se que o acréscimo de um progestagênio à terapia estrogênica pós-menopausa reduz o risco de hiperplasia endometrial, que pode ser um precursor do câncer endometrial (ver **Gerais**).

Em um subgrupo do WHI (ver item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**) não se observou aumento do risco de câncer endometrial após tratamento médio de 5,6 anos com a associação estrogênio/progestagênio em comparação ao placebo.

É importante que todas as mulheres que recebem estrogênio ou a associação estrogênio/progestagênio sejam acompanhadas clinicamente. Medidas diagnósticas adequadas devem ser adotadas para excluir a presença de doença maligna em todos os casos de sangramento uterino anormal persistente ou recorrente não-diagnosticado.

- **Câncer de Mama**

Foram relatados resultados inconsistentes sobre o risco de câncer de mama em estudos envolvendo o uso de estrogênios por mulheres na pós-menopausa. O estudo clínico randomizado mais importante com relação ao fornecimento de informações sobre esse assunto é o WHI (ver item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). No subestudo do WHI com estrogênio isolado, após uma média de 7,1 anos de acompanhamento, estrogênios conjugados (0,625 mg por dia) não foram associados com um aumento do risco de câncer de mama invasivo. Análises do estado de saúde de pacientes que foram acompanhados por uma média de 10,7 anos depois da intervenção com EC, demonstraram que o risco de câncer de mama invasivo em mulheres histerectomizadas aleatoriamente selecionadas para EC *versus* placebo foi similar durante a fase de intervenção e pós intervenção. A incidência cumulativa de câncer de mama de 0,27% (HR, 0,77; 95% CI, 0,62-0,95) observada no grupo EC (n=155) foi menor (estatisticamente significante) quando comparada com 0,35% no grupo placebo (n=199).

Alguns estudos observacionais relataram um risco aumentado de câncer de mama devido à terapia com estrogênio isolado após vários anos de uso. O risco aumentou com a duração do uso e pareceu retornar ao valor basal dentro de aproximadamente 5 anos após a interrupção do tratamento.

Relatou-se que o uso de estrogênio resultou em um aumento de mamografias anormais que requerem avaliação adicional.

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

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

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

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

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

- ***Câncer de Ovário***

Em alguns estudos epidemiológicos, o uso da associação estrogênio/progestagênio e de estrogênios isolados tem sido associado com um risco aumentado de câncer de ovário durante múltiplos anos de uso. Outros estudos epidemiológicos não encontraram essas associações. A análise dos dados do estudo WHI sugere que a terapia com a associação estrogênio/progestagênio pode aumentar o risco de câncer de ovário.

Demência

O subestudo estrogênio-progestagênio do *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) - estudo auxiliar do WHI aplicado a mulheres de 65 a 79 anos na pós-menopausa - relatou um risco aumentado da probabilidade de desenvolver demência quando comparado com placebo (RR 2.05 (95%IC, 1.21-3.48). (ver item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Não se sabe ao certo se esses achados se aplicam a mulheres mais jovens na pós-menopausa (ver **Uso Geriátrico**).

Doença da Vesícula Biliar

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

Anormalidades Visuais

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

Sistema Imunológico

- ***Angioedema***

Estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar sintomas de angioedema, particularmente em mulheres com histórico de angioedema hereditário.

Retenção de Líquido

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

Hipertrigliceridemia

Deve-se ter cuidado com pacientes com hipertrigliceridemia preexistente, uma vez que casos raros de aumentos excessivos de triglicerídeos plasmáticos evoluindo para pancreatite foram relatados com terapia estrogênica nessa população.

Alteração da Função Hepática e Histórico de Icterícia Colestática

Deve-se ter cuidado com pacientes com histórico de icterícia colestática associada a uso anterior de estrogênios ou a gravidez e, no caso de recorrência, o medicamento deve ser descontinuado. Estrogênios podem ser mal metabolizados em pacientes com a função hepática comprometida.

Elevação da Pressão Arterial

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

Exacerbação de Outras Condições

A TRH pode causar exacerbação da asma, epilepsia, enxaqueca, com ou sem aura, porfiria, otosclerose, lúpus eritematoso sistêmico e hemangiomas hepáticos e deve ser utilizada com cuidado em mulheres com essas condições.

A endometriose pode ser exacerbada com a administração da TRE. Foram relatados alguns poucos casos de transformação maligna de implantes endometriais residuais em mulheres tratadas com a terapia de estrogênio isoladamente pós-histerectomia. Para mulheres com endometriose residual pós-histerectomia conhecida, deve-se considerar a adição de progestagênio.

Hipocalcemia

Estrogênios devem ser utilizados com cuidado em pacientes com doenças que possam predispor a hipocalcemia grave.

Hipotireoidismo

A administração de estrogênio leva a um aumento dos níveis da globulina de ligação à tireoide (TBG). Pacientes em terapia de reposição de hormônio tireoideano, que também estão recebendo estrogênios, podem necessitar de doses maiores de sua terapia de reposição tireoideana. Deve-se monitorar a função tireoideana dessas mulheres para manter os níveis de hormônios tireoideanos livres em um intervalo aceitável (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Interferência com Exames Laboratoriais e Diagnósticos**).

Sangramento Uterino

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

Monitorização Laboratorial

A administração de estrogênios deve ser orientada pela resposta clínica e não pelos níveis hormonais (p. ex.: estradiol, FSH).

Uso Geriátrico

Não houve número suficiente de mulheres idosas envolvidas em estudos clínicos utilizando de Totelle® para determinar se aquelas acima de 65 anos de idade diferem das mulheres mais jovens nas respostas a Totelle®.

O estudo WHI (Women's Health Initiative)

No subestudo do WHI com a associação estrogênio mais progestagênio (0,625 mg ECs / 2,5 mg MPA, diariamente), houve maior risco relativo de AVC não fatal e câncer de mama invasivo em mulheres com mais de 65 anos de idade (**ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

No subestudo do WHI com estrogênio isoladamente (0,625 mg ECs diariamente *versus* placebo), houve maior risco relativo de AVC em mulheres com mais de 65 anos de idade (**ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

O WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study)

No WHIMS com mulheres na pós-menopausa de 65 a 79 anos de idade, houve risco aumentado de desenvolver possível demência em mulheres que receberam a associação estrogênio/progestagênio ou estrogênio isoladamente quando comparado ao placebo. Não se sabe se esse achado se aplica a mulheres mais jovens na pós-menopausa (**ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Gravidez

Totelle® não deve ser usado durante a gravidez (ver item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

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

Lactação

Foi demonstrado que a administração de estrogênio a lactantes diminui a quantidade e qualidade do leite materno. Foram identificadas quantidades detectáveis de estrogênios no leite de lactantes que receberam o medicamento. Deve-se ter cautela quando estrogênios são administrados a lactantes.

Totelle® não é indicado durante a lactação.

Uso pediátrico

Não foram conduzidos estudos clínicos na população pediátrica, de forma que o medicamento não pode ser usado com segurança em menores de 18 anos.

A segurança e eficácia de Totelle® não foi estabelecida em pacientes pediátricos. Tratamento com estrógenos em meninas na puberdade induz desenvolvimento precoce das mamas e cornificação da vagina e pode induzir sangramento uterino.

Uma vez que grandes e repetidas doses de estrógenos durante um período extenso pode acelerar fechamento epifisário a terapia hormonal não deve ser iniciada antes do término do fechamento epifisário para não haver prejuízo ao crescimento.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE (açúcar).

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dados de um estudo de interação medicamentosa envolvendo estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona indicam que a disposição farmacocinética das duas drogas não é alterada quando elas são administradas concomitantemente. Não foram conduzidos outros estudos de interação medicamentosa com estrogênios equinos conjugados.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que os estrogênios são metabolizados parcialmente pela isoenzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4). Portanto, ativadores ou inibidores da CYP3A4 podem afetar o metabolismo do estrogênio. Indutores da CYP3A4, como preparações com a erva de São João (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina e dexametasona, podem diminuir as concentrações plasmáticas dos estrogênios, possivelmente resultando na diminuição dos efeitos terapêuticos e/ou alterações do perfil de sangramento uterino. Inibidores da CYP3A4, como a cimetidina, a eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, ritonavir e suco de toranja (*grapefruit*), podem aumentar as concentrações plasmáticas dos estrogênios e resultar em efeitos colaterais.

A aminoglutetimida administrada concomitantemente com MPA pode deprimir de forma significativa a biodisponibilidade de MPA.

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

Possíveis alterações fisiológicas no resultado de exames laboratoriais

Tempo de protrombina acelerado, tempo de tromboplastina parcial e tempo de agregação plaquetária; aumento da contagem de plaquetas; aumento dos fatores II, antígeno VII, antígeno VIII, atividade coagulante VIII, IX, X, XII, complexo VII-X, complexo II-VII-X, e beta-tromboglobulina; diminuição do níveis do antifator Xa e antitrombina III, diminuição da atividade da antitrombina III; aumento dos níveis de fibrinogênio e atividade do fibrinogênio; aumento do antígeno plasminogênio e sua atividade.

Os estrogênios aumentam os níveis da globulina de ligação à tireóide (TBG), resultando em aumento do hormônio tireoideano total circulante, determinado por iodo ligado à proteína (PBI), níveis de T₄ por coluna ou radioimunoensaio ou níveis de T₃ por radioimunoensaio. A captação de T₃ por resina diminui, refletindo os níveis elevados de TBG. Não há alteração nas concentrações de T₃ e T₄ livres.

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

Aumento da concentração plasmática da subfração do colesterol HDL e HDL₂, redução das concentrações do colesterol LDL, aumento dos níveis de triglicérides.

Pode haver intolerância a glicose.

Pode haver diminuição da resposta à metirapona.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

As drágeas de **Totelle**® são azuis, circulares e biconvexas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Totelle® deve ser administrado por via oral.

Cada drágea de **Totelle®** contém 1 mg de estradiol e 0,125 mg de trimegestona. Deve-se tomar uma drágea diariamente durante 28 dias (regime combinado contínuo).

Em mulheres que não estão recebendo TRH ou nas que estão trocando de um outro produto de TRH combinada contínua, o tratamento pode ser iniciado em qualquer dia, de acordo com a sua conveniência. Em mulheres que estão sendo transferidas de um esquema de TRH cíclico, o tratamento deve ser iniciado no dia seguinte ao término do esquema anterior.

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

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

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

Posologia em situações especiais:

- *Mulheres com insuficiência renal:* Não há exigências posológicas especiais para o caso de insuficiência renal leve a moderada. Ainda não foram realizados estudos abrangentes em mulheres com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m²); portanto, não é possível fazer recomendações posológicas para essa população de pacientes (ver item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

- *Mulheres com insuficiência hepática:* O tratamento é contra-indicado em mulheres com doença hepática aguda ou crônica (ver item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Conduta para quando a paciente esquecer de tomar o medicamento:

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão relacionadas abaixo em categorias de frequência:

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

Estas frequências são baseadas nos dados referentes a ECs+MPA.

Sistema Corporal	Reação adversa
<u>Distúrbios do sistema reprodutor e da mama</u>	
Muito comum	Dor mamária
Comum	Hemorragia intermenstrual/dismenorreia; <i>spotting</i> (escape); sensibilidade, aumento e secreção das mamas
Incomum	Alteração do fluxo menstrual; alteração do ectrópio e da secreção cervical
Raro	Galactorreia; aumento do tamanho de leiomioma uterino
Muito raro	Hiperplasia endometrial
<u>Distúrbios gastrintestinais</u>	
Incomum	Náusea; inchaço abdominal; dor abdominal
Raro	Vômito; pancreatite; colite isquêmica
<u>Distúrbios do sistema nervoso</u>	
Incomum	Ansiedade; tontura; cefaleia (incluindo enxaqueca)
Raro	Exacerbação de epilepsia; AVC
Muito raro	Exacerbação de coreia
<u>Distúrbios músculo-esqueléticos, ósseos e do tecido conjuntivo</u>	
Comum	Artralgias; câibra nas pernas
<u>Distúrbios psiquiátricos</u>	
Comum	Depressão
Incomum	Alterações da libido; distúrbios de humor; demência
Raro	Irritabilidade
<u>Distúrbios vasculares</u>	
Incomum	Trombose venosa; embolia pulmonar
Raro	Tromboflebite superficial
<u>Distúrbios gerais e condições do local de administração</u>	
Incomum	Edema
<u>Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo</u>	
Incomum	Acne; alopecia; prurido
Raro	Cloasma/ melasma; hirsutismo; erupção cutânea
Muito raro	Eritema multiforme; eritema nodoso
<u>Distúrbios hepatobiliares</u>	
Incomum	Doença da vesícula biliar
Muito raro	Icterícia colestática
<u>Infecções e infestações</u>	
Comum	Vaginite
Incomum	Candidíase vaginal
<u>Neoplasias benignas e malignas (incluindo cistos e pólipos)</u>	
Raro	Câncer de mama, câncer de ovário, alterações fibrocísticas das mamas; intensificação do crescimento de meningioma benigno
Muito raro	Câncer endometrial; aumento de hemangiomas hepáticos

Distúrbios do sistema imunológico

Raro

Urticária, angioedema; reações anafiláticas/
anafilactoides

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Raro

Muito raro

Intolerância à glicose

Exacerbação de porfiria; hipocalcemia (em
pacientes com doença que possam predispor a
hipocalcemia grave)

Distúrbios oculares

Incomum

Muito raro

Intolerância a lentes de contato

Trombose vascular da retina

Distúrbios cardíacos

Raro

Infarto do miocárdio

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Raro

Exacerbação de asma

Sob investigação

Comum

Muito raro

Alterações de peso (aumento ou diminuição);
triglicérides aumentados

Aumento da pressão arterial

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

10. SUPERDOSE

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

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

III) DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0228

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

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

São Paulo – SP – Brasil

CNPJ nº. 61.072.393/0001-33

Fabricado, embalado e distribuído por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Castelo Branco, km 32,5

Itapevi – São Paulo – Brasil

CNPJ nº 61.072.393/0039-06

Indústria Brasileira

S@C

08000-160625

sacwy@wyeth.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/jan/2013.

Wyeth®

TTLDRA_02

Wyeth

TOTELLE® CICLO

Drágeas

1 mg; 1 mg + 0,125 mg

TEXTO DE BULA DE TOTELLE® CICLO

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Totelle® Ciclo
estradiol, trimegestona

APRESENTAÇÃO

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

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Princípios Ativos: Drágeas rosa claro: 1 mg de estradiol. Drágeas rosa: 1 mg de estradiol e 0,250 mg de trimegestona.

Excipientes: lactose monoidratada, macrogol, talco, estearato de magnésio, goma laca, monooleato de glicerila, sulfato de cálcio anidro, sacarose (açúcar), celulose microcristalina, dióxido de titânio, povidona, óxido férrico vermelho (drágeas rosa claro), pó carmim (drágeas rosa) e cera de carnaúba.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Efeitos nos Sintomas Vasomotores

No primeiro ano do estudo *Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen* (HOPE), um total de 2.805 mulheres na pós-menopausa (idade média de 53,3 ± 4,9 anos) foram randomizadas em um dos oito grupos do tratamento, recebendo placebo ou estrogênios conjugados (ECs), com ou sem acetato de medroxiprogesterona (MPA). Avaliou-se a eficácia sobre os sintomas vasomotores durante as primeiras 12 semanas de tratamento em um subconjunto de mulheres sintomáticas (n = 241) que apresentaram pelo menos sete episódios de fogachos moderados a graves diariamente, ou pelo menos 50 episódios de fogachos moderados a graves durante a semana anterior à randomização. Demonstrou-se que o alívio da frequência e da gravidade dos sintomas vasomotores moderados a graves foi estatisticamente superior com ECs/MPA (0,625 mg/2,5 mg, 0,45 mg/1,5 mg, 0,3 mg/1,5 mg) em comparação ao placebo nas semanas 4 e 12. A Tabela 1 mostra o número médio ajustado de fogachos nos grupos de tratamento com ECs/MPA (0,625 mg/2,5 mg, 0,45 mg/1,5 mg, 0,3 mg/1,5 mg) e placebo durante o período inicial de 12 semanas.

TABELA 1: TABULAÇÃO RESUMIDA DO NÚMERO DE FOGACHOS POR DIA – VALORES MÉDIOS E COMPARAÇÕES ENTRE OS GRUPOS DE TRATAMENTO ATIVO E O GRUPO PLACEBO – PACIENTES COM PELO MENOS 7 FOGACHOS MODERADOS OU SEVEROS POR DIA OU PELO MENOS 50 POR SEMANA NA FASE BASAL, LOCF (ÚLTIMA AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO)				
Tratamento ^a (Nº. de Pacientes)	Nº. de Fogachos/Dia			
Tempo (semana)	Média da Fase Basal ± DP	Média Observada ± DP	Alteração média ± DP	Valores p vs. Placebo ^b
0,625 mg/2,5 mg (n = 34)				
4	11,98 ± 3,54	3,19 ± 3,74	-8,78 ± 4,72	< 0,001
12	11,98 ± 3,54	1,16 ± 2,22	-10,82 ± 4,61	< 0,001
0,45 mg/1,5 mg (n = 29)				
4	12,61 ± 4,29	3,64 ± 3,61	-8,98 ± 4,74	< 0,001
12	12,61 ± 4,29	1,69 ± 3,36	-10,92 ± 4,63	< 0,001
0,3 mg/1,5 mg (n = 33)				
4	11,30 ± 3,13	3,70 ± 3,29	-7,60 ± 4,71	< 0,001
12	11,30 ± 3,13	1,31 ± 2,82	-10,00 ± 4,60	< 0,001
Placebo (n = 28)				
4	11,69 ± 3,87	7,89 ± 5,28	-3,80 ± 4,71	-
12	11,69 ± 3,87	5,71 ± 5,22	-5,98 ± 4,60	-

^a Identificado pela dosagem (mg) de ECs/MPA ou placebo.

^b Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 0,625 mg/2,5 mg, 0,45 mg/1,5 mg e 0,3 mg/1,5 mg em qualquer tempo.

DP = desvio padrão

Efeitos na Atrofia Vulvar e Vaginal

Os resultados das taxas de maturação vaginal nos ciclos 6 e 13 mostraram que as diferenças com placebo foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$) para todos os grupos de tratamento.

Efeitos no Endométrio

Em um estudo clínico randomizado de 1 ano com 1.376 mulheres (idade média de $54 \pm 4,6$ anos) com ECs 0,625 mg/MPA 2,5 mg ($n = 340$), ECs 0,625 mg/MPA 5 mg ($n = 338$), ECs 0,625 mg + MPA 5 mg ($n = 351$) ou ECs 0,625 mg (Preamarin® 0,625 mg) ($n = 347$), os resultados de biopsias avaliáveis em 12 meses ($n = 279, 274, 277$ e 283 , respectivamente) mostraram reduzir o risco de hiperplasia endometrial nos dois grupos de tratamento de ECs/MPA (menos que 1%) e no grupo de tratamento de ECs+MPA (menos que 1%; 1% quando foi incluída hiperplasia focal) quando comparados ao grupo com ECs isolados (8%; 20% quando foi incluída hiperplasia focal) (ver Tabela 2).

TABELA 2: INCIDÊNCIA DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL APÓS 1 ANO DE TRATAMENTO				
	----- Grupos -----			
	ECs/MPA (0,625 mg/2,5 mg)	ECs/MPA (0,625 mg/5 mg)	ECs+MPA (0,625 mg + 5 mg)	Preamarin® 0,625 mg
Nº. total de pacientes	340	338	351	347
Nº. de pacientes com biopsias avaliáveis	279	274	277	283
Nº. (%) de pacientes com biopsias:				
Toda hiperplasia focal e não focal	2 (<1) *	0 (0) *	3 (1) *	57 (20)
Excluindo hiperplasia focal cística	2 (<1) *	0 (0) *	1 (<1) *	25 (8)

* Significante ($p < 0,001$) em comparação com Preamarin® (0,625 mg) isolado.

No primeiro ano do estudo *Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen* (HOPE), 2.001 mulheres (idade média de $53,3 \pm 4,9$ anos), das quais 88% eram caucasianas, foram tratadas com ECs isolados 0,625 mg (Preamarin® 0,625 mg) ($n = 348$), ECs isolados 0,45 mg ($n = 338$), ECs isolados 0,3 mg (Preamarin® 0,3 mg) ($n = 326$) ou ECs 0,625 mg/MPA 2,5 mg ($n = 331$), ECs 0,45 mg/MPA 1,5 mg ($n = 331$) ou ECs 0,3 mg/MPA 1,5 mg ($n = 327$). Os resultados de biopsias endometriais avaliáveis em 12 meses mostraram reduzir o risco de hiperplasia endometrial ou câncer nos grupos de tratamento com ECs/MPA em comparação aos grupos de tratamento correspondentes com ECs isolados, exceto para os grupos ECs 0,3 mg/MPA 1,5 mg e ECs isolados 0,3 mg (Preamarin® 0,3 mg) no qual houve apenas um caso (ver Tabela 3).

Não foi observada hiperplasia endometrial ou câncer em pacientes tratadas com regime combinado contínuo que continuaram o segundo ano no subestudo de osteoporose e metabolismo do estudo HOPE (ver Tabela 4).

TABELA 3: INCIDÊNCIA DE HIPERPLASIA/CÂNCER ^a ENDOMETRIAL APÓS 1 ANO DE TRATAMENTO ^b						
Paciente	----- Grupos -----					
	ECs/MPA (0,625 mg/2,5 mg)	Premarin® 0,625 mg	ECs/MPA (0,45 mg/1,5 mg)	ECs isolados (0,45 mg)	ECs/MPA (0,3 mg/1,5 mg)	Premarin® 0,3 mg
Nº. total de pacientes	331	348	331	338	327	326
Nº. de pacientes com biopsias avaliáveis	278	249	272	279	271	269
Nº. (%) de pacientes com biopsias:						
Hiperplasia/ câncer ^a (consenso)	0 (0) ^d	20 (8)	1 (<1) ^{a,d}	9 (3)	1 (<1) ^e	1 (<1) ^a

^a Todos os casos de hiperplasia/câncer foram hiperplasia endometrial, exceto para uma paciente no grupo Premarin® 0,3 mg diagnosticada com câncer endometrial na biopsia endometrial e uma paciente no grupo ECs/MPA (0,45 mg/1,5 mg) diagnosticada com câncer endometrial, baseado na biopsia endometrial.

^b Dois (2) patologistas primários avaliaram cada biopsia endometrial. Onde houve falta de concordância sobre a presença ou ausência de hiperplasia/câncer entre os dois, um terceiro patologista participou da decisão (consenso).

^c Para que uma biopsia endometrial fosse contada como hiperplasia ou câncer endometrial consensual, pelo menos 2 patologistas tinham que concordar com o diagnóstico.

^d Significante ($p < 0,05$) em comparação com a dose correspondente de Premarin® isoladamente.

^e Não significativo em comparação com a dose correspondente de Premarin® isoladamente.

TABELA 4: INCIDÊNCIA DE HIPERPLASIA/CÂNCER ^a ENDOMETRIAL APÓS 2 ANOS DE TRATAMENTO ^b						
Paciente	----- Grupos -----					
	ECs/MPA (0,625 mg/2,5 mg)	Premarin® 0,625 mg	ECs/MPA (0,45 mg/1,5 mg)	ECs isolados (0,45 mg)	ECs/MPA (0,3 mg/1,5 mg)	Premarin® 0,3 mg
Nº. total de pacientes	75	65	75	74	79	73
Nº. de pacientes com biopsias avaliáveis	62	55	69	67	75	63
Nº. (%) de pacientes com biopsias:						
Hiperplasia/ câncer ^a (consenso ^c)	0 (0) ^d	15 (27)	0 (0) ^d	10 (15)	0 (0) ^d	2 (3)

^a Todos os casos de hiperplasia/câncer foram hiperplasia endometrial em pacientes que continuarão pelo segundo ano no subestudo de osteoporose e metabolismo do estudo HOPE.

^b Dois (2) patologistas primários avaliaram cada biopsia endometrial. Onde houve falta de concordância sobre a presença ou ausência de hiperplasia/câncer entre os dois, um terceiro patologista participou da decisão (consenso).

^c Para que uma biopsia endometrial fosse contada como hiperplasia ou câncer endometrial consensual, pelo menos 2 patologistas tinham que concordar com o diagnóstico.

^d Significante ($p < 0,05$) em comparação com a dose correspondente de Premarin® isoladamente.

Efeitos no Sangramento Uterino ou *Spotting*

Os efeitos de ECs/MPA no sangramento uterino ou *spotting*, conforme registrado diariamente em cartões diários, foram avaliados em dois estudos clínicos. Os resultados são mostrados nas Figuras 1 e 2.

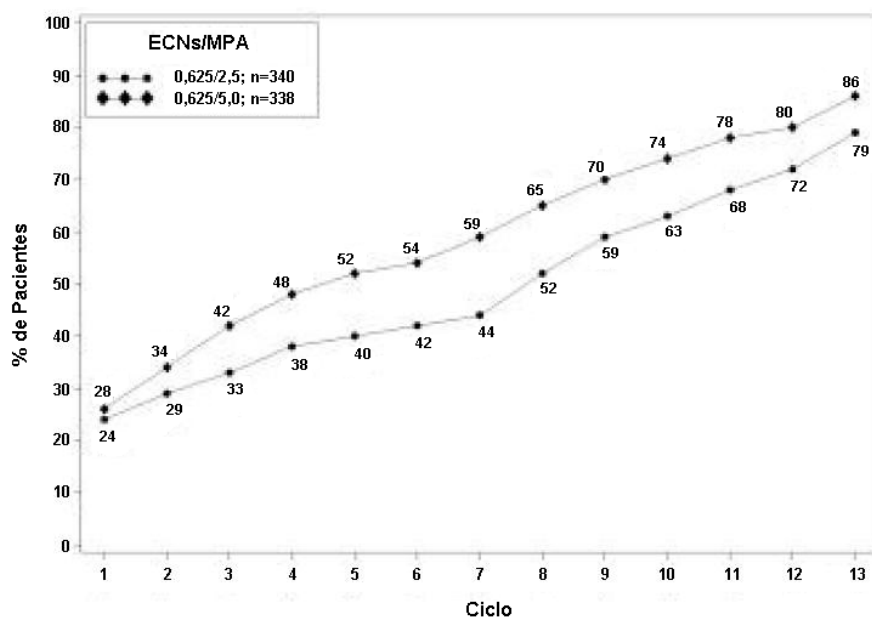


FIGURA 1. PACIENTES COM AMENORREIA EM CICLOS CONSECUTIVOS AO LONGO DO TEMPO – PORCENTAGENS DE MULHERES SEM SANGRAMENTO OU *SPOTTING* EM UM DETERMINADO CICLO ATÉ O CICLO 13 PARA POPULAÇÃO COM INTENÇÃO DE TRATAR, LOCF

Nota: é mostrada a porcentagem de pacientes amenorreicas em um determinado ciclo e até o Ciclo 13. Se dados estivessem faltando, era considerado o valor de sangramento do último dia relatado (LOCF).

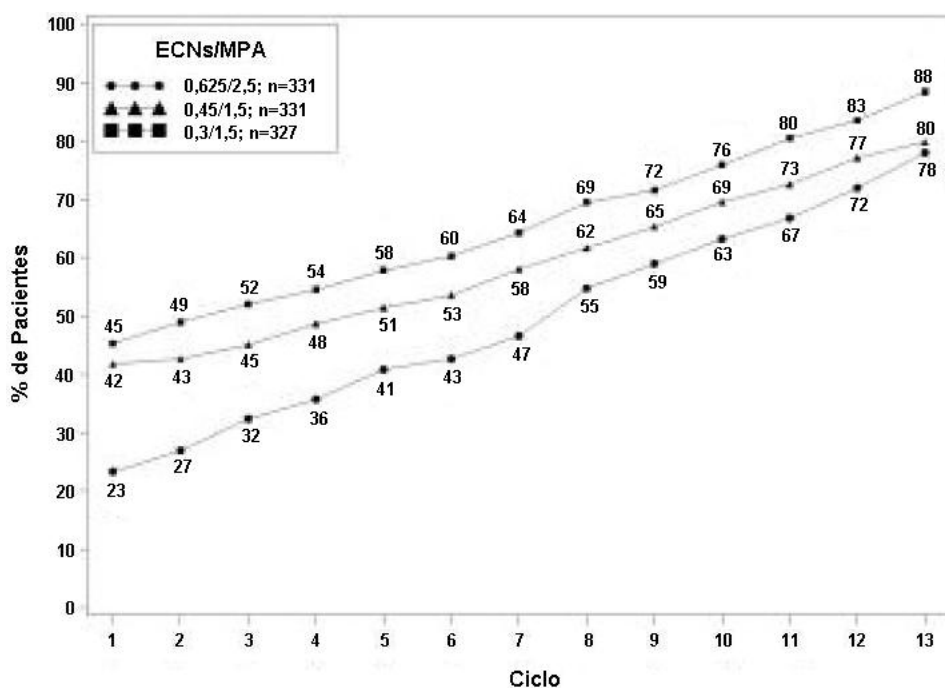


FIGURA 2. PACIENTES COM AMENORREIA EM CICLOS CONSECUTIVOS AO LONGO DO TEMPO – PORCENTAGENS DE MULHERES SEM SANGRAMENTO OU *SPOTTING* EM UM DETERMINADO CICLO ATÉ O CICLO 13 PARA POPULAÇÃO COM INTENÇÃO DE TRATAR, LOCF

Nota: é mostrada a porcentagem de pacientes amenorreicas em um determinado ciclo e até o Ciclo 13. Se dados estivessem faltando, era considerado o valor de sangramento do último dia relatado (LOCF).

Efeitos na densidade de mineral óssea

Estudo Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen (HOPE)

O estudo HOPE foi um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo/substância ativa, multicêntrico de mulheres saudáveis na pós-menopausa, com útero intacto. As mulheres (idade média de $53,3 \pm 4,9$ anos) estavam, em média, $2,3 \pm 0,9$ anos em menopausa e tomavam um comprimido de 600 mg de cálcio (Caltrate®) diariamente. As mulheres não recebiam suplementos de vitamina D. Elas foram tratadas com ECs/MPA (0,625 mg/2,5 mg, 0,45 mg/1,5 mg, 0,3 mg/1,5 mg), doses comparáveis de ECs isolados ou placebo. A prevenção da perda óssea foi avaliada pela medida da densidade mineral óssea (BMD), primeiramente na coluna lombar anteroposterior (L₂ a L₄). Secundariamente, foram analisadas também as medidas de BMD do corpo inteiro, do colo e do trocânter femoral. Osteocalcina sérica, cálcio urinário, e N-telopeptídeo foram usados como marcadores do *turnover* ósseo (BTM) nos ciclos 6, 13, 19, e 26.

Pacientes com intenção de tratar

Todos os grupos de tratamento com medicamento mostraram diferenças significativas em relação ao placebo em cada um dos quatro parâmetros final de BMD nos ciclos 6, 13, 19, e 26. As alterações percentuais da fase basal à avaliação final são mostradas na Tabela 5.

TABELA 5: ALTERAÇÃO PERCENTUAL NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA: COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS ATIVOS E PLACEBO NA POPULAÇÃO COM INTENÇÃO DE TRATAR				
Região Avaliada Grupo de Tratamento ^a	Nº. de Indivíduos	Fase Basal (g/cm ²) Média ± DP	Alteração a partir da Fase Basal (%) Média Ajustada ± EP	Valor p vs. Placebo
BMD de L₂ a L₄				
0,625/2,5	81	$1,14 \pm 0,16$	$3,28 \pm 0,37$	< 0,001
0,45/1,5	89	$1,16 \pm 0,14$	$2,18 \pm 0,35$	< 0,001
0,3/1,5	90	$1,14 \pm 0,15$	$1,71 \pm 0,35$	< 0,001
Placebo	85	$1,14 \pm 0,14$	$-2,45 \pm 0,36$	
BMD no corpo total				
0,625/2,5	81	$1,14 \pm 0,08$	$0,87 \pm 0,17$	< 0,001
0,45/1,5	89	$1,14 \pm 0,07$	$0,59 \pm 0,17$	< 0,001
0,3/1,5	91	$1,13 \pm 0,08$	$0,60 \pm 0,16$	< 0,001
Placebo	85	$1,13 \pm 0,08$	$-1,50 \pm 0,17$	
BMD no colo femoral				
0,625/2,5	81	$0,89 \pm 0,14$	$1,62 \pm 0,46$	< 0,001
0,45/1,5	89	$0,89 \pm 0,12$	$1,48 \pm 0,44$	< 0,001
0,3/1,5	91	$0,86 \pm 0,11$	$1,31 \pm 0,43$	< 0,001
Placebo	85	$0,88 \pm 0,14$	$-1,72 \pm 0,45$	
BMD no trocânter femoral				
0,625/2,5	81	$0,77 \pm 0,14$	$3,35 \pm 0,59$	0,002
0,45/1,5	89	$0,76 \pm 0,12$	$2,84 \pm 0,57$	0,011
0,3/1,5	91	$0,76 \pm 0,12$	$3,93 \pm 0,56$	< 0,001
Placebo	85	$0,75 \pm 0,12$	$0,81 \pm 0,58$	

^a Identificado pela dosagem (mg/mg) de ECs/MPA ou placebo.

EP = erro padrão

A Figura 3 mostra o percentual cumulativo de mulheres com alterações a partir da fase basal da BMD na coluna espinhal igual ou maior que o valor mostrado no eixo x.

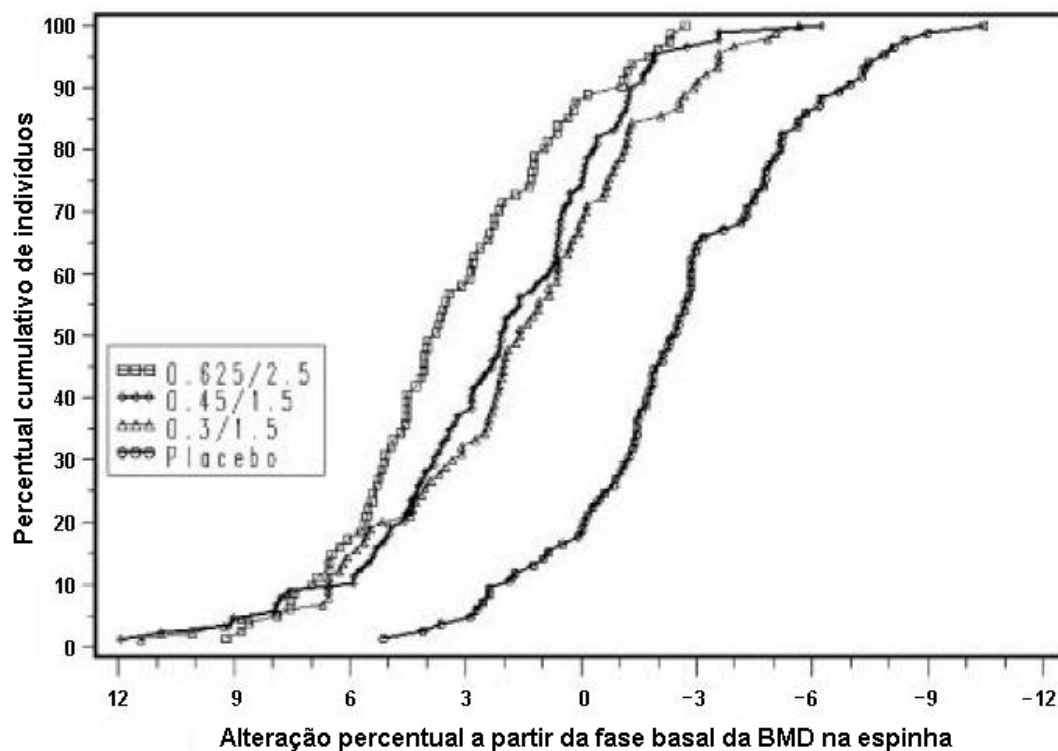


FIGURA 3. PERCENTUAL CUMULATIVO DE INDIVÍDUOS COM ALTERAÇÕES A PARTIR DA FASE BASAL DA BMD NA COLUNA ESPINHAL PARA DETERMINADA MAGNITUDE OU MAIOR NOS GRUPOS ECs/MPA E PLACEBO

As alterações percentuais da média a partir da fase base da BMD da L_2 a L_4 para mulheres que completaram o estudo de densidade óssea estão demonstradas com barras de erro padrão por grupo de tratamento na Figura 4. Diferenças significativas entre cada um dos grupos de dosagem ECs/MPA e placebo foram encontradas nos ciclos 6, 13, 19 e 26.

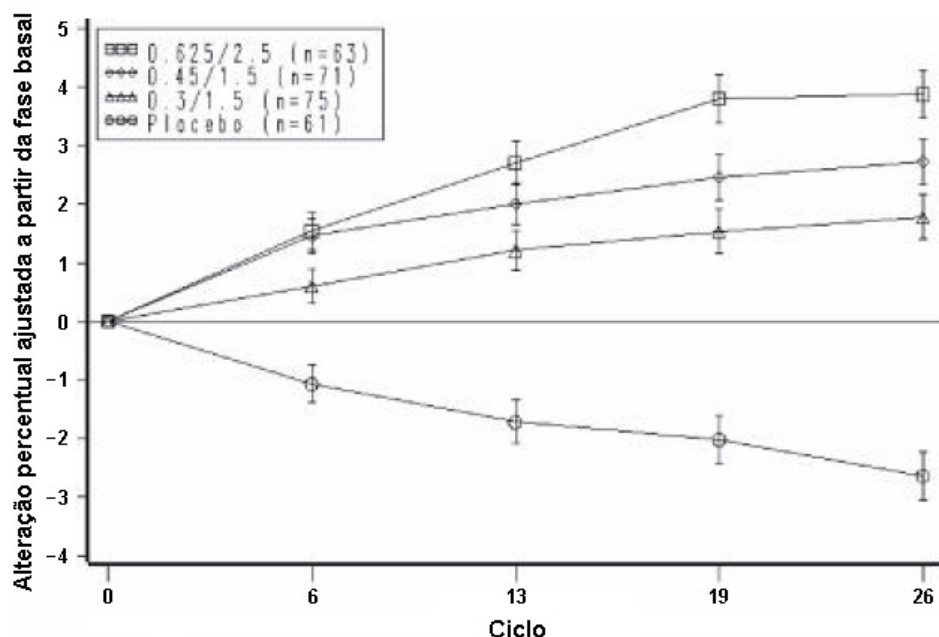


FIGURA 4. ALTERAÇÃO PERCENTUAL DA MÉDIA AJUSTADA (EP) A PARTIR DA FASE BASAL DA BMD NA COLUNA ESPINHAL EM CADA CICLO PARA OS GRUPOS ECs/MPA E PLACEBO

Os marcadores do *turnover* ósseo osteocalcina sérica e N-telopeptídeo urinário diminuíram significativamente ($p < 0,001$) em todos os grupos de tratamento com medicamento nos ciclos 6, 13, 19, e 26 em comparação ao grupo placebo. As diminuições médias maiores a partir da fase basal foram observadas nos grupos que receberam medicamento do que no grupo placebo. As diferenças significativas em relação ao placebo foram menos frequentemente observadas no cálcio urinário; somente com ECs 0,625 mg/MPA 2,5 mg e 0,45 mg/MPA 1,5 mg houve significativamente diminuições médias maiores que com placebo em 3 ou mais de 4 pontos de tempo.

Estudos do *Women's Health Initiative* (WHI)

O estudo *Women's Health Initiative* (WHI) incluiu aproximadamente 27.000 mulheres predominantemente saudáveis na pós-menopausa em dois sub-estudos para avaliar os riscos e benefícios de estrogênios equinos conjugados (EC) [0,625 mg diariamente] isolados ou em combinação com acetato de medroxiprogesterona (MPA) [0,625 mg / 2,5 mg diariamente] em comparação a placebo na prevenção de certas doenças crônicas. O parâmetro primário foi a incidência de doença coronariana cardíaca (DCC), definida como infarto do miocárdio não fatal (IM), IM silencioso e morte por DCC, com câncer de mama invasivo como resultado adverso primário. Um índice global incluiu a ocorrência precoce de DCC, câncer de mama invasivo, acidente vascular cerebral (AVC), embolia pulmonar (EP), câncer endometrial (somente no subestudo com ECs+MPA), câncer colorretal, fratura de quadril, ou morte devido a outras causas. O sub-estudo não avaliou os efeitos de ECs+MPA ou ECs isolados sobre os sintomas da menopausa.

O sub-estudo de estrogênio mais progestagênio foi interrompido precocemente. De acordo com a regra pré-definida para a interrupção, após um acompanhamento médio de 5,6 anos de tratamento, o aumento no risco de câncer de mama e eventos cardiovasculares superaram os benefícios específicos incluídos no índice global. O risco absoluto excessivo de eventos incluídos no índice global foi de 19 por 10.000 mulheres-ano.

Para aqueles resultados incluídos no índice global do WHI que alcançaram significância estatística após acompanhamento de 5,6 anos, os riscos absolutos excessivos por 10.000 mulheres-ano no grupo tratado com ECs+MPA foram 8 vezes mais AVCs, 10 vezes mais EPs e 8 vezes mais cânceres de mama invasivos, enquanto que as reduções de risco absoluto por 10.000 mulheres-ano foram de 6 vezes menos cânceres colorretais e 5 vezes menos fraturas de quadril.

Resultados do sub-estudo de estrogênio mais progestagênio de WHI que incluíram 16.608 mulheres (idade média de 63 anos; variação de 50 a 79: 83,9% Brancas, 6,8% Negras, 5,4% Hispânicas, 3,9% Outras) são apresentados na Tabela 6. Esses resultados refletem os dados adjudicados centralmente após um acompanhamento médio de 5,6 anos.

TABELA 6: RISCO RELATIVO E ABSOLUTO REPORTADOS A PARTIR DO SUBESTUDO DO WHI COM ESTROGÊNIO ASSOCIADO A PROGESTAGÊNIO EM UMA MÉDIA DE 5,6 ANOS ^a			
Evento	Risco Relativo ECs/MPA vs. Placebo (ICn 95% ^b)	ECs/MPA (n = 8.506)	Placebo (n = 8.102)
		Risco Absoluto por 10.000 mulheres-ano	
Eventos de DCC ¹	1,23 (0,99 – 1,53)	41	34
IM não fatal ^{b, 2}	1,28 (1,00 – 1,63)	31	25
Morte por DCC ²	1,10 (0,70 – 1,75)	8	8
Todos os AVCs ¹	1,31 (1,03 – 1,68)	33	25
AVC isquêmico ³	1,44 (1,09 – 1,90)	26	18
Trombose venosa profunda ^{c, 4}	1,95 (1,43 – 2,67)	26	13
Embolia pulmonar (EP) ⁴	2,13 (1,45 – 3,11)	18	8
Câncer de mama invasivo ^{d, 5}	1,24 (1,01 – 1,54)	41	33
Câncer colorretal ⁶	0,61 (0,42 – 0,87)	10	16
Câncer endometrial ^{c, 7}	0,81 (0,48 – 1,36)	6	7
Câncer cervical ^{c, 7}	1,44 (0,47 – 4,42)	2	1
Fratura de quadril ^{b, 8}	0,67 (0,47 – 0,96)	11	16
Fraturas vertebrais ^{c, 8}	0,65 (0,46 – 0,92)	11	17
Fraturas de antebraço/punho ^{c, 8}	0,71 (0,59 – 0,85)	44	62
Fraturas totais ^{c, 8}	0,76 (0,69 – 0,83)	152	199
Mortalidade em geral ^{e, 1}	1,00 (0,83 – 1,19)	52	52
Índice global ^{f, 1}	1,13 (1,02 – 1,25)	184	165

^a Os resultados são baseados nos dados definidos centralmente.

^b Intervalos de confiança nominais não ajustados para verificações e comparações múltiplas.

^c Não incluído no “índice global”.

^d Inclui câncer de mama metastático e não metastático, com exceção de câncer de mama *in situ*.

^e Todas as mortes, exceto as de câncer de mama ou colorretal, DCC determinado/provável, EP ou doença cerebrovascular.

^f Um subconjunto de eventos foi combinado em um “índice global” definido como a ocorrência mais precoce de eventos de DCC, câncer de mama invasivo, AVC, EP, câncer colorretal, fratura de quadril ou morte devido a outras causas.

O tempo de início da terapia estrogênica relativo ao início da menopausa pode afetar o perfil geral de riscos e benefícios. O subestudo com estrogênio mais progestagênio do WHI estratificado por idade mostrou em mulheres de 50-59 anos de idade uma tendência não significativa em direção ao risco reduzido para mortalidade total [HR 0,69 (IC 95% 0,44 – 1,07)]. ¹

TABELA 7: RESULTADOS DO SUBESTUDO DO WHI PARA TERAPIA HORMONAL (TH) (ECs + MPA) ESTRATIFICADOS POR IDADE NA FASE BASAL						
Idade	50 – 59 anos		60 – 69 anos		70 – 79 anos	
Parâmetro	TH (n = 2.839)	Placebo (n = 2.683)	TH (n = 3.853)	Placebo (n = 3.657)	TH (n = 1.814)	Placebo (n = 1.762)
DCC ^{a, 1}						
Nº. de casos	38	27	78	72	79	54
Risco absoluto (N) ^b	22	17	36	36	82	58
Relação de risco (IC 95%)	1,29 (0,79-2,12)		1,03 (0,74-1,43)		1,48 (1,04-2,11)	
Câncer de mama invasivo ⁵						
Nº. de casos	52	40	94	72	53	38
Risco absoluto (N) ^b	31	26	44	36	54	41
Relação de risco (IC 95%)	1,20 (0,80-1,82)		1,22 (0,90-1,66)		1,34 (0,88-2,04)	
TEV ⁴						
Nº. de casos	32	13	76	38	60	25
Risco absoluto (N) ^b	19	8	35	19	62	27
Relação de risco ^c (IC 95%)	2,27 (1,19-4,33)		4,28 (2,38-7,72)		7,46 (4,32-14,38)	
AVC ¹						
Nº. de casos	26	16	72	48	61	48
Risco absoluto (N) ^b	15	10	34	24	63	52
Relação de risco (IC 95%)	1,41 (0,75-2,65)		1,37 (0,95-1,97)		1,21 (0,82-1,78)	
Câncer colorretal ⁶						
Nº. de casos	7	8	22	38	14	26
Risco absoluto (N) ^b	4	5	10	19	14	28
Relação de risco ^d (IC 95%)	0,79		0,54		0,51	
Fratura de quadril ⁸						
Nº. de casos	1	5	19	23	32	45
Risco absoluto (N) ^b	1	3	9	11	33	48
Relação de risco (IC 95%)	0,17 (0,02-1,43)		0,76 (0,41-1,39)		0,69 (0,44-1,08)	
Mortalidade geral ¹						
Nº. de casos	35	47	111	94	103	95
Risco absoluto (N) ^b	21	30	51	47	106	101
Relação de risco (IC 95%)	0,69 (0,44-1,07)		1,09 (0,83-1,44)		1,06 (0,80-1,41)	

^a DCC definida como infarto do miocárdio ou morte coronariana.

^b Risco absoluto por 10.000 pessoas-ano.

^c Relações de risco de TEV (tromboembolismo venoso) comparadas a mulheres com 50 – 59 anos de idade recebendo placebo.

^d Intervalos de confiança não relatados.

Estudo de Memória da Women's Health Initiative

No Estudo de Memória do *Women's Health Initiative* (WHIMS) com estrogênio mais* progestagênio, um estudo auxiliar do WHI, foram inscritas 4.532 mulheres predominantemente saudáveis e na pós-menopausa com 65 anos de idade ou mais velhas (47% com 65 a 69 anos de idade; 35% com 70 a 74 anos de idade; e 18% com 75 anos ou mais) para avaliar os efeitos de ECs (0,625 mg) mais MPA (2,5 mg) administrados diariamente na incidência de possível demência (resultado primário) em comparação ao placebo.

Após um acompanhamento médio de quatro anos, um risco relativo de possível demência para ECs (0,625 mg) mais MPA (2,5 mg) *versus* placebo foi de 2,05 (IC de 95% 1,21-3,48). O risco absoluto de possível demência para ECs (0,625 mg) mais MPA (2,5 mg) *versus* placebo foi de 45 *versus* 22 casos por 10.000 mulheres-ano. Conforme definido neste estudo, possível demência incluiu doença de Alzheimer (DA), demência vascular (DV) e tipos mistos (contendo características de ambas DA e DV). A classificação mais comum de possível demência no grupo de tratamento e no grupo placebo foi DA.⁹ Considerando que o subestudo foi conduzido com mulheres de 65 a 79 anos de idade, não se sabe se estes achados se aplicam a mulheres mais jovens na pós-menopausa, ou se estão associados a achados relacionados à idade (ver **Advertências e Precauções**).⁹

Referências

1. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-1477.
2. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349(6):523-534.
3. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: The Women's Health Initiative: A randomized trial. *JAMA*. 2003;289(20):2673-2684.
4. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-1580.
5. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-3253.
6. Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350(10):991-1004.
7. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1739-1748.
8. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1729-1738.
9. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment on postmenopausal women: The Women's Health Initiative study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(20):2651-2662.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Totelle® Ciclo é uma associação de estradiol e trimegestona.

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

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

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

Informações clínicas sobre Totelle® Ciclo

- Alívio dos sintomas da menopausa nas primeiras semanas de tratamento.
- Amenorréia em pelo menos 81% das mulheres a partir do Ciclo 6 e em até 94% no segundo ano de tratamento.

Mecanismo de Ação

Estrogênios endovenosos são responsáveis, em grande parte, pelo desenvolvimento e manutenção do sistema reprodutivo feminino e características sexuais secundárias. Embora os estrogênios circulantes existam em um equilíbrio dinâmico de interconversões metabólicas, o estradiol é o principal estrogênio humano intracelular e é substancialmente mais potente que seus metabólitos, estrona e estriol, no nível de receptor.

A fonte primária de estrogênio em mulheres adultas com ciclos normais é o folículo ovariano, que secreta de 70 a 500 mcg de estradiol diariamente, dependendo da fase do ciclo menstrual. Após a menopausa, a maioria do estrogênio endógeno é produzido pela conversão da androstenediona, secretada pelo córtex adrenal, em estrona nos tecidos periféricos. Portanto, a estrona e sua forma sulfato-conjugada, sulfato de estrona, são os estrogênios circulantes mais abundantes em mulheres na pós-menopausa.

Os estrogênios agem através da ligação aos receptores nucleares nos tecidos estrogênio-responsivos. Até o momento foram identificados 2 receptores de estrogênio. A proporção destes varia de tecido para tecido.

Os estrogênios circulantes modulam a secreção pituitária das gonadotropinas, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH), pelo mecanismo de *feedback* negativo. Os estrogênios agem reduzindo os níveis elevados dessas gonadotropinas encontradas em mulheres na pós-menopausa.

O MPA administrado parenteralmente inibe a produção de gonadotropina, que por sua vez previne a maturação folicular e ovulação, embora dados disponíveis indiquem que isto não ocorre quando a dosagem oral geralmente recomendada é ingerida como uma dose única diária.

O MPA pode alcançar seu efeito benéfico no endométrio em parte pela diminuição dos receptores nucleares de estrogênio e supressão da síntese epitelial de DNA no tecido endometrial. Não foram percebidos efeitos androgênicos e anabólicos do MPA, mas o ativo é aparentemente isento de atividade estrogênica significativa.

Farmacodinâmica

Atualmente não há dados farmacodinâmicos conhecidos para ECs/MPA ou ECs+MPA.

Propriedades Farmacocinéticas

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

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

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

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

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

Em mulheres com disfunção renal leve a moderada (depuração de creatinina > 30 mL/min/1,73 m²), não foram observados efeitos sobre a concentração plasmática de estradiol, trimegestona e sulfato de trimegestona. Em mulheres com disfunção renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m²), os dados são poucos, mas indicam aumento das concentrações plasmáticas de estradiol e sulfato de trimegestona.

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

Absorção

ECs são solúveis em água e são bem absorvidos no trato gastrointestinal após liberação da formulação do produto. A drágea de ECs libera ECs lentamente durante várias horas. Concentrações plasmáticas máximas são alcançadas aproximadamente em 6-10 horas após administração da drágea com ECs. Os estrogênios são geralmente eliminados de forma quase paralela, com meia-vida variando de 10-20 horas quando corrigidos por concentrações endógenas, se necessário.

Efeito com alimentos: foram conduzidos estudos com doses únicas em mulheres saudáveis na pós-menopausa para investigar interação medicamentosa potencial quando ECs/MPA ou ECs+MPA são administrados com desjejum com alto teor de gordura. A administração com alimentos diminuiu a C_{máx} da estrona total de 18 a 34% e aumentou a C_{máx} da equilina total em 38% quando comparado ao estado de jejum, sem outro efeito na taxa ou extensão de absorção de outros estrogênios conjugados ou não. A administração com alimentos aproximadamente dobra a C_{máx} do MPA e aumenta a AUC do MPA por aproximadamente 20 a 30%.

Proporcionalidade de dose: os valores de C_{máx} e AUC para o MPA observados em dois estudos separados de farmacocinética conduzidos com dois comprimidos de ECs/MPA (0,625 mg/2,5 mg) ou dois comprimidos de ECs/MPA ou ECs+MPA (0,625 mg/5 mg) mostraram proporcionalidade de dose não linear; o dobro da dose de MPA de 2 x 2,5 mg a 2 x 5 mg aumentou a C_{máx} e AUC média em 3,2 e 2,8 vezes, respectivamente.

A proporcionalidade de dose de estrogênios e MPA foi avaliada pela combinação de dados farmacocinéticos cruzados com outros dois estudos, totalizando 61 mulheres saudáveis na pós-menopausa. Doses de ECs de 2 x 0,3 mg, 2 x 0,45 mg ou 2 x 0,625 mg foram administradas isoladamente ou em combinação com doses de MPA de 2 x 1,5 mg ou 2 x 2,5 mg. A maioria dos componentes estrogênio demonstraram proporcionalidade de dose; no entanto, vários componentes estrogênio não. Os parâmetros de farmacocinética do MPA aumentaram de forma proporcional à dose.

Distribuição

A distribuição de estrogênios exógenos é similar a de estrogênios endógenos. Os estrogênios são amplamente distribuídos no corpo e são geralmente encontrados em altas concentrações nos órgãos-alvo de hormônio sexual. Os estrogênios circulam no sangue em grande parte ligados à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) e albumina; o MPA é ligado aproximadamente 90% a proteínas plasmáticas, mas não é ligado à SHBG.

Metabolismo

Os estrogênios exógenos são metabolizados da mesma forma que os estrogênios endógenos. Os estrogênios circulantes existem em um equilíbrio dinâmico de interconversões metabólicas. Estas transformações ocorrem principalmente no fígado. O estradiol é convertido reversivelmente em estrona e ambos podem ser convertidos em estriol, que é o maior metabólito urinário. Os estrogênios também sofrem recirculação entero-hepática via conjugação com sulfato ou glicuronídeo no fígado, secreção biliar no intestino e hidrólise no intestino seguida de reabsorção. Em mulheres na pós-menopausa, uma proporção significativa de estrogênios circulantes existe como sulfato conjugados, especialmente sulfato de estrona, que serve como reservatório circulante para a formação de mais estrogênios ativos. O metabolismo e a eliminação ocorrem primariamente no fígado via hidroxilação, com conjugação subsequente e eliminação na urina.

Excreção

O estradiol, a estrona e o estriol são excretados na urina, juntamente com glicuronídeo e sulfato conjugados. A maioria dos metabólitos do MPA é excretada como glicuronídeo conjugados, com apenas pequenas quantidades excretadas como sulfatos.

Populações especiais

Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos em populações especiais, incluindo pacientes com insuficiência renal ou hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Gravidez diagnosticada ou suspeita (ver item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez e Lactação**)
- Sangramento genital anormal de causa indeterminada
- Antecedente pessoal, diagnóstico ou suspeita de câncer de mama
- Neoplasia estrogênio-dependente, diagnosticada ou suspeita (por ex., câncer endometrial, hiperplasia endometrial)
- História atual ou anterior de doença tromboembólica arterial confirmada (p. ex.: acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio) ou tromboembolismo venoso confirmado (como trombose venosa profunda, embolia pulmonar)
- Disfunção ou doença hepática atual ou crônica
- Distúrbios trombofílicos conhecidos (por ex., proteína C, proteína S ou deficiência de antitrombina)
- Hipersensibilidade conhecida ou suspeita a qualquer dos seus componentes

Categoria de risco C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Riscos adicionais ou aumentados podem estar associados ao uso da terapia de estrogênio/progestagênio combinados em comparação aos esquemas com estrogênio isoladamente. Estes incluem um risco aumentado de infarto do miocárdio, embolia pulmonar, câncer de mama invasivo e câncer de ovário.

Risco Cardiovascular

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

Foi relatado que a TRE aumenta o risco de acidente vascular cerebral (AVC) e trombose venosa profunda (TVP).

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

Pacientes com risco de desenvolver enxaqueca com aura tem mais risco de isquemia por acidente vascular cerebral e devem ser mantidos em observação.

- ***Acidente Vascular Cerebral***

No subestudo da associação estrogênio/progestagênio do estudo WHI (ver item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**), foi relatado aumento estatisticamente significativo de acidente vascular cerebral (AVC) nas mulheres tratadas com a associação estrogênio/progestagênio em comparação às que receberam o placebo (33 *versus* 25 por 10.000 mulheres-ano). O aumento do risco foi demonstrado após o primeiro ano e se manteve.

Se houver ocorrência ou suspeita de AVC, os estrogênios devem ser descontinuados imediatamente (ver item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

No subestudo do estudo WHI com estrogênio isoladamente, foi relatado aumento estatisticamente significativo de acidente vascular cerebral (AVC) nas mulheres com 50 a 79 anos de idade tratadas ECs (0,625 mg) em comparação às mulheres do mesmo grupo de idade que receberam o placebo (45 *versus* 33 por 10.000 mulheres-ano). O aumento do risco foi demonstrado durante o primeiro ano e se manteve.

Análises do subgrupo de mulheres com 50 a 59 anos de idade sugerem que não há aumento do risco de AVC para aquelas mulheres tratadas com ECs (0,625 mg) *versus* aquelas tratadas com placebo (18 *versus* 21 por 10.000 mulheres-ano).

- ***Doença Coronariana***

No subestudo da associação estrogênio/progestagênio do estudo WHI, houve aumento estatisticamente não significativo do risco de eventos de doença cardíaca coronariana (DCC) (definidos como IM não-fatal, IM silencioso ou óbito devido a DCC) em mulheres tratadas com a associação estrogênio/progestagênio em comparação às que receberam o placebo (41 *versus* 34 por 10.000 mulheres-ano). Foi demonstrado aumento do risco relativo no primeiro ano e foi relatada tendência à redução do risco relativo do segundo ao quinto ano.

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

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

Depois do Estudo HERS original, 2.321 mulheres concordaram em participar de uma extensão desse estudo de forma aberta, denominada HERS II. O seguimento médio no HERS II foi de 2,7 anos, resultando em um acompanhamento total de 6,8 anos. As taxas de eventos de DCC foram equivalentes nas mulheres do grupo tratado com hormônio e nas do grupo placebo nos Estudos HERS e HERS II e nos dois combinados.

- ***Tromboembolismo Venoso***

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

No subestudo do WHI com estrogênio isoladamente, relatou-se que o risco aumentado de TVP foi estatisticamente significativo (23 *versus* 15 por 10.000 mulheres-ano). Foi relatado aumento do risco de EP, embora não tenha alcançado significância estatística. Foi demonstrado aumento do risco de TEV (TVP e EP) durante os dois primeiros anos (30 *versus* 22 por 10.000 mulheres-ano).

Se houver ocorrência ou suspeita de TEV, os estrogênios devem ser descontinuados imediatamente (ver item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**)

Se houver perda repentina da visão, parcial ou total, ou início repentino de proptose, diplopia ou enxaqueca, interromper o uso de Totelle® Ciclo até que se realize uma avaliação. Se o exame revelar papiledema ou lesões vasculares retinianas, Totelle® Ciclo deve ser descontinuado. Trombose vascular retiniana foi relatada em pacientes que recebem estrogênio com ou sem progestagênio.

Se possível, Totelle® Ciclo deve ser descontinuado, no mínimo, quatro a seis semanas antes de cirurgia associada a um aumento no risco de tromboembolismo ou durante períodos de imobilização prolongada.

Neoplasias Malignas

- ***Câncer Endometrial***

A hiperplasia endometrial (um possível precursor do cancer endometrial) é relatado em aproximadamente 1% ou menos em paciente que estão em tratamento com estrógenos/progestagênio.

O uso de estrogênios isolados em mulheres com um útero intacto foi associado com um aumento do risco de câncer endometrial (**ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

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

Demonstrou-se que o acréscimo de um progestagênio à terapia estrogênica pós-menopausa reduz o risco de hiperplasia endometrial, que pode ser um precursor do câncer endometrial (ver **Gerais**).

Em um subgrupo do WHI (ver item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**) não se observou aumento do risco de câncer endometrial após tratamento médio de 5,6 anos com a associação estrogênio/progestagênio em comparação ao placebo.

É importante que todas as mulheres que recebem estrogênio ou a associação estrogênio/progestagênio sejam acompanhadas clinicamente. Medidas diagnósticas adequadas devem ser adotadas para excluir a presença de doença maligna em todos os casos de sangramento uterino anormal persistente ou recorrente não-diagnosticado.

- **Câncer de Mama**

Foram relatados resultados inconsistentes sobre o risco de câncer de mama em estudos envolvendo o uso de estrogênios por mulheres na pós-menopausa. O estudo clínico randomizado mais importante com relação ao fornecimento de informações sobre esse assunto é o WHI (ver item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). No subestudo do WHI com estrogênio isolado, após uma média de 7,1 anos de acompanhamento, estrogênios conjugados (0,625 mg por dia) não foram associados com um aumento do risco de câncer de mama invasivo. Análises do estado de saúde de pacientes que foram acompanhados por uma média de 10,7 anos depois da intervenção com EC, demonstraram que o risco de câncer de mama invasivo em mulheres hysterectomizadas aleatoriamente selecionadas para EC *versus* placebo foi similar durante a fase de intervenção e pós intervenção. A incidência cumulativa de câncer de mama de 0,27% (HR, 0,77; 95% CI, 0,62-0,95) observada no grupo EC (n=155) foi menor (estatisticamente significativa) quando comparada com 0,35% no grupo placebo (n=199).

Alguns estudos observacionais relataram um risco aumentado de câncer de mama devido à terapia com estrogênio isolado após vários anos de uso. O risco aumentou com a duração do uso e pareceu retornar ao valor basal dentro de aproximadamente 5 anos após a interrupção do tratamento.

Relatou-se que o uso de estrogênio resultou em um aumento de mamografias anormais que requerem avaliação adicional.

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

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

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

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

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

- ***Câncer de Ovário***

Em alguns estudos epidemiológicos, o uso da associação estrogênio/progestagênio e de estrogênios isolados tem sido associado com um risco aumentado de câncer de ovário durante múltiplos anos de uso. Outros estudos epidemiológicos não encontraram essas associações. A análise dos dados do estudo WHI sugere que a terapia com a associação estrogênio/progestagênio pode aumentar o risco de câncer de ovário.

Demência

O subestudo estrogênio-progestagênio do *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) - estudo auxiliar do WHI aplicado a mulheres de 65 a 79 anos na pós-menopausa - relatou um risco aumentado da probabilidade de desenvolver demência quando comparado com placebo (RR 2.05 (95% IC, 1.21-3.48). (ver item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Não se sabe ao certo se esses achados se aplicam a mulheres mais jovens na pós-menopausa (ver **Uso Geriátrico**).

Doença da Vesícula Biliar

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

Anormalidades Visuais

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

Sistema Imunológico

- ***Angioedema***

Estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar sintomas de angioedema, particularmente em mulheres com histórico de angioedema hereditário.

Retenção de Líquido

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

Hipertrigliceridemia

Deve-se ter cuidado com pacientes com hipertrigliceridemia preexistente, uma vez que casos raros de aumentos excessivos de triglicerídeos plasmáticos evoluindo para pancreatite foram relatados com terapia estrogênica nessa população.

Alteração da Função Hepática e Histórico de Icterícia Colestática

Deve-se ter cuidado com pacientes com histórico de icterícia colestática associada a uso anterior de estrogênios ou a gravidez e, no caso de recorrência, o medicamento deve ser descontinuado. Estrogênios podem ser mal metabolizados em pacientes com a função hepática comprometida.

Elevação da Pressão Arterial

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

Exacerbação de Outras Condições

A TRH pode causar exacerbação da asma, epilepsia, enxaqueca, com ou sem aura, porfiria, otosclerose, lúpus eritematoso sistêmico e hemangiomas hepáticos e deve ser utilizada com cuidado em mulheres com essas condições.

A endometriose pode ser exacerbada com a administração da TRE. Foram relatados alguns poucos casos de transformação maligna de implantes endometriais residuais em mulheres tratadas com a terapia de estrogênio isoladamente pós-histerectomia. Para mulheres com endometriose residual pós-histerectomia conhecida, deve-se considerar a adição de progestagênio.

Hipocalcemia

Estrogênios devem ser utilizados com cuidado em pacientes com doenças que possam predispor a hipocalcemia grave.

Hipotireoidismo

A administração de estrogênio leva a um aumento dos níveis da globulina de ligação à tireoide (TBG). Pacientes em terapia de reposição de hormônio tireoideano, que também estão recebendo estrogênios, podem necessitar de doses maiores de sua terapia de reposição tireoideana. Deve-se monitorar a função tireoideana dessas mulheres para manter os níveis de hormônios tireoideanos livres em um intervalo aceitável (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Interferência com Exames Laboratoriais e Diagnósticos**).

Sangramento Uterino

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

Monitorização Laboratorial

A administração de estrogênios deve ser orientada pela resposta clínica e não pelos níveis hormonais (p. ex.: estradiol, FSH).

Uso Geriátrico

Não houve número suficiente de mulheres idosas envolvidas em estudos clínicos utilizando de Totelle® Ciclo para determinar se aquelas acima de 65 anos de idade diferem das mulheres mais jovens nas respostas a Totelle® Ciclo.

O estudo WHI (Women's Health Initiative)

No subestudo do WHI com a associação estrogênio mais progestagênio (0,625 mg ECs / 2,5 mg MPA, diariamente), houve maior risco relativo de AVC não fatal e câncer de mama invasivo em mulheres com mais de 65 anos de idade (**ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

No subestudo do WHI com estrogênio isoladamente (0,625 mg ECs diariamente *versus* placebo), houve maior risco relativo de AVC em mulheres com mais de 65 anos de idade (**ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

O WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study)

No WHIMS com mulheres na pós-menopausa de 65 a 79 anos de idade, houve risco aumentado de desenvolver possível demência em mulheres que receberam a associação estrogênio/progestagênio ou estrogênio isoladamente quando comparado ao placebo. Não se sabe se esse achado se aplica a mulheres mais jovens na pós-menopausa (**ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Gravidez

Totelle® Ciclo não deve ser usado durante a gravidez (ver item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

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

Lactação

Foi demonstrado que a administração de estrogênio a lactantes diminui a quantidade e qualidade do leite materno. Foram identificadas quantidades detectáveis de estrogênios no leite de lactantes que receberam o medicamento. Deve-se ter cautela quando estrogênios são administrados a lactantes.

Totelle® Ciclo não é indicado durante a lactação.

Uso pediátrico

Não foram conduzidos estudos clínicos na população pediátrica, de forma que o medicamento não pode ser usado com segurança em menores de 18 anos.

A segurança e eficácia de Totelle® Ciclo não foi estabelecida em pacientes pediátricos. Tratamento com estrógenos em meninas na puberdade induz desenvolvimento precoce das mamas e cornificação da vagina e pode induzir sangramento uterino.

Uma vez que grandes e repetidas doses de estrógenos durante um período extenso pode acelerar fechamento epifisário a terapia hormonal não deve ser iniciada antes do término do fechamento epifisário para não haver prejuízo ao crescimento.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE (açúcar).

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dados de um estudo de interação medicamentosa envolvendo estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona indicam que a disposição farmacocinética das duas drogas não é alterada quando elas são administradas concomitantemente. Não foram conduzidos outros estudos de interação medicamentosa com estrogênios equinos conjugados.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que os estrogênios são metabolizados parcialmente pela isoenzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4). Portanto, ativadores ou inibidores da CYP3A4 podem afetar o metabolismo do estrogênio. Indutores da CYP3A4, como preparações com a erva de São João (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina e dexametasona, podem diminuir as concentrações plasmáticas dos estrogênios, possivelmente resultando na diminuição dos efeitos terapêuticos e/ou alterações do perfil de sangramento uterino. Inibidores da CYP3A4, como a cimetidina, a eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, ritonavir e suco de toranja (*grapefruit*), podem aumentar as concentrações plasmáticas dos estrogênios e resultar em efeitos colaterais.

A aminoglutetimida administrada concomitantemente com MPA pode deprimir de forma significativa a biodisponibilidade de MPA.

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

Possíveis alterações fisiológicas no resultado de exames laboratoriais

Tempo de protrombina acelerado, tempo de tromboplastina parcial e tempo de agregação plaquetária; aumento da contagem de plaquetas; aumento dos fatores II, antígeno VII, antígeno VIII, atividade coagulante VIII, IX, X, XII, complexo VII-X, complexo II-VII-X, e beta-tromboglobulina; diminuição do níveis do antifator Xa e antitrombina III, diminuição da atividade da antitrombina III; aumento dos níveis de fibrinogênio e atividade do fibrinogênio; aumento do antígeno plasminogênio e sua atividade.

Os estrogênios aumentam os níveis da globulina de ligação à tireóide (TBG), resultando em aumento do hormônio tireoideano total circulante, determinado por iodo ligado à proteína (PBI), níveis de T₄ por coluna ou radioimunoensaio ou níveis de T₃ por radioimunoensaio. A captação de T₃ por resina diminui, refletindo os níveis elevados de TBG. Não há alteração nas concentrações de T₃ e T₄ livres.

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

Aumento da concentração plasmática da subfração do colesterol HDL e HDL₂, redução das concentrações do colesterol LDL, aumento dos níveis de triglicérides.

Pode haver intolerância a glicose.

Pode haver diminuição da resposta à metirapona.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

As drágeas rosa claro contêm estradiol, são redondas e biconvexas.

As drágeas rosa escuro contêm estradiol/trimegestona, são redondas e biconvexas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Totelle® Ciclo deve ser administrado por via oral.

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

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

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

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

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

Posologia em situações especiais

- Mulheres com insuficiência renal: não há exigências posológicas especiais para o caso de insuficiência renal leve a moderada. Ainda não foram realizados estudos abrangentes em mulheres com insuficiência renal grave (depuração de creatinina $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$); portanto, não é possível fazer recomendações posológicas para essa população de pacientes (ver item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
- Mulheres com insuficiência hepática: o tratamento é contraindicado em mulheres com doença hepática aguda ou crônica (ver item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Conduta para quando a paciente esquecer de tomar o medicamento

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão relacionadas abaixo em categorias de frequência:

Muito Comum:	$\geq 10\%$
Comum:	$\geq 1\% \text{ e } < 10\%$
Incomum:	$\geq 0,1\% \text{ e } < 1\%$
Raro:	$\geq 0,01\% \text{ e } < 0,1\%$
Muito Raro:	$< 0,01\%$

Estas frequências são baseadas nos dados referentes a ECs+MPA.

Sistema Corporal	Reação adversa
<u>Distúrbios do sistema reprodutor e da mama</u>	
Muito comum	Dor mamária
Comum	Hemorragia intermenstrual/dismenorreia; <i>spotting</i> (escape); sensibilidade, aumento e secreção das mamas
Incomum	Alteração do fluxo menstrual; alteração do ectrópio e da secreção cervical
Raro	Galactorreia; aumento do tamanho de leiomioma uterino
Muito raro	Hiperplasia endometrial
<u>Distúrbios gastrintestinais</u>	
Incomum	Náusea; inchaço abdominal; dor abdominal
Raro	Vômito; pancreatite; colite isquêmica
<u>Distúrbios do sistema nervoso</u>	
Incomum	Ansiedade; tontura; cefaleia (incluindo enxaqueca)
Raro	Exacerbação de epilepsia; AVC
Muito raro	Exacerbação de coreia
<u>Distúrbios músculo-esqueléticos, ósseos e do tecido conjuntivo</u>	
Comum	Artralgias; câibra nas pernas
<u>Distúrbios psiquiátricos</u>	
Comum	Depressão
Incomum	Alterações da libido; distúrbios de humor; demência
Raro	Irritabilidade
<u>Distúrbios vasculares</u>	
Incomum	Trombose venosa; embolia pulmonar
Raro	Tromboflebite superficial
<u>Distúrbios gerais e condições do local de administração</u>	
Incomum	Edema
<u>Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo</u>	
Incomum	Acne; alopecia; prurido
Raro	Cloasma/ melasma; hirsutismo; erupção cutânea
Muito raro	Eritema multiforme; eritema nodoso
<u>Distúrbios hepatobiliares</u>	
Incomum	Doença da vesícula biliar
Muito raro	Icterícia colestática
<u>Infecções e infestações</u>	
Comum	Vaginite
Incomum	Candidíase vaginal
<u>Neoplasias benignas e malignas (incluindo cistos e pólipos)</u>	
Raro	Câncer de mama, câncer de ovário, alterações fibrocísticas das mamas; intensificação do crescimento de meningioma benigno
Muito raro	Câncer endometrial; aumento de hemangiomas hepáticos

Distúrbios do sistema imunológico

Raro

Urticária, angioedema; reações anafiláticas/
anafilactoides

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Raro

Muito raro

Intolerância à glicose

Exacerbação de porfiria; hipocalcemia (em
pacientes com doença que possam predispor a
hipocalcemia grave)

Distúrbios oculares

Incomum

Muito raro

Intolerância a lentes de contato

Trombose vascular da retina

Distúrbios cardíacos

Raro

Infarto do miocárdio

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Raro

Exacerbação de asma

Sob investigação

Comum

Muito raro

Alterações de peso (aumento ou diminuição);
triglicérides aumentados

Aumento da pressão arterial

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

10. SUPERDOSE

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

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

III) DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0228

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

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

São Paulo – SP – Brasil

CNPJ nº. 61.072.393/0001-33

Fabricado, embalado e distribuído por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Castelo Branco, km 32,5

Itapevi – São Paulo – Brasil

CNPJ nº 61.072.393/0039-06

Indústria Brasileira

S@C

08000-160625

sacwy@wyeth.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/jan/2013.

Wyeth®

TTLCDRA_02