

TOTELLE[®] CICLO
Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Comprimido Revestido
1 mg / 1 mg + 0,250 mg

TOTELLE® CICLO estradiol, trimegestona

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Totelle® Ciclo

Nome genérico: estradiol, trimegestona

APRESENTAÇÃO

Totelle® Ciclo em embalagem contendo 28 comprimidos revestidos: 14 comprimidos revestidos (rosa claro) contendo 1 mg de estradiol (para uso do 1º ao 14º dia) e 14 comprimidos revestidos (rosa escuro) contendo 1 mg de estradiol e 0,250 mg de trimegestona (para uso do 15º ao 28º dia).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Totelle® Ciclo rosa claro contém 1 mg de estradiol e cada comprimido revestido de Totelle® Ciclo rosa escuro contém 1 mg de estradiol e 0,250 mg de trimegestona.

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

II - INFORMAÇÕES À PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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

- Tratamento de fogachos (sensação de calor) moderados a severo, associados com a menopausa.
- Tratamento da atrofia vaginal e vulvar (sintomas de secura e coceira).
- Prevenção da osteoporose na pós-menopausa em mulheres com risco de fraturas.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A ação esperada de Totelle® Ciclo é a reposição dos hormônios estrogênio e progesterona, permitindo o alívio dos sintomas da menopausa. Totelle® Ciclo contém 17-beta-estradiol e trimegestona, que são derivados sintéticos do estrogênio e progesterona, respectivamente, hormônios estes produzidos pelos ovários.

O alívio dos sintomas da menopausa pode ocorrer nas primeiras semanas de tratamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não utilize Totelle® Ciclo se estiver grávida ou suspeitar de gravidez; se apresentar sangramento ginecológico anormal; se houver suspeita ou confirmação diagnóstica de tumor maligno nas mamas ou nos órgãos genitais (por ex., câncer endometrial, hiperplasia endometrial); se tiver história atual ou anterior de doença tromboembólica arterial (trombose de artérias) confirmada [p. ex.: acidente vascular cerebral (derrame cerebral), infarto do miocárdio] ou tromboembolismo venoso (obstrução de um ou mais vasos sanguíneos por coágulo), como trombose venosa profunda (obstrução de uma veia por um coágulo) e embolia pulmonar (obstrução de uma veia do pulmão por um coágulo); se apresentar doença do fígado ou alteração de sua função atual ou crônica; se tiver distúrbios trombofílicos (de coagulação) conhecidos (por ex., proteína C, proteína S ou deficiência de antitrombina); se tiver hipersensibilidade (alergia) a qualquer dos componentes do medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Riscos adicionais ou aumentados podem estar associados ao uso da terapia de estrogênio mais progestagênio combinados em comparação aos esquemas com estrogênio isoladamente. Estes incluem um risco aumentado de infarto do miocárdio, embolia pulmonar (obstrução de uma veia do pulmão por um coágulo), câncer de mama invasivo (grave) e câncer de ovário.

Pacientes com risco de desenvolver enxaqueca com aura tem mais risco de isquemia por acidente vascular cerebral (derrame) e devem ser mantidos sob cuidadosa observação.

A terapia de reposição hormonal (TRH) foi associada a aumento do risco de doenças cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (derrame), tromboembolismo venoso (obstrução de um ou mais vasos sanguíneos por coágulo), trombose venosa profunda (obstrução de uma veia por um coágulo) e embolia pulmonar (obstrução de uma veia do pulmão por um coágulo), doença cardíaca coronariana, certos tipos de câncer como mama, ovário e endométrio, demência, doença da vesícula biliar, angioedema (inchaço por todo o corpo, incluindo as vias aéreas), retenção de líquido, aumento de triglicérides entre outras condições.

Comprometimento da Função do Fígado e Histórico de Icterícia Colestática (coloração amarelada da pele e mucosas por acúmulo de pigmentos biliares, devido à obstrução)

Deve-se ter cuidado com pacientes com antecedentes de icterícia colestática associada a uso anterior de estrogênios ou a gravidez e, no caso de recorrência, o medicamento deve ser descontinuado. Os estrogênios podem ser pouco metabolizados em pacientes com comprometimento da função do fígado.

Elevação da Pressão Arterial

Em um pequeno número de casos relatados, aumentos consideráveis da pressão arterial durante a terapia de reposição de estrogênios foram atribuídos a reações idiossincráticas (sem causa precisa).

Piora de Outras Condições

A terapia de reposição hormonal pode causar piora da asma, epilepsia, enxaqueca (dor de cabeça) com ou sem aura, otosclerose (alteração do ouvido e da audição), porfiria (alteração da hemoglobina), lúpus eritematoso sistêmico, hemangiomas hepáticos (tipo de tumor vascular do fígado) e deve ser utilizada com cuidado em mulheres com essas condições.

A endometriose pode ser piorada com a utilização da terapia de reposição hormonal. A adição de um progestogênio deve ser considerada em mulheres que tenham endometriose residual pós-histerectomia (retirada cirúrgica do útero). Poucos casos de transformação maligna de implantes endometriais residuais foram relatados em mulheres tratadas pós-histerectomia com terapia com estrogênio isolado.

Hipocalcemia (diminuição anormal do cálcio no sangue)

Estrogênios devem ser utilizado com cuidado em pacientes com doenças que podem levar a hipocalcemia grave.

Hipotireoidismo (diminuição da função da tireoide)

Pacientes em terapia de reposição de hormônio tireoidiano podem necessitar de doses maiores para manter os níveis de hormônios tireoidianos livres em um nível aceitável.

Sangramento Uterino

Algumas pacientes podem desenvolver sangramento uterino anormal.

Monitorização Laboratorial

A administração de TRH deve ser orientada pela resposta clínica, e não por níveis hormonais (por exemplo, estradiol, FSH).

Uso em crianças: não foram conduzidos estudos clínicos em crianças, de forma que o medicamento não pode ser usado com segurança em menores de 18 anos.

Uso em idosos: a experiência no tratamento de mulheres com mais de 65 anos de idade é limitada.

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

Gravidez

Totelle® Ciclo não é indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o uso de Totelle® Ciclo, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

Para a trimegestona, não estão disponíveis dados clínicos em gestantes expostas ao medicamento. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos é desconhecido.

Lactação

Totelle® Ciclo não deve ser usado durante a lactação.

Foi demonstrado que a administração de estrogênio a lactantes diminui a quantidade e qualidade do leite materno. Identificaram-se níveis detectáveis no leite de mulheres recebendo o medicamento. Deve-se ter cautela ao administrar estrogênios a lactantes.

Interações Medicamentosas

Não há alteração nos níveis dos medicamentos no sangue quando estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona são administrados concomitantemente.

Indutores ou inibidores da CYP3A4 podem afetar o metabolismo dos estrogênios. Os indutores de CYP3A4, como preparações de erva de São João (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina e dexametasona, podem diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios. Essa redução pode causar diminuição do efeito e/ou das alterações do perfil de sangramento uterino. Inibidores da CYP3A4, como a cimetidina, a eritromicina, a claritromicina, o cetoconazol, o itraconazol, o ritonavir e suco de toranja podem aumentar as concentrações plasmáticas de estrogênios e podem resultar em efeitos colaterais.

A aminoglutetimida (medicamento indicado para o tratamento de alguns tipos de câncer) administrada concomitantemente com medroxiprogesterona pode deprimir de forma significativa a biodisponibilidade de medroxiprogesterona

Alguns estudos mostraram que a trimegestona pode inibir a isoenzima 2C19 do citocromo P450 (CYP2C19). Isto pode aumentar moderadamente as concentrações plasmáticas de medicamentos metabolizados via CYP2C19, tais como citalopram, imipramina, diazepam e outras drogas relevantes. Outros estudos com a isoenzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4), o qual é parcialmente responsável pelo metabolismo da trimegestona, demonstraram um baixo potencial para uma interação. Interações medicamentosas clínicas com substratos de CYP3A4 (p. ex., ciclosporina e outras drogas relevantes) não são esperadas.

Possíveis Alterações Fisiológicas no Resultado de Exames Laboratoriais

Alguns exames laboratoriais podem se alterar com o uso de Totelle® Ciclo, entre eles exame para coagulação (tempo de protrombina acelerado, tempo de tromboplastina parcial e tempo de agregação plaquetária acelerados; aumento da contagem de plaquetas; aumento dos fatores II, antígeno VII, antígeno VIII, atividade coagulante VIII, complexo IX, X, XII, VII-X, complexo II-VII-X, e beta-tromboglobulina; diminuição dos níveis do anti-fator Xa e antitrombina III, diminuição da atividade da antitrombina III; aumento dos níveis de fibrinogênio e atividade do fibrinogênio; aumento do antígeno plasminogênio e sua atividade), algumas proteínas (proteínas de ligação podem estar elevadas no soro, ou seja, globulina de ligação a corticosteroides [CBG], globulina de ligação aos hormônios sexuais [SHBG], levando ao aumento dos corticosteroides e esteroides sexuais circulantes, respectivamente. As concentrações de hormônios biologicamente ativos ou livres podem ser diminuídas. Pode haver aumento de outras proteínas plasmáticas [substrato angiotensinogênio/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina]), dosagem de hormônio da tireoide, dosagem de colesterol (HDL e LDL) e glicose. A resposta à metirapona pode ser reduzida. Deste modo converse com seu médico.

Durante o tratamento, procure seu médico periodicamente para que ele faça as avaliações necessárias quanto aos riscos e benefícios da terapia.

Totelle® Ciclo não é contraceptivo. Se houver necessidade de uso de método contraceptivo, solicite orientação médica para essa finalidade.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Totelle® Ciclo deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

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.

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.

Características do produto:

Drágeas rosa claro: drágea circular rosa claro, biconvexa, com brilho, sem manchas.

Drágeas rosa escuro: drágea circular rosa escuro, biconvexa, com brilho, sem manchas.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Totelle® Ciclo deve ser administrado por via oral.

Totelle® Ciclo é administrado em regime combinado sequencial (ou cíclico) em ciclos de 28 dias: inicie com um comprimido revestido rosa claro (estradiol) por dia, durante duas semanas (do Dia 1 ao Dia 14 do ciclo). A partir

do Dia 15 do ciclo, tome um comprimido revestido rosa (estradiol/trimegestona) por dia, durante duas semanas (do Dia 15 ao Dia 28 do ciclo).

Em mulheres que não estão recebendo terapia de reposição hormonal ou nas que estão mudando de um outro produto de terapia de reposição hormonal combinada sequencial (cíclica), o tratamento pode ser iniciado em qualquer dia de acordo com a conveniência e após orientação do seu médico.

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

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

Os riscos e os benefícios da terapia de reposição hormonal devem sempre ser cuidadosamente ponderados, inclusive levando-se em consideração o aparecimento de riscos com a continuidade do tratamento (vide item 3. Quando não devo usar este medicamento?). Estrogênios com ou sem progestagênios devem ser prescritos nas doses eficazes mais baixas e pela duração mais curta, de acordo com os objetivos do tratamento e os riscos para cada paciente.

Posologia em situações especiais:

- **Mulheres com alteração da função do rim:** em casos de insuficiência renal (perda da função do rim) leve a moderada, não é necessário nenhum ajuste de dose. Para casos de insuficiência renal grave não há recomendação de dose, uma vez que ainda não foram realizados estudos abrangentes nessa população de mulheres.

- **Mulheres com alteração da função do fígado:** o tratamento é contraindicado em mulheres com doença do fígado aguda ou crônica.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se esquecer de tomar um comprimido revestido, tome-o até 12 horas após o horário habitual de administração. Se não tomar o comprimido revestido esquecido dentro do período de 12 horas, despreze esse comprimido revestido e tome normalmente o comprimido revestido do dia seguinte. Se esquecer de tomar um ou mais comprimidos revestidos, haverá um risco maior de sangramento irregular. Se tomar inadvertidamente um comprimido revestido a mais, tome normalmente a dose do dia seguinte.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Totelle® Ciclo pode causar o aparecimento das seguintes reações desagradáveis:

Reações Muito Comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor nas mamas.

Reações Comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hemorragia intermenstrual (perda de sangue entre os ciclos) /dismenorreia (cólica menstrual); spotting (sangramento de escape); sensibilidade, aumento e secreção das mamas; artralgias (dor nas articulações); cãibra nas pernas; depressão; vaginite; alterações de peso (aumento ou diminuição) e triglicérides aumentados.

Reações Incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): alteração do fluxo menstrual; alteração do endométrio (alteração do tecido que reveste o colo do útero) e da secreção cervical; náusea; inchaço abdominal; dor abdominal; ansiedade; tontura; cefaleia (incluindo enxaqueca); alterações da libido; distúrbios de humor; demência; trombose venosa (obstrução de uma veia); embolia pulmonar (obstrução de uma veia do pulmão por um coágulo); edema; acne; alopecia (perda de cabelo); prurido (coceira); doença da vesícula biliar; candidíase vaginal (infecção causada pelo fungo Candida) e intolerância a lentes de contato.

Reações Raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): galactorreia (saída de leite da mama); aumento do tamanho de leiomioma uterino; vômito; pancreatite (inflamação no pâncreas); colite isquêmica (inflamação do intestino grosso ou cólon por falta de oxigenação); exacerbação de epilepsia; AVC (acidente vascular cerebral, derrame); irritabilidade; tromboflebite superficial (inflamação de uma veia); cloasma/melasma (manchas na pele); aumento de pelos; rash cutâneo (erupção cutânea); câncer de mama, câncer de ovário,

alterações fibrocísticas das mamas (alteração da mama); intensificação do crescimento de meningioma benigno (um tipo de tumor benigno); urticária (reação alérgica), angioedema (edema, inchaço, generalizado); reações anafiláticas/ anafilactoides (reações alérgicas graves); intolerância à glicose; infarto do miocárdio; exacerbação (piora) de asma.

Reações Muito Raras (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): hiperplasia endometrial (aumento do endométrio, tecido que reveste internamente o útero); exacerbação (piora) de coreia (movimentos involuntários); eritema multiforme (manchas vermelhas, bolhas e/ou ulcerações pelo corpo); eritema nodoso (nódulos ([protuberâncias]) subcutâneos vermelhos e dolorosos); icterícia colestática (coloração amarelada da pele e mucosas por acúmulo de pigmentos biliares, devido a obstrução); câncer endometrial; aumento de hemangiomas hepáticos (tipo de tumor do fígado); exacerbação de porfiria (alteração na formação da célula do sangue responsável pela oxigenação); hipocalcemia (diminuição do cálcio no sangue); trombose vascular da retina (obstrução de um vaso do olho) e aumento da pressão arterial.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A superdose pode causar náuseas, vômitos, sensibilidade nas mamas, tontura, dor abdominal, sonolência/fadiga; e pode ocorrer sangramento em mulheres. Não há antídoto específico e se houver necessidade de tratamento adicional, o mesmo deve ser sintomático.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Wyeth

III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0228

Farmacêutica Responsável: Liliana R. S. Bersan – CRF-SP nº 19167

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

CEP 04717-904 - São Paulo - SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado e Embalado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 - Itapevi - SP

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

TTLCCOR_07

S@C
0800-0160625
www.wyeth.com.br

A Wyeth é uma empresa do Grupo



Wyeth®



TOTELLE® CONTÍNUO
Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Comprimido Revestido
1 mg + 0,125 mg



TOTELLE® CONTÍNUO
estradiol, trimegestona

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Totelle® Contínuo

Nome genérico: estradiol, trimegestona

APRESENTAÇÃO

Totelle® Contínuo em embalagem contendo 28 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Totelle® Contínuo contém 1 mg de estradiol e 0,125 mg de trimegestona

Excipientes: lactose monoidratada, macrogol, talco, estearato de magnésio, goma laca, monooleato de glicerila, sulfato de cálcio anidro, sacarose, celulose microcristalina, dióxido de titânio, povidona, corante azul FD&C n° 2 e cera de carnaúba.

II - INFORMAÇÕES À PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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

- Tratamento de fogachos (sensação de calor) moderados a severos, associados com a menopausa.
- Tratamento da atrofia vaginal e vulvar (sintomas de secura e coceira).
- Prevenção da osteoporose na pós-menopausa em mulheres com risco de fraturas.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A ação esperada de Totelle® Contínuo é a reposição dos hormônios estrogênio e progesterona, permitindo o alívio dos sintomas da menopausa. Totelle® Contínuo contém 17-beta-estradiol e trimegestona, que são derivados sintéticos do estrogênio e progesterona, respectivamente, hormônios estes produzidos pelos ovários.

O alívio dos sintomas da menopausa pode ocorrer nas primeiras semanas de tratamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não utilize Totelle® Contínuo se estiver grávida ou suspeitar de gravidez; se apresentar sangramento ginecológico anormal; se houver suspeita ou confirmação diagnóstica de tumor maligno nas mamas ou nos órgãos genitais (por ex., câncer endometrial, hiperplasia endometrial); se tiver história atual ou anterior de doença tromboembólica arterial (trombose de artérias) confirmada [p. ex.: acidente vascular cerebral (derrame cerebral), infarto do miocárdio] ou tromboembolismo venoso (obstrução de um ou mais vasos sanguíneos por coágulo), como trombose venosa profunda (obstrução de uma veia por um coágulo) e embolia pulmonar (obstrução de uma veia do pulmão por um coágulo); se apresentar doença do fígado ou alteração de sua função atual ou crônica; se tiver distúrbios trombofílicos (de coagulação) conhecidos (por ex., proteína C, proteína S ou deficiência de antitrombina); se tiver hipersensibilidade (alergia) a qualquer dos componentes do medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?]

Riscos adicionais ou aumentados podem estar associados ao uso da terapia de estrogênio mais progestagênio combinados em comparação aos esquemas com estrogênio isoladamente. Estes incluem um risco aumentado de infarto do miocárdio, embolia pulmonar (obstrução de uma veia do pulmão por um coágulo), câncer de mama invasivo (grave) e câncer de ovário.

Pacientes com risco de desenvolver enxaqueca com aura tem mais risco de isquemia por acidente vascular cerebral (derrame) e devem ser mantidos sob cuidadosa observação.

A terapia de reposição hormonal (TRH) foi associada a aumento do risco de doenças cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (derrame), tromboembolismo venoso (obstrução de um ou mais vasos sanguíneos por coágulo), trombose venosa profunda (obstrução de uma veia por um coágulo) e embolia pulmonar (obstrução de uma veia do pulmão por um coágulo), doença cardíaca coronariana, certos tipos de câncer como mama, ovário e endométrio, demência, doença da vesícula biliar, angioedema (inchaço por todo o corpo, incluindo as vias aéreas), retenção de líquido, aumento de triglicérides entre outras condições.

Comprometimento da Função do Fígado e Histórico de Icterícia Colestática (coloração amarelada da pele e mucosas por acúmulo de pigmentos biliares, devido à obstrução)

Deve-se ter cuidado com pacientes com antecedentes de icterícia colestática associada a uso anterior de estrogênios ou a gravidez e, no caso de recorrência, o medicamento deve ser descontinuado. Os estrogênios podem ser pouco metabolizados em pacientes com comprometimento da função do fígado.

Elevação da Pressão Arterial

Em um pequeno número de casos relatados, aumentos consideráveis da pressão arterial durante a terapia de reposição de estrogênios foram atribuídos a reações idiossincráticas (sem causa precisa).

Piora de Outras Condições

A terapia de reposição hormonal pode causar piora da asma, epilepsia, enxaqueca (dor de cabeça) com ou sem aura, otosclerose (alteração do ouvido e da audição), porfiria (alteração da hemoglobina), lúpus eritematoso sistêmico, hemangiomas hepáticos (tipo de tumor vascular do fígado) e deve ser utilizada com cuidado em mulheres com essas condições.

A endometriose pode ser piorada com a utilização da terapia de reposição hormonal. A adição de um progestogênio deve ser considerada em mulheres que tenham endometriose residual pós-histerectomia (retirada cirúrgica do útero). Poucos casos de transformação maligna de implantes endometriais residuais foram relatados em mulheres tratadas pós-histerectomia com terapia com estrogênio isolado.

Hipocalcemia (diminuição anormal do cálcio no sangue)

Estrogênios devem ser utilizado com cuidado em pacientes com doenças que podem levar a hipocalcemia grave.

Hipotireoidismo (diminuição da função da tireoide)

Pacientes em terapia de reposição de hormônio tireoidiano podem necessitar de doses maiores para manter os níveis de hormônios tireoidianos livres em um nível aceitável.

Sangramento Uterino

Algumas pacientes podem desenvolver sangramento uterino anormal.

Monitorização Laboratorial

A administração de TRH deve ser orientada pela resposta clínica, e não por níveis hormonais (por exemplo, estradiol, FSH).

Uso em crianças: não foram conduzidos estudos clínicos em crianças, de forma que o medicamento não pode ser usado com segurança em menores de 18 anos.

Uso em idosas: a experiência no tratamento de mulheres com mais de 65 anos de idade é limitada.

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

Gravidez

Totelle® Contínuo não é indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o uso de Totelle® Contínuo, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

Para a trimegestona, não estão disponíveis dados clínicos em gestantes expostas ao medicamento. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos é desconhecido.

Lactação

Totelle® Contínuo não deve ser usado durante a lactação.

Foi demonstrado que a administração de estrogênio a lactantes diminui a quantidade e qualidade do leite materno. Identificaram-se níveis detectáveis no leite de mulheres recebendo o medicamento. Deve-se ter cautela ao administrar estrogênios a lactantes.

Interações Medicamentosas

Não há alteração nos níveis dos medicamentos no sangue quando estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona são administrados concomitantemente.

Indutores ou inibidores da CYP3A4 podem afetar o metabolismo dos estrogênios. Os indutores de CYP3A4, como preparações de erva de São João (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina e dexametasona, podem diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios. Essa redução pode causar diminuição do efeito e/ou das alterações do perfil de sangramento uterino. Inibidores da CYP3A4, como a cimetidina, a eritromicina, a claritromicina, o cetoconazol, o itraconazol, o ritonavir e suco de toranja podem aumentar as concentrações plasmáticas de estrogênios e podem resultar em efeitos colaterais.

A aminoglutetimida (medicamento indicado para o tratamento de alguns tipos de câncer) administrada concomitantemente com medroxiprogesterona pode deprimir de forma significativa a biodisponibilidade de medroxiprogesterona

Alguns estudos mostraram que a trimegestona pode inibir a isoenzima 2C19 do citocromo P450 (CYP2C19). Isto pode aumentar moderadamente as concentrações plasmáticas de medicamentos metabolizados via CYP2C19, tais como citalopram, imipramina, diazepam e outras drogas relevantes. Outros estudos com a isoenzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4), o qual é parcialmente responsável pelo metabolismo da trimegestona, demonstraram um baixo potencial para uma interação. Interações medicamentosas clínicas com substratos de CYP3A4 (p. ex., ciclosporina e outras drogas relevantes) não são esperadas.

Possíveis Alterações Fisiológicas no Resultado de Exames Laboratoriais

Alguns exames laboratoriais podem se alterar com o uso de Totelle® Contínuo, entre eles exame para coagulação (tempo de protrombina acelerado, tempo de tromboplastina parcial e tempo de agregação plaquetária acelerados; aumento da contagem de plaquetas; aumento dos fatores II, antígeno VII, antígeno VIII, atividade coagulante VIII, complexo IX, X, XII, VII-X, complexo II-VII-X, e beta-tromboglobulina; diminuição dos níveis do antifator Xa e antitrombina III, diminuição da atividade da antitrombina III; aumento dos níveis de fibrinogênio e atividade do fibrinogênio; aumento do antígeno plasminogênio e sua atividade), algumas proteínas (proteínas de ligação podem estar elevadas no soro, ou seja, globulina de ligação a corticosteroides [CBG], globulina de ligação aos hormônios sexuais [SHBG], levando ao aumento dos corticosteroides e esteroides sexuais circulantes, respectivamente. As concentrações de hormônios biologicamente ativos ou livres podem ser diminuídas. Pode haver aumento de outras proteínas plasmáticas [substrato angiotensinogênio/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina]), dosagem de hormônio da tireoide, dosagem de colesterol (HDL e LDL) e glicose. A resposta à metirapona pode ser reduzida.

Deste modo converse com seu médico.

Durante o tratamento, procure seu médico periodicamente para que ele faça as avaliações necessárias quanto aos riscos e benefícios da terapia.

Totelle® Contínuo não é contraceptivo. Se houver necessidade de uso de método contraceptivo, solicite orientação médica para essa finalidade.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Totelle® Contínuo deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

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.

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.

Características do produto: drágea circular azul, biconvexa, com brilho, sem manchas.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Totelle® Contínuo deve ser administrado por via oral.

Cada comprimido revestido de Totelle® Contínuo contém 1 mg de estradiol e 0,125 mg de trimegestona. Deve-se tomar um comprimido revestido diariamente durante 28 dias (regime combinado contínuo).

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

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

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

Os riscos e os benefícios da terapia de reposição hormonal devem sempre ser cuidadosamente ponderados, inclusive levando-se em consideração o aparecimento de riscos com a continuidade do tratamento (vide item 3. Quando não devo usar este medicamento?). Estrogênios com ou sem progestagênios devem ser prescritos nas doses eficazes mais baixas e pela duração mais curta, de acordo com os objetivos do tratamento e os riscos para cada paciente.

Posologia em situações especiais:

- **Mulheres com alteração da função do rim:** em casos de insuficiência renal (diminuição ou perda da função do rim) leve a moderada, não é necessário nenhum ajuste de dose. Para casos de insuficiência renal grave não há recomendação de dose, uma vez que ainda não foram realizados estudos abrangentes nessa população de mulheres.

- **Mulheres com alteração da função do fígado:** o tratamento é contraindicado em mulheres com doença do fígado aguda ou crônica.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se esquecer de tomar um comprimido revestido, tome-o até 12 horas após o horário habitual de administração. Se não tomar o comprimido revestido esquecido dentro do período de 12 horas, despreze esse comprimido revestido e tome normalmente o comprimido revestido do dia seguinte. Se esquecer de tomar um ou mais comprimidos revestidos, haverá um risco maior de sangramento irregular. Se tomar inadvertidamente um comprimido revestido a mais, tome normalmente a dose do dia seguinte.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Totelle® Contínuo pode causar o aparecimento das seguintes reações desagradáveis:

Reações Muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor nas mamas.

Reações Comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hemorragia intermenstrual (perda de sangue entre os ciclos) /dismenorreia (cólica menstrual); spotting (sangramento de escape); sensibilidade, aumento e secreção das mamas; artralgias (dor nas articulações); cãibra nas pernas; depressão; vaginite; alterações de peso (aumento ou diminuição) e triglicérides aumentados.

Reações Incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): alteração do fluxo menstrual; alteração do endométrio (alteração do tecido que reveste o colo do útero) e da secreção cervical; náusea; inchaço abdominal; dor abdominal; ansiedade; tontura; cefaleia (incluindo enxaqueca); alterações da libido; distúrbios de humor; demência; trombose venosa (obstrução de uma veia); embolia pulmonar (obstrução de uma veia do pulmão por um coágulo); edema; acne; alopecia (perda de cabelo); prurido (coceira); doença da vesícula biliar; candidíase vaginal (infecção causada pelo fungo Candida) e intolerância a lentes de contato.

Reações Raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): galactorreia (saída de leite da mama); aumento do tamanho de leiomioma uterino; vômito; pancreatite (inflamação no pâncreas); colite isquêmica (inflamação do intestino grosso ou cólon por falta de oxigenação); exacerbação de epilepsia; AVC (acidente vascular cerebral, derrame); irritabilidade; tromboflebite superficial (inflamação de uma veia); cloasma/ melasma (manchas na pele); aumento de pelos; rash cutâneo (erupção cutânea); câncer de mama,

câncer de ovário, alterações fibrocísticas das mamas (alteração da mama); intensificação do crescimento de meningioma benigno (um tipo de tumor benigno); urticária (reação alérgica), angioedema (edema, inchaço, generalizado); reações anafiláticas/ anafilactoides (reações alérgicas graves); intolerância à glicose; infarto do miocárdio e exacerbação (piora) de asma.

Reações Muito Raras (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): hiperplasia endometrial (aumento do endométrio, tecido que reveste internamente o útero); exacerbação (piora) de coreia (movimentos involuntários); eritema multiforme (manchas vermelhas, bolhas e/ou ulcerações pelo corpo); eritema nodoso (nódulos ([protuberâncias]) subcutâneos vermelhos e dolorosos); icterícia colestática (coloração amarelada da pele e mucosas por acúmulo de pigmentos biliares, devido a obstrução); câncer endometrial; aumento de hemangiomas hepáticos (tipo de tumor do fígado); exacerbação de porfiria (alteração na formação da célula do sangue responsável pela oxigenação); hipocalcemia (diminuição do cálcio no sangue); trombose vascular da retina (obstrução de um vaso do olho) e aumento da pressão arterial.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A superdose pode causar náuseas, vômitos, sensibilidade nas mamas, tontura, dor abdominal, sonolência/fadiga e pode ocorrer sangramento em mulheres. Não há antídoto específico e se houver necessidade de tratamento adicional, o mesmo deve ser sintomático.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Wyeth

III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0228

Farmacêutica Responsável: Liliana R. S. Bersan – CRF-SP nº 19167

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

CEP 04717-904 - São Paulo - SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado e Embalado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 - Itapevi - SP

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

TTLCOR_08

S@C
0800-0160625
www.wyeth.com.br

A Wyeth é uma empresa do Grupo



Wyeth®



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/11/2019		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2019		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO COMPOSIÇÃO CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS POSOLOGIA E MODO DE USAR COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS 	VP / VPS	1,0 MG + 0,125 MG COM REV CT ENV BL AL PLAS TRANS X 28
28/11/2019	3286515/19-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/11/2019	3286515/19-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO COMPOSIÇÃO CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS POSOLOGIA E MODO DE USAR COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS 	VP / VPS	1,0 MG COM REV + 1,0 MG + 0,250 MG COM REV CT ENV BL AL PLAS TRANS X 28

30/11/2018	1131499/18-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	1131499/18-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	<ul style="list-style-type: none"> • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • REAÇÕES ADVERSAS 	VP / VPS	1,0 MG + 0,125 MG DRG CT ENV BL AL PLAS INC X 28 1,0 MG DRG + 1,0 MG + 0,250 MG DRG CT ENV BL AL PLAS INC X 28
19/10/2016	2405991169	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2016	2021993/16-8	7219 - Pedido de retificação de publicação – Empresa	19/09/2016	<ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS 	VP / VPS	1,0 MG + 0,125 MG DRG CT ENV BL AL PLAS INC X 28 1,0 MG DRG + 1,0 MG + 0,250 MG DRG CT ENV BL AL PLAS INC X 28
31/03/2016	1438095161	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2016	1438095161	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2016	<ul style="list-style-type: none"> • IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS 	VP / VPS	1,0 MG + 0,125 MG DRG CT ENV BL AL PLAS INC X 28
							<ul style="list-style-type: none"> • IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 	VP / VPS	1,0 MG DRG + 1,0 MG + 0,250 MG DRG CT ENV BL AL PLAS INC X 28

						<ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS 		
22/10/2015	0933219157	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/10/2015	0933219157	MEDICAMENTO NOVO - Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	<ul style="list-style-type: none"> • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 	VPS	1,0 MG + 0,125 MG DRG CT ENV BL AL PLAS INC X 28
04/09/2015	0792665151	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2015	0792665151	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	<ul style="list-style-type: none"> • IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME 	VP / VPS	1,0 MG + 0,125 MG DRG CT ENV BL AL PLAS INC X 28 1,0 MG DRG + 1,0 MG + 0,250 MG DRG CT ENV BL AL PLAS INC X 28

							<p>CAUSAR?</p> <ul style="list-style-type: none">• CONTRAINDICAÇÕES• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO• DIZERES LEGAIS		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

NA – não aplicável