

estradiol + acetato de norestiterona

EMS S/A

Comprimidos revestidos

2 mg + 1 mg

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### estradiol + acetato de noretisterona

“Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999”

## APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestido de 2mg + 1mg: embalagens com 28 e 84 comprimidos revestidos.

## USO ORAL

## USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém:

estradiol.....	2 mg
acetato de noretisterona.....	1 mg
excipiente* q.s.p.....	com rev

\*lactose monoidratada, crospovidona, povidona, polissorbato 80, estearato de magnésio, Álcool isopropílico, hipromelose + macrogol, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro vermelho, álcool etílico, água purificada.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

### 1. INDICAÇÕES:

O **estradiol + acetato de noretisterona** é indicado para o tratamento dos distúrbios decorrentes da deficiência estrogênica (TRH), tais como sudorese e ondas de calor, incluindo profilaxia da osteoporose, e atrofia urogenital em pacientes menopausadas há pelo menos um ano.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

O efeito preventivo desta combinação sobre a perda óssea na pós-menopausa foi demonstrado em numerosos estudos clínicos. Estudos de acompanhamento realizados por 10 anos indicaram aumento na densidade mineral óssea da espinha lombar durante os três primeiros anos de tratamento e, posteriormente, a preservação da massa óssea. O tratamento com TRH, por período prolongado, tem igualmente demonstrado reduzir o risco de fraturas periféricas em pacientes na pós-menopausa. Estudos observacionais e o estudo do “Women’s Health Initiative (WHI)” com estrogênios equinos conjugados (EEC) associados ao acetato de medroxiprogesterona (AMP) sugerem uma redução na morbidade do câncer de cólon em mulheres na pós-menopausa que utilizam TRH. No estudo WHI com monoterapia de EEC não foi observada uma redução no risco. Não se sabe se estes dados também se estendem a outros medicamentos para TRH.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

#### Farmacodinâmica

O **estradiol + acetato de noretisterona** contém estradiol (estrogênio natural humano) e acetato de noretisterona (progestógeno sintético). O estradiol fornece reposição hormonal durante e após o climatério e a adição do acetato de noretisterona impede o desenvolvimento de hiperplasia endometrial.

A maioria dos estudos clínicos demonstra que a administração oral de 17-beta-estradiol associado ao acetato de noretisterona, nas quantidades contidas em **estradiol + acetato de noretisterona**, diminui o colesterol total e triglicérides, assim como as lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C).

Foi demonstrado que o uso prolongado de 17-beta-estradiol associado ao acetato de noretisterona nas quantidades contidas em **estradiol + acetato de noretisterona** diminuem significativamente os parâmetros bioquímicos do “turn-over” ósseo.

#### Farmacocinética

Os estrogênios naturais, tais como o 17-beta-estradiol, são absorvidos rápida e completamente pelo trato gastrointestinal. O estradiol é metabolizado no fígado e em outros tecidos, em estrona, estriol e outros metabólitos. O estradiol é excretado na bile e reabsorvido no intestino. Durante esta circulação êntero-hepática ocorre a metabolização do estradiol. 90-95% do estradiol são eliminados na urina na forma de conjugados de glicuronídeos e sulfatos biologicamente inativos.

O acetato de noretisterona é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e metabolizado à noretisterona, a qual, por sua vez, é metabolizada e excretada na urina e fezes como conjugados de glicuronídeos e sulfatos. Aproximadamente metade da dose administrada é recuperada na urina nas primeiras 24 horas.

Noretisterona é parcialmente metabolizada em etinilestradiol após a administração oral de noretisterona ou de acetato de noretisterona a humanos. Esta transformação resulta em uma dose equivalente de aproximadamente 4-6 mcg de etinilestradiol por 1 mg de noretisterona/acetato de noretisterona administrada por via oral.

#### Dados de segurança pré-clínicos

Não há dados de segurança pré-clínicos que possam ser relevantes para o prescritor e que já não estejam descritos em outros itens desta bula.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES:

A terapia de reposição hormonal (TRH) não deve ser iniciada na presença de qualquer uma das seguintes condições a seguir:

- gravidez e lactação;
- sangramento vaginal não-diagnosticado;
- diagnóstico ou suspeita de câncer de mama;
- diagnóstico ou suspeita de condições pré-malignas ou malignas, dependentes de esteroides sexuais;
- presença ou histórico de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- doença hepática grave;
- tromboembolismo arterial agudo (por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral);
- presença de trombose venosa profunda, distúrbios tromboembólicos ou antecedentes destas condições;
- alto risco de trombose venosa ou arterial;
- hipertrigliceridemia grave;

- hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes do medicamento.  
Se qualquer uma das condições citadas ocorrer pela primeira vez durante o uso da TRH, esta deve ser descontinuada imediatamente.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:**

O **estradiol + acetato de norestíterona** não pode ser usado como contraceptivo (vide item “Interações medicamentosas”). Antes de iniciar a terapia, todas as condições/fatores de riscos mencionados a seguir devem ser considerados quando se determina o risco/benefício do tratamento para cada paciente.

Durante o uso da TRH, a terapia deve ser descontinuada imediatamente caso ocorra qualquer uma das condições citadas no item Contraindicações, assim como nas seguintes condições:

- enxaqueca ou cefaleias frequentes com intensidade fora do habitual que ocorram pela primeira vez ou se houver quaisquer outros sintomas que sejam possíveis sinais prodromáticos de oclusão cerebrovascular;
- recorrência de icterícia colestatática ou prurido colestatático que tenham surgido inicialmente durante uma gravidez ou durante o uso anterior de esteroides sexuais;
- sintomas ou suspeita de um evento trombótico.

No caso de ocorrência ou agravamento das condições ou fatores de riscos descritos a seguir, a análise individual do risco/benefício deve ser realizada novamente, levando-se em consideração a possível necessidade de descontinuação da terapia.

O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentem um fator de risco individual mais grave. Este risco aumentado pode ser maior que o simples risco cumulativo de fatores. A TRH não deve ser prescrita quando a avaliação risco/benefício for desfavorável.

### **Tromboembolismo venoso**

Estudos epidemiológicos e estudos controlados randomizados sugeriram um aumento do risco relativo (RR) de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Portanto, a relação risco-benefício deve ser cuidadosamente avaliada em conjunto com a paciente quando se prescrever TRH para mulheres que apresentem fator de risco para TEV.

Os fatores de risco geralmente reconhecidos incluem história pessoal ou familiar (a ocorrência de TEV em um familiar em primeiro grau, em idade relativamente precoce, pode indicar predisposição genética) e obesidade grave. O risco de TEV também aumenta com a idade. Não há consenso sobre a possível influência de veias varicosas no desenvolvimento de TEV.

O risco de TEV pode estar temporariamente aumentado em casos de imobilização prolongada, cirurgia de grande porte eletiva ou pós-traumática ou trauma extenso. Dependendo da natureza da ocorrência e da duração da imobilização, deve-se considerar a interrupção temporária da TRH.

### **Tromboembolismo arterial**

Dois grandes estudos clínicos realizados com estrogênios equinos conjugados (EEC) combinados com acetato de medroxiprogesterona (AMP), em esquema de administração contínua, indicaram um possível aumento do risco de cardiopatia coronariana no primeiro ano de uso e nenhum benefício após este período. Um estudo clínico abrangente, realizado com EEC administrados isoladamente, indicou um potencial para redução da taxa de cardiopatia coronariana em mulheres com idade entre 50 e 59 anos e nenhum benefício geral na população total estudada. Como resultado secundário, verificou-se um aumento de 30 a 40% no risco de acidente vascular cerebral em dois grandes estudos clínicos realizados com EEC administrados isoladamente ou em combinação com AMP. Não se sabe se estes dados também se aplicam a outros medicamentos para TRH ou para vias de administração não-oral.

### **Doença da vesícula biliar**

É conhecido o aumento da litogenicidade da bile provocado por estrogênios. Algumas mulheres são predispostas a desenvolver doenças da vesícula biliar durante a terapia estrogênica.

### **Demência**

Existe evidência limitada, observada a partir de estudos clínicos realizados com produtos contendo estrogênios equinos conjugados (EEC), de que a terapia hormonal pode aumentar o risco de provável demência se iniciada em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos. O risco pode diminuir se o tratamento for iniciado próximo da menopausa, como observado em outros estudos. Não se sabe se estes dados também se estendem a outros medicamentos para TRH.

### **Tumores**

#### **- Câncer de mama**

Estudos clínicos e observacionais relataram aumento do risco de câncer de mama em mulheres que usaram TRH por vários anos. Estes resultados podem ser devido ao diagnóstico precoce dos efeitos que promovem o crescimento de tumores preexistentes ou da combinação de ambos.

Estimativas para o risco relativo global de diagnóstico de câncer de mama fornecidas em mais de 50 estudos epidemiológicos variaram entre um e dois, na maioria dos estudos.

O risco relativo aumenta com a duração do tratamento e pode ser menor ou possivelmente neutro com medicamentos contendo somente estrogênios.

Dois extensos estudos clínicos randomizados, realizados com estrogênios equinos conjugados (EEC) administrados isoladamente ou em combinação com AMP em uso contínuo, apresentaram riscos estimados de 0,77 (Intervalo de Confiança (IC) de 95%: 0,59 – 1,01) ou de 1,24 (IC de 95%: 1,01 – 1,54) após 6 anos de TRH. Não se sabe se o risco aumentado também se aplica a outros medicamentos para TRH.

Aumentos similares do diagnóstico de câncer de mama são observados, por exemplo, nos casos de atraso da menopausa natural, consumo de bebida alcoólica ou adiposidade.

O excesso de risco desaparece poucos anos após a descontinuação do uso da TRH.

A TRH aumenta a densidade das imagens mamográficas, o que pode afetar adversamente a detecção radiológica do câncer de mama em alguns casos.

#### **- Câncer de ovário**

A prevalência de câncer de ovário é menor do que a prevalência de câncer de mama.

Uma metanálise de 52 estudos epidemiológicos relatou que o risco global de ser diagnosticado câncer de ovário é ligeiramente aumentado para as usuárias de TRH em comparação com mulheres que nunca usaram TRH (estudos prospectivos: RR 1,20, IC de

95% 1,15-1,26; todos os estudos combinados: RR 1,14, IC de 95% 1,10-1,19). Em usuárias atuais de TRH o risco de câncer de ovário aumentou ainda mais (RR 1,43, IC de 95% 1,31-1,56).

Essas associações não foram demonstradas em todos os estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados controlados, como por exemplo, Women's Health Initiative (WHI).

Além disso, não foi consistentemente demonstrado um efeito de duração da exposição, mas o risco pode ser mais relevante, com o uso prolongado (vários anos).

#### **- Câncer endometrial**

A exposição prolongada a estrogênios administrados isoladamente aumenta o risco de desenvolvimento de hiperplasia ou carcinoma do endométrio. Estudos sugerem que a adição apropriada de progestógeno à terapia elimina esse aumento no risco.

#### **- Tumor hepático**

Após o uso de hormônios como os contidos em medicamentos destinados à TRH, foram observados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, tumores malignos que, em casos isolados, ocasionaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da paciente. Se ocorrer dor no abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal, deve-se incluir tumor hepático nas considerações diagnóstico-diferenciais.

#### **Outras condições**

Não foi estabelecida uma associação geral entre o uso da TRH e o desenvolvimento de hipertensão clínica. Foram relatados pequenos aumentos na pressão arterial em usuárias de TRH; os aumentos clinicamente relevantes são raros. Entretanto, deve-se considerar a descontinuação do tratamento em casos individuais de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa durante a TRH.

Distúrbios moderados da função hepática, incluindo hiperbilirrubinemias, tais como as síndromes de Dubin-Johnson ou de Rotor, necessitam de rigorosa supervisão, sendo que a função hepática deve ser monitorada periodicamente. Em caso de alteração nos indicadores da função hepática, deve-se descontinuar a TRH.

Mulheres com níveis moderadamente elevados de triglicérides necessitam de acompanhamento especial. A TRH, nestes casos, pode estar associada a um aumento adicional do nível de triglicérides levando ao risco de pancreatite aguda.

Embora a TRH possa ter efeito na resistência periférica à insulina e na tolerância à glicose, geralmente não há necessidade de alterar o regime terapêutico para pacientes diabéticas que estiverem usando TRH. Entretanto, estas pacientes devem ser cuidadosamente monitoradas durante a terapia.

Algumas pacientes podem desenvolver manifestações indesejáveis geradas pela estimulação estrogênica durante a TRH, como sangramento uterino anormal. Se durante a terapia ocorrer sangramento uterino anormal de forma frequente, persistente ou recorrente, recomenda-se avaliação endometrial.

Leiomiomas uterinos (miomas) podem aumentar de tamanho sob a influência de estrogênios. Caso seja observado este aumento, o tratamento deve ser descontinuado.

Se ocorrer reativação de endometriose durante a TRH, recomenda-se a descontinuação do tratamento.

Se a paciente apresentar diagnóstico de prolactinoma, é necessário um acompanhamento médico rigoroso, incluindo avaliação periódica dos níveis de prolactina.

Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com história de cloasma gravídico. Mulheres com tendência a cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem em tratamento com TRH.

A ocorrência ou agravamento dos quadros abaixo foram relatados com o uso da TRH.

Embora não exista evidência conclusiva da associação com a TRH, as mulheres que apresentarem alguma das condições abaixo e que estiverem em terapia de reposição hormonal devem ser cuidadosamente monitoradas.

- epilepsia;
- doença benigna da mama;
- asma;
- enxaqueca;
- porfiria;
- otosclerose;
- lúpus eritematoso sistêmico;
- coreia menor.

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogênios exógenos pode induzir ou exacerbar sintomas de angioedema.

#### **Gravidez e lactação**

A TRH é contraindicada durante a gravidez ou lactação. Se ocorrer gravidez durante a utilização de **estradiol + acetato de norestíterona**, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

Estudos epidemiológicos abrangentes realizados com hormônios esteroides utilizados em contracepção e em terapia de reposição hormonal não revelaram risco aumentado de malformação congênita em crianças cujas mães utilizaram hormônios sexuais antes da gravidez, nem efeitos teratogênicos quando hormônios sexuais foram tomados de forma inadvertida durante a fase inicial da gestação.

Pequenas quantidades de hormônios sexuais podem ser excretadas com o leite materno.

#### **Consultas / exames médicos**

Antes de iniciar ou retomar o uso da TRH, é necessário obter a história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em "Contraindicações" e "Advertências e precauções"; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso da TRH. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas em condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada usuária, mas, em geral, devem incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical de rotina.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas em usuárias de **estradiol + acetato de norestíterona**.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Nota: As informações de medicamentos usados concomitantemente devem ser consultadas para que sejam identificadas potenciais interações.

### Efeitos de outros medicamentos sobre estradiol + acetato de norestiterona

Podem ocorrer interações com medicamentos que induzem as enzimas microsossomais as quais podem resultar em aumento da depuração de hormônios sexuais e que podem levar a alterações no perfil do sangramento uterino e/ou redução do efeito terapêutico.

**- Substâncias que aumentam a depuração dos hormônios sexuais (eficácia diminuída por indução enzimática), por exemplo:** fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, e possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo erva de São João.

A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias de tratamento e atinge graus máximos geralmente em poucas semanas. A indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas após a descontinuação da medicação.

**- Substâncias com efeitos variáveis na depuração de hormônios sexuais:**

Quando coadministrados com hormônios sexuais, muitos inibidores de protease e inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV / HCV podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênio ou progestógeno. Em alguns casos estas alterações podem ser clinicamente relevantes.

**- Substâncias que diminuem a depuração de hormônios sexuais (inibidores enzimáticos):**

Inibidores potentes e moderados de CYP3A4, tais como, antifúngicos azólicos (por exemplo, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol), macrolídeos (por exemplo, claritromicina, eritromicina), verapamil, diltiazem e suco de toranja (*grapefruit*) podem aumentar as concentrações plasmáticas de estrogênio, de progestógeno ou de ambos.

Substâncias que sofrem conjugação substancial, como por exemplo, o paracetamol, podem aumentar a biodisponibilidade do estradiol pela inibição competitiva do sistema de conjugação durante a absorção.

### Interação com bebidas alcoólicas

A ingestão aguda de bebidas alcoólicas durante a TRH pode ocasionar elevação nos níveis de estradiol circulante.

### Outras formas de interação

#### - Exames laboratoriais

O uso de esteroides sexuais pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoidiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros do metabolismo de carboidratos e da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial normal.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

O **estradiol + acetato de noretisterona** deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade de **estradiol + acetato de noretisterona** é de 24 meses a partir da data de sua 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.”

**Características organolépticas:** Comprimido revestido na cor rosa, circular e biconvexo.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:

### Como iniciar estradiol + acetato de noretisterona

Mulheres que não utilizavam estrogênios ou que estão mudando de um produto combinado contínuo podem iniciar o uso de **estradiol + acetato de noretisterona** a qualquer momento.

Para mulheres que estejam mudando de uma TRH contínua sequencial ou cíclica, deve-se completar o ciclo atual da terapia utilizada antes de iniciar o uso de **estradiol + acetato de noretisterona**.

### Dose

Tomar um comprimido rosa por dia.

### Administração

Cada cartela contém o tratamento para 28 dias.

O tratamento é contínuo, isto é, após terminar a cartela atual, deve-se iniciar a próxima no dia seguinte, sem intervalo entre as mesmas. Os comprimidos devem ser ingeridos com pequena quantidade de líquido, sem mastigar.

Os comprimidos devem ser ingeridos todos os dias, preferencialmente no mesmo horário.

### Comprimidos esquecidos

Se ocorrer o esquecimento de um comprimido, deve-se ingeri-lo o quanto antes. Se o atraso for de mais de 24 horas, nenhum comprimido adicional deve ser ingerido. Pode ocorrer sangramento se houver o esquecimento de vários comprimidos.

### Padrão de sangramento

O **estradiol + acetato de noretisterona** é adequado apenas para pacientes cuja menopausa tenha ocorrido há pelo menos um ano, isto é, que tenham apresentado seu último sangramento menstrual natural há pelo menos um ano. Se **estradiol + acetato de noretisterona** for administrado durante o período da perimenopausa, a probabilidade de ocorrer sangramento de escape irregular é bastante elevada devido à possível atividade hormonal cíclica dos ovários.

O tratamento com **estradiol + acetato de norestíterona** destina-se a promover a terapia de reposição hormonal com ausência de sangramento cíclico, porém pode ocorrer sangramento nos primeiros ciclos de uso. Esse sangramento pode ser imprevisível, mas é pouco provável que seja excessivo. As pacientes devem ser orientadas com relação a este fato e também informadas que o sangramento deverá diminuir significativamente, cessando por completo na maioria dos casos.

**Informações adicionais para populações especiais:**

- Crianças e adolescentes

O **estradiol + acetato de norestíterona** não é indicado para o uso em crianças e adolescentes.

- Pacientes idosas

Não existem dados que sugiram a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosas. Para mulheres com 65 anos ou mais, vide item “Advertências e precauções”.

- Pacientes com disfunção hepática

O **estradiol + acetato de norestíterona** não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção hepática. O **estradiol + acetato de norestíterona** é contraindicado em mulheres com doença hepática grave (vide item “Contra-indicações”).

- Pacientes com disfunção renal

O **estradiol + acetato de norestíterona** não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção renal. Dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajuste de dose nesta população de pacientes.

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

**9. REAÇÕES ADVERSAS:**

As reações adversas mais graves que estão associadas à utilização da terapia de reposição hormonal estão citadas no item “Advertências e precauções”.

Outras reações adversas que foram reportadas em usuárias da terapia de reposição hormonal (dados pós-comercialização), mas para as quais a associação com **estradiol + acetato de norestíterona** não foi confirmada e nem descartada são:

<b>Classificação por sistema corpóreo MedDRA v. 8.0</b>	<b>Comum (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Incomum (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>
Distúrbios no sistema imunológico		Reação de hipersensibilidade	
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Aumento ou diminuição do peso corporal		
Distúrbios psiquiátricos		Estados depressivos	Ansiedade, diminuição ou aumento da libido
Distúrbios no sistema nervoso	Cefaleia	Tontura	Enxaqueca
Distúrbios nos olhos		Distúrbios visuais	Intolerância às lentes de contato
Distúrbios cardíacos		Palpitações	
Distúrbios Gastrointestinais	Dor abdominal, náusea	Dispepsia	Distensão abdominal, vômito
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos	Erupção cutânea, prurido	Eritema nodoso, urticária	Acne, hirsutismo
Distúrbios no sistema musculoesquelético e tecido conectivo			Cãibras musculares
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	Sangramento uterino/vaginal, incluindo gotejamento (as irregularidades do sangramento geralmente desaparecem com a continuação do tratamento)	Dor e sensibilidade nas mamas	Dismenorreia, secreção vaginal, síndrome semelhante a pré-menstrual, aumento das mamas
Distúrbios e condições gerais do local da administração		Edema	Fadiga

Foi utilizado o termo MedDRA mais apropriado (versão 8.0) para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogênios exógenos pode induzir ou exacerbar sintomas de angioedema (vide “Advertências e precauções”).

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

**10. SUPERDOSE:**

Estudos de toxicidade aguda não indicaram risco de reações adversas agudas em caso de ingestão acidental de um múltiplo da dose terapêutica diária. A superdose pode causar: náuseas, vômitos e, em algumas mulheres, sangramento por privação. Não existe um antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático.

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

**DIZERES LEGAIS**

Registro M.S. nº. 1.0235.1103.  
Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio  
CRF-SP nº 19.710

**REGISTRADO POR:  
EMS S/A**

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08,  
Bairro Chácara Assay  
CEP 13.186-901 - Hortolândia / SP  
CNPJ nº. 57.507.378/0003-65  
**INDÚSTRIA BRASILEIRA**

**FABRICADO POR:  
EMS S/A**

São Bernardo do Campo – S.P

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



Histórico de alteração para a bula

Bula Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/02/2016	NA	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/02/2016	NA	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/02/2016	<p><u>VP</u></p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</p> <p><u>VPS</u></p> <p>3. Características farmacológicas: 4. Contraindicações: 5. Advertências e precauções: 6. Interações medicamentosas: 9. Reações adversas: 10. Superdose:</p>	VP/VPS	Comprimidos revestido de 2mg + 1mg: embalagens com 28 e 84 comprimidos revestidos.
12/09/2014	0758070/14-3	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2014	0758070/14-3	10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2014	- Correção da DCB	VP/VPS	Comprimidos revestido de 2mg + 1mg: embalagens com 28 e 84 comprimidos revestidos.

14/07/2014	0559518/14-5	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2014	0559518145	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2014	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos revestido de 2mg + 1mg: embalagens com 28 e 84 comprimidos revestidos.
------------	--------------	--	------------	------------	--	------------	--	--------	---