



## Kliogest®

estradiol  
acetato de noretisterona

### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido. Embalagem contendo estojo calendário com 28 comprimidos. KLIOGEST® é marca registrada de propriedade da Novo Nordisk A/S.

### USO ADULTO

#### Uso oral

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:  
estradiol .....2 mg  
acetato de noretisterona .....1 mg  
Excipientes q.s.p. ....1 comprimido  
Excipientes: lactose monidratada, amido, gelatina, silicato de magnésio, estearato de magnésio, hipromelose e triacetina.

#### INFORMAÇÕES À PACIENTE

- **Ação esperada do medicamento:** KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona) é um produto para a terapia hormonal contínua, que contém estradiol e acetato de noretisterona combinados. O estradiol é idêntico ao estrogênio produzido pela mulher. O acetato de noretisterona atua de forma semelhante à progesterona, outro importante hormônio sexual feminino. KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona) é prescrito como terapia hormonal para o alívio dos sintomas relacionados à diminuição dos níveis de estrogênios decorrentes da menopausa. É também prescrito para a prevenção da osteoporose (perda óssea) em mulheres na pós-menopausa.
- **Cuidados de armazenamento:** KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 - 30 °C), em local seco e ao abrigo da luz.
- **Prazo de validade:** O prazo de validade é de 48 meses e encontra-se gravado na embalagem. Verifique sempre o prazo de validade do medicamento antes de usá-lo. Nunca use medicamento com o prazo de validade vencido, pois pode ser prejudicial à sua saúde.
- **Gravidez e lactação:** Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. Você não deve tomar KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona) se estiver grávida ou com suspeita de gravidez e se estiver amamentando.
- **Cuidados de administração:** Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Antes de utilizar o medicamento, confira o nome no rótulo, para não haver enganos. Não utilize KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona) caso haja sinais de violação e/ou danificações da embalagem. Tome um comprimido de KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona) ao dia, sem interrupções, de preferência sempre no mesmo horário do dia. Se você esqueceu de tomar um comprimido, descarte o comprimido esquecido e continue o tratamento como antes. O esquecimento de uma dose pode aumentar a probabilidade de sangramento de privação e de escape.
- **Interrupção do tratamento:** Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
- **Reações adversas:** Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. As reações adversas mais frequentemente relatadas são sangramentos vaginais e sensibilidade nas mamas.

#### TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

- **Ingestão concomitante com outras substâncias:** As seguintes drogas podem reduzir o efeito de KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona): Anticonvulsivantes (p. ex.: fenobarbital, fenitoina e carbamazepina); Anti-infecciosos (p. ex.: rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz, ritonavir e nelfinavir). Já o cetoconazol, pode aumentar os níveis no sangue das substâncias ativas do produto. Preparações vegetais contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem influenciar o metabolismo dos estrogênios e progestogênios.
  - **Contra-indicações e Precauções:** KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona) está contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade (alergia) ao estradiol, acetato de noretisterona ou a qualquer outro componente do medicamento. Você não deve tomar KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona) se você:
    - tem, suspeita ter, ou teve câncer de mama;
    - tem ou suspeita ter um tumor dependente de hormônio (como o da parede uterina);
    - tem sangramento vaginal anormal;
    - tem ou teve trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar (formação de coágulos de sangue nos vasos sanguíneos das pernas ou dos pulmões);
    - tem ou teve recentemente eventos tromboembólicos nas suas artérias (ex.: angina ou ataque do coração);
    - tem uma doença aguda no fígado ou uma história de doença no fígado, onde os testes de função hepática não tenham retornado ao normal;
    - tem hiperplasia endometrial não tratada (crescimento anormal da parede do útero);
    - tem porfiria (uma doença metabólica com produção anormal de um pigmento sanguíneo);
    - estiver grávida ou com suspeita de gravidez e se estiver amamentando.
- "Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez".**  
**"Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais severos".**  
Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento com KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona).

#### NÃO TOMA REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

##### Características:

Estradiol: o componente ativo, 17β-estradiol sintético, é química e biologicamente idêntico ao estradiol endógeno humano. Ele repõe a perda da produção de estrogênio na mulher na menopausa e alivia os sintomas da mesma. Estrogênios previnem a perda óssea que se segue a menopausa ou ovariectomia. Acetato de noretisterona: A adição do progestogênio reduz, mas não elimina o risco de hiperplasia endometrial, induzida por estrogênios, em mulheres não-histerectomizadas. O alívio dos sintomas da menopausa é alcançado durante as primeiras semanas de tratamento. KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona) é uma Terapia hormonal (TH) combinada e contínua, destinada a evitar o sangramento regular associado com TH cíclica ou seqüencial. Amenorréia foi observada em 94% das mulheres durante 10-12 meses de tratamento. Sangramentos de privação e de escape apareceram em 30% das mulheres durante as primeiras três semanas de tratamento e em 6% durante 10-12 meses de tratamento. A deficiência estrogênica na menopausa está associada com um aumento da reabsorção óssea e declínio na massa óssea. Portanto, o tratamento para prevenção da osteoporose deve ser iniciado logo após o início da menopausa, em mulheres com risco aumentado para fraturas osteoporóticas futuras. O efeito dos estrogênios na densidade mineral óssea é dose-dependente.

##### Farmacocinética

Após administração oral de 17β-estradiol na forma micronizada, ocorre absorção rápida a partir do trato gastrointestinal. Sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado e outros órgãos entéricos e a concentração plasmática de pico de aproximadamente 44 pg/ml (faixa de 30 - 53 pg/ml) ocorre dentro de 6 horas após a ingestão de 1 comprimido de KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona). A meia-vida do 17β-estradiol é cerca de 18 horas. Ele circula ligado a SHBG (37%) e a albumina (61%), enquanto somente aproximadamente 1 - 2% está (7β) des-

estradiol ocorre principalmente no fígado e intestino, mas também em órgãos alvo, e envolve a formação de metabólitos menos ativos ou inativos, incluindo estrona, catecol-estrogênios e vários sulfatos de estrogênios e glicuronídeos. Os estrogênios são excretados com a bile, onde são hidrolisados e reabsorvidos (circulação entero-hepática) e principalmente eliminados na urina na forma biologicamente inativa. Após administração oral, o acetato de noretisterona é rapidamente absorvido e transformado a noretisterona. Sofre metabolismo de primeira passagem no fígado e outros órgãos entéricos e uma concentração plasmática de pico de aproximadamente 9 ng/ml (faixa de 6 - 11 ng/ml) ocorre dentro de 1 hora após ingestão de 1 mg. A meia-vida terminal de noretisterona é cerca de 10 horas. A noretisterona liga-se à SHBG (36%) e à albumina (61%). Os metabólitos mais importantes são isômeros da 5α-diidro-noretisterona e da tetraidro-noretisterona, os quais são excretados principalmente na urina como sulfatos ou conjugados glicuronídeos. A farmacocinética na idosa não foi estudada.

#### INDICAÇÕES

Terapia hormonal para os sintomas de deficiência estrogênica, em mulheres na menopausa há mais de um ano. Prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, com um risco aumentado para fraturas osteoporóticas futuras. A experiência no tratamento de mulheres com mais de 65 anos é limitada.

#### CONTRA-INDICAÇÕES

- hipersensibilidade conhecida ao estradiol, acetato de noretisterona ou aos demais componentes do produto;
- conhecimento, suspeita ou histórico anterior de câncer de mama;
- conhecimento ou suspeita de tumores dependentes de estrogênio, por exemplo câncer do endométrio;
- sangramento vaginal não-diagnosticado;
- hiperplasia endometrial não-tratada;
- tromboembolismo venoso idiopático prévio ou atual (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- eventos tromboembólicos arteriais ativos ou recentes (ex.: angina ou ataque cardíaco);
- doença hepática aguda ou histórico de doença hepática, desde que os testes de função hepática não tenham retornado ao normal;
- porfiria.

#### PRECAUÇÕES/ADVERTÊNCIAS

**Exame médico/monitoramento:** Antes de iniciar ou reinstaurar a Terapia hormonal (TH), deve-se realizar exame físico minucioso e levantamento completo do histórico médico pessoal e familiar da paciente. Exames físicos (incluindo pélvico e das mamas) devem ser realizados. Durante o tratamento são recomendados exames periódicos, com frequência e natureza adaptadas a cada paciente. As pacientes devem relatar aos seus médicos quaisquer mudanças em suas mamas. Exames incluindo mamografia devem ser realizados. Uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada ao longo do tratamento em mulheres tratadas com Terapia hormonal.

**Condições que precisam de supervisão:**

- Se qualquer uma das seguintes condições estiver presente, ocorreu previamente e/ou foi agravada durante gravidez ou tratamento hormonal prévio, a paciente deve ser supervisionada de perto. Deve-se levar em consideração que estas condições podem recorrer ou ser agravadas durante o tratamento com KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona), em particular:
- leiomioma (fibromas uterinos) ou endometriose;
  - histórico de, ou fatores de risco para desordens tromboembólicas (vide abaixo);
  - fatores de risco para tumores dependentes de estrogênio;
  - hipertensão;
  - desordens do fígado (p. ex. adenoma do fígado);
  - diabetes mellitus, com ou sem envolvimento vascular;
  - colelitíase;
  - enxaqueca ou cefaléia (severa);
  - lúpus eritematoso sistêmico;
  - histórico de hiperplasia endometrial (vide abaixo);
  - epilepsia;
  - asma;
  - otosclerose.

#### Razões para retirada imediata da terapia:

- aparecimento de icterícia ou deterioração da função hepática;
- aumento significativo da pressão sanguínea;
- aparecimento de cefaléia tipo enxaqueca;
- gravidez.

#### Hiperplasia endometrial:

O risco de hiperplasia endometrial e carcinoma é aumentado quando os estrogênios são administrados sozinhos por períodos prolongados. A adição de um progestogênio em uso combinado contínuo reduz, entretanto não elimina o risco, em mulheres não-histerectomizadas. Sangramento de privação ou de escape podem ocorrer durante os primeiros meses de duração. Se sangramento de privação ou de escape aparecerem após algum tempo da terapia, ou continuarem após o tratamento ter sido descontinuado, a causa deve ser investigada, o que pode incluir biópsia endometrial para excluir malignidade endometrial.

#### Câncer de mama:

Estudos randomizados controlados e epidemiológicos relataram um aumento no risco de câncer de mama em mulheres que tomam estrogênios ou combinações de estrogênios/progestogênios para TH por vários anos. O risco excessivo aumenta com a duração da ingestão de TH e parece retornar à linha basal no curso de cerca de 5 anos após a interrupção do tratamento. Mulheres usando TH combinada de estrogênio-progestogênio tiveram um risco similar ou possivelmente maior quando comparadas com mulheres que usaram estrogênios sozinhos.

Cânceres de mama diagnosticados em usuárias atuais ou recentes de TH foram menos prováveis de ter propagação para fora da mama que aqueles encontrados em não-usuárias. Mulheres cujos cânceres de mama se desenvolveram após a TH tenderam a ter características de tumor menos agressivo quando comparadas àquelas mulheres com câncer de mama que não receberam TH.

O risco aumentado foi verificado mais em mulheres com uma constituição corpórea normal ou magra do que em mulheres obesas.

#### Tromboembolismo venoso:

A TH está associada a um risco relativamente alto de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.

Um estudo randomizado controlado e estudos epidemiológicos verificaram um risco duas a três vezes maior para usuárias comparadas com não-usuárias. Para não-usuárias estima-se que o número de casos de TEV, que irá ocorrer em um período superior a 5 anos é aproximadamente 3 em 1000 mulheres, com idade entre 50 e 59 anos e 8 em 1000 mulheres com idade entre 60 e 69 anos. Estima-se que em mulheres saudáveis que utilizam TH por 5 anos, o número de casos adicionais de TEV, superior a um período de 5 anos, estará entre 2 e 6 em 1000 mulheres, com idade entre 50 e 59 anos e entre 5 e 15 em 1000 mulheres, com idade entre 60 e 69 anos. A ocorrência de tal evento é mais provável no primeiro ano da TH do que depois.

Fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem uma história pessoal ou história familiar, obesidade severa (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Não há qualquer consenso sobre o possível papel de veias varicosas no TEV.

Pacientes com uma história de TEV ou estado trombofílico conhecido têm um risco aumentado de TEV. A TH pode aumentar este risco. Forte tromboembolismo ou familiar de tromboembolismo, ou aborto espontâneo recorrente, devem ser investigados a fim de excluir uma predisposição trombofílica. Até que uma avaliação seja feita de fatores trombofílicos seja feita o tratamento anticoagulante iniciado, o uso de TH em tais pacientes deve ser visto como contra-indicado. Aquelas mulheres já sob tratamento anticoagulante requerem avaliação cuidadosa do risco-benefício do uso de TH.

O risco de TEV pode ser temporariamente aumentado com imobilização prolongada, trauma ou cirurgia de grande porte. Todos os pacientes no pós-operatório, requerem atenção minuciosa e instituição de medidas profiláticas para prevenir TEV. Se houver imobilização prolongada após cirurgia eletiva, particular-

Code start  
Code: 100% Direction  
Length: Max. 29 mm (100%)



Code start  
Code: 100% Direction  
Length: Max. 29 mm (100%)

1 8 1

1 8 1

mente cirurgia abdominal ou ortopédica nos membros inferiores, deve-se considerar interromper temporariamente a TH 4 a 6 semanas antes, se possível. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher esteja totalmente mobilizada. Se o TEV se desenvolver após o início da terapia, a droga deve ser descontinuada. As pacientes devem ser avisadas a contatarem seus médicos imediatamente quando elas estiverem cientes de um sintoma tromboembólico potencial (p. ex. inchaço doloroso de uma perna, dor súbita no peito, dispnéia).

**Doença arterial coronariana:** Estudos clínicos controlados não demonstraram benefícios cardiovasculares com a TH contínua combinada (estrogênios e acetato de medroxiprogesterona). Grandes estudos clínicos demonstraram um possível aumento do risco de morbidade cardiovascular no primeiro ano de tratamento, sem benefício adicional. Para outros produtos de TH, os dados dos estudos clínicos, em relação a morbimortalidade cardiovascular são inconclusivos e portanto, não deveriam ser extrapolados.

**Acidente vascular cerebral:** O estudo WHI demonstrou, como objetivo secundário, um aumento no risco de acidente vascular cerebral em mulheres saudáveis, durante o tratamento combinado contínuo com estrogênios conjugados e medroxiprogesterona. Na população de mulheres que não utilizam TH, estima-se uma incidência de acidente vascular cerebral de aproximadamente 3 para cada 1000 mulheres entre 50 e 59 anos e de 11 para cada 1000 mulheres entre 60 e 69 anos, em um período de 5 anos. Entre as mulheres que utilizam a TH combinada, a incidência aumenta de 1 a 3 casos, na população entre 50 e 59 anos, e de 1 a 9 casos entre 60 e 69 anos. Estes resultados não deveriam ser extrapolados para os outros produtos para TH.

**Câncer ovariano:** A utilização isolada de estrogênios em mulheres histerectomizadas, por longos períodos (5 a 10 anos), tem sido associada com um aumento no risco de câncer ovariano em alguns estudos epidemiológicos. Não se sabe, porém, se a terapêutica combinada confere um risco diferente quando comparada à reposição estrogênica isolada.

**Outras condições:** Os estrogênios podem causar retenção hídrica, portanto os pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente monitorados. Nos pacientes com insuficiência renal grave, os níveis séricos de estrogênios circulantes podem aumentar. Mulheres com hipertrigliceridemia prévia, devem ser acompanhadas durante a terapia de reposição estrogênica ou TH, já que em raros casos, a elevação dos níveis plasmáticos de triglicérides podem levar a pancreatite. Os estrogênios aumentam a tireoglobulina, levando a um aumento nos níveis séricos de hormônio tireoidiano. As concentrações de T3 e T4 livres permanecem inalteradas. Algumas proteínas de ligação podem estar elevadas no plasma, podendo levar a um aumento dos níveis de corticosteróides e esteróides sexuais plasmáticos. O substrato renina-angiotensinogênio, a alfa-1-anti-tripsina e a ceruloplasmina, podem ter suas concentrações plasmáticas aumentadas.

**Uso durante a gravidez e lactação:** KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona) não é indicado durante a gravidez e lactação. Se ocorrer gravidez, o tratamento deve ser imediatamente interrompido.

**"Este medicamento causa malformação fetal".**

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

**Contraceptivo.** KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona) não apresenta efeito contraceptivo.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metabolismo de estrogênios e progestogênios pode estar aumentado pelo uso concomitante de substâncias conhecidas de induzirem enzimas metabolizadoras de drogas, especificamente enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (p. ex. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) e anti-infecciosos (rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). Ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como inibidores fortes, ao contrário, exibem propriedades indutoras quando usados concomitantemente com hormônios esteróides. Preparações vegetais contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogênios e progestogênios. Clinicamente, um metabolismo aumentado do estrogênio e progestógeno pode levar a um efeito diminuído e alterações no perfil de sangramento uterino. Drogas que inibem a atividade das enzimas microsomais hepáticas, como p. ex. o cetoconazol, podem aumentar os níveis circulantes das substâncias ativas de KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona).

#### REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos mais frequentemente relatados em estudos clínicos com KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona) foram sangramentos vaginais e sensibilidade/dor nas mamas. Sangramentos vaginais geralmente ocorrem nos primeiros meses de tratamento. Sensibilidade nas mamas geralmente desaparecem após alguns meses de tratamento.

Os eventos adversos listados abaixo podem ocorrer durante o tratamento com estrogênio-progestogênio:

**Muito comum (frequência > 1/10):**

- sensibilidade/dor nas mamas;
- hemorragia vaginal;

**Comum (frequência > 1/100 e < 1/10):**

- candidíase vaginal, vaginite;
- edema;
- depressão, depressão agravada;
- náusea, dor abdominal, dispepsia;
- cãibras;
- fibromas uterinos, fibromas uterinos agravados;
- peso aumentado;
- cefaleia.

**Incomum (frequência > 1/1000 e < 1/100):**

- hipersensibilidade;
- nervosismo;
- tromboflebite superficial;
- flatulência;
- alopecia, hirsutismo, acne;
- prurido, urticária;
- câncer de mama.

**Experiência de pós-comercialização:**

Em adição às reações adversas acima mencionadas, as apresentadas abaixo tem sido relatadas espontaneamente, e podem estar relacionadas ao tratamento com KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona).

A frequência de relatos dessas reações adversas espontâneas é muito rara (< 1/10.000 pacientes/ano), sendo elas:

- câncer endometrial;
- insônia, ansiedade, alterações na libido;
- tontura, derrame cerebral;
- distúrbios visuais;
- hipertensão agravada;
- infarto do miocárdio;
- dispepsia, vômitos;
- distúrbios na bexiga, colestíase, colestíase agravada ou recorrente;
- seborréia, rash cutâneo, angioedema;
- hiperplasia endometrial, prurido vulvovaginal;
- diminuição de peso;
- aumento da pressão sanguínea.

As seguintes reações adversas tem sido relatadas em associação com outros tratamentos com estrogênios e progestogênios:

- cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso e púrpura vascular.

#### POSOLOGIA

KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona) é um medicamento de administração contínua, que contém estrogênio e progestogênio combinados, para ser administrado à mulheres com útero intacto.

Deve-se ingerir um comprimido de KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona) ao dia, sem interrupções, preferivelmente no mesmo horário do dia.

Para tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a menor dose efetiva deve ser usada.

Em mulheres com amenorréia e que não estão sob Terapia hormonal ou em mulheres que estão se transferindo de um outro produto de Terapia hormonal combinado, de uso contínuo, o tratamento com KLIOGEST® (estradiol - acetato de noretisterona) pode ser iniciado no dia em que for mais conveniente.

Em mulheres que estão se transferindo de um regime de terapia hormonal sequencial, o tratamento deve ser iniciado logo após o término do sangramento.

Se a paciente esquecer de tomar um comprimido, o comprimido esquecido deve ser descartado.

O esquecimento de uma dose pode aumentar a probabilidade de sangramento de privação e de escape.

#### Instruções para o uso do estojo calendário



#### 1. Ajuste o marcador de dias:

Gire o disco interno para ajustar o dia da semana oposto à pequena lingüeta plástica.



#### 2. Como administrar o primeiro comprimido:

Quebre a lingüeta plástica e retire o primeiro comprimido.



#### 3. Todo dia:

Simplesmente mova um espaço da tampa plástica transparente, em sentido horário como indicado pela seta. Retire o próximo comprimido.

A tampa plástica transparente só pode ser movida após o comprimido ser retirado da abertura.

#### SUPERDOSE

Em caso de superdose, poderá ocorrer náusea e vômito. Não existe antídoto específico e o tratamento deverá ser sintomático.

#### PACIENTES IDOSAS

A experiência de tratamento de mulheres com mais de 65 anos é limitada.

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.0181.0325  
Farm. Resp.: Dra. Clarice Mitie  
Sano Yui  
CRF-SP nº 5.115

#### NÚMERO DO LOTE - DATA DE FABRICAÇÃO - PRAZO DE VALIDADE: VIDE CARTUCHO

Importado e distribuído por:  
MEDLEY S. A.  
Indústria Farmacêutica  
Rua Macedo Costa, 55 -  
Campinas - SP  
C.N.P.J.: 50.929.710/0001-79  
Indústria Brasileira

#### SIM - Serviço de Informações Medley

0800-13.0666  
www.medley.com.br

© 2004  
Fabricado por:  
Novo Nordisk A/S  
DK-2880 Bagsvaerd  
Dinamarca

