



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735 São Paulo,
Brasil CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

BULA DO PROFISSIONAL

FEMOSTON[®] 1 mg / 10 mg
(estradiol / didrogesterona)

Comprimidos Revestidos

ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

FEMOSTON® 1/10
estradiol
didrogesterona

APRESENTAÇÃO

FEMOSTON® 1/10 (estradiol/estradiol + didrogesterona) comprimido revestido 1 mg + (1+10) mg: embalagem com 28 comprimidos (14 comprimidos brancos + 14 comprimidos cinzas).

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido branco de FEMOSTON® 1/10 contém:

estradiol (17-beta-estradiol hemi-hidratado).1,0 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 400 e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido cinza de FEMOSTON® 1/10 contém:

estradiol (17-beta-estradiol hemi-hidratado). 1,0 mg

didrogesterona 10,0 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, álcool polivinílico, talco, macrogol 3350, dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FEMOSTON® 1/10 (estradiol/estradiol + didrogesterona) é indicado para:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Sangramento programado ocorreu em 76% das mulheres com a média de 5 dias de duração. A interrupção do sangramento normalmente começa na média no dia 28 do ciclo. Sangramento não programado (sangramento ou spotting de escape) apareceram em 23% das mulheres durante os primeiros 3 meses de terapia e em 15% das mulheres durante 10-12 meses de tratamento. Amenorreia (ausência de sangramento ou sangramento de escape) ocorreu em 21% dos ciclos durante o primeiro ano de tratamento.¹

- Prevenção da osteoporose

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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

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

Propriedades farmacocinéticas

• estradiol

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

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

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

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

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

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

Dependência de dose e tempo: após administração oral diária de FEMOSTON® 1/10, as concentrações de estradiol atingiram o estado de equilíbrio em 5 dias. Geralmente, as concentrações no estado de equilíbrio parecem ser alcançadas entre 8 a 11 dias de administração.

• **didrogesterona:**

Absorção: após administração oral, a didrogesterona é rapidamente absorvida com $T_{\max}$ entre 0,5 e 1,5 horas.

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

Didrogesterona 10mg		
Parâmetros	D	DHD
$C_{\max}$ (ng/mL)	2,54 (1,80)	62,50 (33,10)
$C_{\min}$ (ng/mL)	0,13 (0,07)	3,70 (1,67)
C_{av} (ng/mL)	0,42 (0,25)	13,04 (4,77)
AUC_t (ng.h/mL)	10,17 (5,96)	312,90 (114,54)

Após uma única dose, o alimento retarda o pico da concentração plasmática de didrogesterona em aproximadamente 1 hora, resultando em um pico de didrogesterona aproximadamente 20% mais baixo, sem afetar a extensão da exposição à didrogesterona e DHD.

Distribuição: após administração oral de didrogesterona o volume aparente de distribuição é grande, sendo aproximadamente 22000L. Didrogesterona e DHD estão mais que 90% ligadas às proteínas plasmáticas.

Metabolismo: após a administração oral, a didrogesterona é rapidamente metabolizada à DHD. Os níveis de pico do principal metabólito ativo 20-alfa-diidrodidrogesterona (DHD) tem tempos similares aos da didrogesterona. Os níveis plasmáticos de DHD são substancialmente maiores quando comparados com a droga precursora. As razões de AUC e $C_{\max}$ de DHD para didrogesterona são de aproximadamente 25 e 20, respectivamente. As médias das meias-vidas terminal da didrogesterona e DHD é de cerca de 15 horas. Uma característica comum de todos os metabólitos identificados é a conservação da configuração 4,6 dieno-3-ona da droga precursora e a ausência da 17-alfa-hidroxilação. Isto explica a ausência de efeitos estrogênicos e androgênicos da didrogesterona.

Eliminação: após a administração oral de didrogesterona marcada, em média 63% da dose é excretada pela urina. A depuração corporal total aparente de didrogesterona do plasma é alta em aproximadamente 20 L / min, sendo a excreção completa em 72 horas. A DHD está presente na urina principalmente como um ácido glicurônico conjugado.

Dependência de dose e tempo: dose farmacocinética única ou múltiplas são lineares em uma dose oral entre 2,5 e 20 mg. A comparação da cinética da dose única e de múltiplas doses mostra que a farmacocinética da hidrogesterona e da DHD não são alteradas como um resultado de doses repetidas. As condições do estado estacionário são geralmente alcançadas após 3 dias de tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com:

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

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

Exame médico/ acompanhamento

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

Condições que precisam de supervisão

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

- Leiomioma uterino ou endometriose;
- Fatores de risco de desordens tromboembólicas (veja abaixo);

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

Razões para interromper a terapia imediatamente

A terapia deve ser descontinuada caso uma contraindicação seja descoberta e nas seguintes situações:

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

Hiperplasia endometrial e carcinoma

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

Câncer de mama

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

- **Terapia combinada de estrogênio e progestagênio:** um estudo randomizado, controlado por placebo, o estudo Women's Health Initiative (WHI), e uma metanálise de estudos epidemiológicos prospectivos são consistentes na demonstração de um aumento do risco de câncer de mama em mulheres usando estrogênios e progestagênios combinados na TRH, que se torna aparente após cerca de 3(1-4) anos .
- **Terapia com estrogênios isolados:** O estudo WHI não encontrou aumento do risco de câncer de mama em mulheres histerectomizadas utilizando estrogênios isolados como TRH. Em estudos observacionais tem sido na maioria das vezes reportado um pequeno aumento no risco de câncer de mama diagnosticado que é substancialmente menor do que o encontrado em pacientes que utilizam a terapia combinada de estrogênio e progestagênio.

Resultados de uma grande metanálise demonstraram que após a interrupção do tratamento, o risco excessivo diminuirá com o tempo e o tempo necessário para retorno aos níveis basais depende da duração prévia do uso de TRH. Quando o TRH for usado por mais de 5 anos, o risco pode persistir por 10 anos ou mais. A TRH, especialmente tratamento combinado de estrogênios e progestagênios, aumenta a densidade das imagens na mamografia, o que pode afetar negativamente a detecção radiológica do câncer de mama.

Câncer de ovário

O câncer ovariano é mais raro que o câncer de mama. Evidências epidemiológicas de uma grande metanálise sugerem um risco ligeiramente aumentado em mulheres tomando estrogênio isolado ou combinação, estrogênio – progestagênio para TRH, que se torna evidente dentro de 5 anos de uso e diminui ao longo do tempo após a interrupção. Em alguns outros estudos, incluindo o estudo WHI sugerem que o uso de TRH combinada pode estar associada a um risco similar ou levemente menor.

Tromboembolismo venoso (TEV)

- A TRH está associada a um risco de 1,3 a 3 vezes mais alto de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), por exemplo, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A ocorrência é maior no primeiro ano de TRH do que nos anos posteriores.
- Pacientes com estados trombofílicos conhecidos têm um risco maior de TEV e a TRH pode aumentar esse risco ainda mais. A TRH é, portanto, contraindicada para estes pacientes.
- Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem: uso de estrogênios, idade avançada, imobilização prolongada, grandes cirurgias, obesidade (Índice de Massa Corporal > 30 kg/m²), gravidez/período pós-parto, Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) e câncer. Não há um consenso sobre o possível papel das veias varicosas no TEV.
- Como com todos os pacientes em pós-operatórios, medidas profiláticas precisam ser consideradas para prevenir o TEV pós-cirúrgico. Em casos de necessidade de imobilização prolongada após cirurgia eletiva, recomenda-se a suspensão temporária da TRH de 4 a 6 semanas antes da cirurgia. O tratamento não deve ser reiniciado até que a paciente tenha recuperado totalmente a sua mobilidade.
- Em mulheres sem histórico pessoal de TEV, mas com parentes de primeiro grau com histórico de trombose na idade jovem, a triagem pode ser recomendada após esclarecimento cuidadoso sobre suas limitações (apenas uma porção dos defeitos trombofílicos são identificados pela triagem).
- Se um defeito trombofílico é identificado em um membro da família e/ou o defeito é grave (por exemplo: antitrombina III, deficiência de proteína S ou proteína C ou uma combinação de defeitos) a TRH é contraindicada.
- Mulheres que já estejam em tratamento crônico com anticoagulantes requerem uma avaliação cuidadosa dos riscos-benefícios no uso de TRH.
- Se desenvolver TEV depois de iniciada a terapia, o medicamento deve ser descontinuado. As pacientes devem ser avisadas a contatar seu médico imediatamente caso sintam sintomas potencialmente tromboembólicos (por exemplo: inchaço doloroso de uma perna, dor torácica súbita, dispneia).

Doença Arterial Coronariana (DAC)

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

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

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

Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico

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

Outras condições:

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

FEMOSTON® 1/10 NÃO é contraceptivo.

Elevação da alanina aminotransferase (ALT)

Durante os ensaios clínicos com pacientes tratados para infecções pelo vírus da hepatite C (HCV) com o regime de combinação ombitasvir / paritaprevir / ritonavir com e sem dasabuvir, as elevações de ALT superiores a 5 vezes o limite superior do normal (LSN) foram significativamente mais frequente em mulheres que utilizaram medicamentos contendo etinilestradiol, tais como CHCs.

Além disso, também em pacientes tratados com glecaprevir / pibrentasvir, as elevações de ALT foram observadas em mulheres que utilizam medicamentos contendo etinilestradiol, tais como CHCs.

Mulheres que usam medicamentos contendo estrogênios diferentes do etinilestradiol, como estradiol, tiveram uma taxa de elevação de ALT semelhante àquelas que não receberam nenhum estrogênio; Contudo, devido ao número limitado de mulheres que tomam esses outros estrogênios, é necessário cautela para co-administração com o regime de combinação de medicamentos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir com ou sem dasabuvir e também o regime glecaprevir / pibrentasvir (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Fertilidade, gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

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

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

Até o momento, os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos relevantes para a exposição fetal inadvertida à combinação de estrogênios e progestagênios não indicaram nenhum efeito teratogênico ou fetotóxico.

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

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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

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

Excipientes: Este produto contém lactose monoidratada. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose, não devem utilizar esse medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

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

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

Interações Farmacodinâmicas:

Durante os ensaios clínicos com o regime de combinação de medicamentos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com e sem dasabuvir para HCV, as elevações de ALT superiores a 5 vezes o limite superior normal (LSN) foram significativamente mais frequentes em mulheres que utilizaram etinilestradiol, tais como CHCs.

Mulheres que usam medicamentos contendo estrogênios diferentes do etinilestradiol, como estradiol, tiveram uma taxa de elevação de ALT semelhante àquelas que não receberam nenhum estrogênio; Contudo, devido ao número limitado de mulheres que tomam esses outros estrogênios, é necessária cautela para co-administração com o regime de combinação de medicamentos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir com ou sem dasabuvir e também o regime glecaprevir / pibrentasvir (ver item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Os estrogênios podem interferir com o metabolismo de outros fármacos:

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

FEMOSTON® 1/10 é apresentado em blister com 14 comprimidos brancos e 14 comprimidos cinzas.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

FEMOSTON® 1/10 deve ser administrado por via oral.

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

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

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

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

Dependendo da resposta clínica, a dose pode ser ajustada.

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

Conduta em casos de dosagem omitida

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

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

População idosa

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

População pediátrica

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comumente reportadas pelas pacientes tratadas com estradiol/didrogesterona em estudos clínicos foram dor de cabeça, dor abdominal, dor/sensibilidade nas mamas e dor nas costas.

Os seguintes efeitos adversos foram observados com a frequência indicada abaixo durante estudos clínicos (n=5108):

Reações muito comuns (> 1/10)

Desordens do Sistema Nervoso: dor de cabeça;

Desordens gastrointestinais: dor abdominal;

Desordens do tecido conjuntivo e musculoesquelético: dor nas costas;

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

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

Infecções e infestações: candidíase vaginal;

Desordens psiquiátricas: depressão e nervosismo;

Desordens do Sistema Nervoso: enxaqueca e tontura;

Desordens gastrointestinais: náusea, vômito e flatulência;

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

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

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

Investigações: aumento de peso.

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

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

Desordens do Sistema Imunológico: hipersensibilidade;

Desordens psiquiátricas: influência na libido;

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

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

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

Investigações: diminuição de peso.

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

Desordens cardíacas: infarto do miocárdio;

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

Risco de câncer de mama

- Um aumento de 2 vezes no risco de apresentar câncer de mama diagnosticado é reportado em mulheres que utilizaram terapia combinada de estrogênio e progestagênio por mais de 5 anos.
- O aumento no risco de pacientes que utilizam a terapia de estrogênios isolados é menor do que observado em pacientes que utilizam a terapia combinada de estrogênios e progestagênios.
- O aumento de risco é dependente da duração do tratamento.
- Estimativas de risco absoluto com base nos resultados do principal estudo clínico randomizado e controlado por placebo (Estudo WHI) e da maior metanálise de estudos epidemiológicos prospectivos são apresentados a seguir:

Maior metanálise de estudos epidemiológicos prospectivos – Risco adicional estimado de câncer de mama após 5 anos de tratamento em mulheres com IMC 27 (kg/m²):

Faixa etária de início do uso de TRH (anos)	Incidência por 1000 pacientes que nunca usaram TRH por mais de 5 anos (50-54 anos) 1	Razão do risco	Casos adicionais por 1000 pacientes que utilizaram TRH depois de 5 anos
TRH com estrogênios isolados			
50	13,3	1,2	2,7
TRH combinada de estrogênios e progestagênios			

50	13,3	1,6	8,0
¹ Extraído das taxas de incidência basal na Inglaterra em 2015, em mulheres com IMC 27 (kg/m ²). Nota: Uma vez que a incidência do câncer de mama difere entre os países europeus, o número de casos adicionais de câncer de mama também se alteram proporcionalmente.			

Risco adicional estimado de câncer de mama após 10 anos de uso em mulheres com IMC 27 (kg/m²):

Faixa etária de início do uso de TRH (anos)	Incidência por 1000 não-usuários de TRH por um período superior a 10 anos (50-59 anos) ¹	Razão do risco	Casos adicionais por 1000 pacientes que utilizaram TRH por mais de 10 anos
TRH com estrogênios isolados			
50	26,6	1,3	7,1
TRH combinada de estrogênios e progestagênios			
50	26,6	1,8	20,8
¹ Extraído das taxas de incidência basal na Inglaterra em 2015, em mulheres com IMC 27 (kg/m ²). Nota: Uma vez que a incidência do câncer de mama difere entre os países europeus, o número de casos adicionais de câncer de mama também se alteram proporcionalmente.			

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

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres com placebo por mais de 5 anos	Razão do risco & IC 95%	Casos adicionais por 1000 pacientes que utilizaram TRH por mais de 5 anos (IC 95%)
EEC³ - estrogênios isolados			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	- 4 (- 6 – 0) ²
EEC³ + AMP⁴ estrogênios e progestagênios[#]			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+ 4 (0 – 9)
² Estudo WHI (Womes's Health Initiative) em mulheres sem útero, que não mostraram um aumento no risco de câncer de mama. ³ EEC: estrogênio equino conjugado ⁴ AMP: acetato de medroxiprogesterona [#] Quando a análise se limita a mulheres que não tinham utilizado TRH antes do estudo, não houve aumento de risco aparente durante os 5 primeiros anos de tratamento: após 5 anos o risco foi maior do que nas não usuárias.			

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

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

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

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

Câncer do ovário

O uso da TRH combinada ou com estrogênios isolados foi associado a um ligeiro aumento no risco de ter diagnóstico de câncer do ovário. Uma metanálise de 52 estudos epidemiológicos relataram um risco aumentado de câncer do ovário em mulheres que utilizam TRH comparado a mulheres que nunca utilizaram (RR 1,43, 95% IC 1,31 – 1,56). Para mulheres entre 50 e 54 anos com 5 anos de uso de TRH, isso resulta em cerca de 1 caso extra por 2000 usuárias. Em mulheres entre 50 e 54 anos que não estão utilizando TRH, cerca de 2 entre 2000 serão diagnosticadas com câncer de ovário ao longo de um período de 5 anos.

Risco de Tromboembolismo Venoso

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

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

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres com placebo por mais de 5 anos	Razão do risco & IC 95%	Casos adicionais por 1000 pacientes que utilizaram TRH
Terapia oral com estrogênios isolados¹			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (- 3 – 10)
TRH oral combinada estrogênio - progestagênio			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

¹ Estudo em mulheres sem útero.

Risco de Doença Arterial Coronariana

O risco de doença arterial coronariana é levemente aumentado em pacientes com 60 anos ou mais utilizando TRH combinada.

Risco de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

O uso da terapia combinada ou com estrogênios isolados está associado a um aumento de 1,5 vezes no risco de ataque isquêmico. O risco de ataque hemorrágico não é aumentado durante o uso da TRH.

O risco relativo não é dependente da idade ou da duração do tratamento, mas como o risco limiar é fortemente dependente da idade, o risco geral de ataque em mulheres que utilizam TRH aumentará com a idade.

Estudo WHI (Womes’s Health Initiative) combinado – Risco adicional de AVC isquêmico⁴ após 5 anos de tratamento:

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

⁴Nenhuma diferenciação foi feita entre acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico.

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

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

Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e ao Sistema VigMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

III) DIZERES LEGAIS:

M.S.: 1.0553.0349

Farm. Resp.: Marcia C. Corrêa Gomes
CRF-RJ nº 6509

Registrado e Importado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo – SP



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

CNPJ: 56.998.701/0001-16
INDÚSTRIA BRASILEIRA

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

BU 28

ABBOTT CENTER

Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/01/2022.





Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

Histórico de alterações do texto de bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação da petição	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/01/2022	Versão atual	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT BL AL PLAS INC X (14 + 14)
26/11/2021	4669495/21-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	APRESENTAÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III) DIZERES LEGAIS	VPS	1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT BL AL PLAS INC X (14 + 14) 1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT 3 BL AL PLAS INC X (14 + 14)
18/12/2020	4482444/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT BL AL PLAS INC X (14 + 14) 1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT 3 BL AL PLAS INC X (14 + 14)
29/07/2020	2490345/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT BL AL PLAS INC X (14 + 14) 1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT 3 BL AL PLAS INC X (14 + 14)
06/11/2018	1059913/18-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	---	---	---	---	III) DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT BL AL PLAS INC X (14 + 14)



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12							1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT 3 BL AL PLAS INC X (14 + 14)
03/03/2016	1325374/16-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT BL AL PLAS INC X (14 + 14) 1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT 3 BL AL PLAS INC X (14 + 14)
11/12/2015	1081399/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO; 4. CONTRAINDICAÇÕES”; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; III – Dizeres Legais.	VP/VPS	1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT BL AL PLAS INC X (14 + 14) 1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT 3 BL AL PLAS INC X (14 + 14)
23/09/2013	0802205/13-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	1. INDICAÇÕES; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.	VP/VPS	1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT BL AL PLAS INC X (14 + 14) 1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT 3 BL AL PLAS INC X (14 + 14)
26/08/2013	0710035/13-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	Sem alteração	VP/VPS	1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT BL AL PLAS INC X (14 + 14) 1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT 3 BL AL PLAS INC X (14 + 14)
10/04/2013	0270663/13-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	1ª submissão	VP/VPS	1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT BL AL PLAS INC X (14 + 14) 1 MG COM REV BCO + (1+10) MG COM REV CINZA CT 3 BL AL PLAS INC X (14 + 14)