

TEXTO DE BULA DE PREMARIN® DRÁGEAS

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Premarin®
estrogênios conjugados naturais

Drágeas

Via oral

APRESENTAÇÕES

Premarin® (estrogênios conjugados naturais) 0,3 mg – cartucho com 28 drágeas.

Premarin® (estrogênios conjugados naturais) 0,625 mg – cartucho com 28 drágeas.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Premarin® (estrogênios conjugados naturais) 0,3 mg – Cada drágea contém 0,3 mg de estrogênios conjugados naturais, USP (exclusivamente naturais) e excipientes incluindo tinta comestível branca e corante Opalux verde.

Premarin® (estrogênios conjugados naturais) 0,625 mg – Cada drágea contém 0,625 mg de estrogênios conjugados naturais, USP (exclusivamente naturais) e excipientes incluindo tinta comestível branca e corante Opalux marrom.

Excipientes: metilcelulose, lactose, estearato de magnésio, goma laca, polietilenoglicol, monooleato de glicerila, sulfato de cálcio, sacarose (açúcar), celulose microcristalina, dióxido de titânio, cera de carnaúba, ácido esteárico, espírito metilado industrial, fração leve de petróleo desodorizado, álcool denaturado, cloreto de metileno e água purificada.

II. INFORMAÇÕES À PACIENTE

1. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Premarin® (estrogênios conjugados naturais) drágeas é uma mistura do hormônio sexual feminino chamado estrogênio obtido de fontes exclusivamente naturais (urina de éguas prenhes), importante no desenvolvimento e manutenção do sistema reprodutor feminino, incluindo a vagina e a região da vulva.

2. POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Premarin® (estrogênios conjugados naturais) drágeas é indicado para:

1. Tratamento de fogachos moderados a intensos, associados com a menopausa.
2. Tratamento da atrofia vaginal e vulvar (sintomas de secura e coceira).
3. Prevenção e controle da osteoporose.
4. Tratamento da falta ou diminuição de estrogênio devido a baixa produção por remoção cirúrgica dos ovários ou de sua insuficiência.

O tratamento com estrogênios conjugados naturais isolados está indicado para mulheres sem útero.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Premarin® (estrogênios conjugados naturais) drágeas não deve ser utilizado por mulheres que apresentem suspeita ou certeza de tumores ginecológicos (útero e mama); gravidez; sangramento ginecológico anormal; história atual ou anterior de tromboembolismo (entupimento de veias ou artérias); se apresentar doença do fígado ou alteração de sua função ou história de alergia a qualquer dos componentes do medicamento.

A terapia com estrogênio vem sendo associada ao aumento do risco de alguns tipos de câncer e doenças cardiovasculares. O uso de estrogênios isolados em mulheres com útero intacto está associado ao aumento do risco de câncer do útero. O estrogênio não deve ser iniciado nem mantido para prevenção de doença cardiovascular ou demência. Os riscos e os benefícios do uso de estrogênio devem sempre ser cuidadosamente ponderados, inclusive levando-se em consideração o aparecimento de riscos com a continuidade do tratamento. Os estrogênios com ou sem progestagênios devem ser prescritos nas doses eficazes mais baixas e pela duração mais curta compatível com os objetivos do tratamento e os riscos para cada paciente.

Riscos para as seguintes situações foram observados com o uso de estrogênio isoladamente: risco cardiovascular, incluindo doença das coronárias e derrames, tromboembolismo venoso (entupimento das veias), câncer do útero, câncer de mamas, câncer de ovário, demência. Há aumento do risco de doenças da vesícula e anormalidades visuais em usuárias de estrogênio. O estrogênio isoladamente não deve ser usado durante a gravidez.

ATENÇÃO: Conversar com o seu médico a respeito das condições acima.

Deve-se ter precaução para as seguintes situações: retenção de líquidos, aumento dos triglicérides, alterações das funções do fígado, uso com progestagênios em mulheres com útero, elevação da pressão arterial, exacerbação de algumas condições como: asma, epilepsia, enxaqueca, diabetes mellitus, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, hemangiomas hepáticos, endometriose, baixa concentração de cálcio, hipotireoidismo, sangramento uterino, lactação e uso em crianças.

Avaliações periódicas ginecológicas e gerais completas devem ser realizadas. Converse com o seu médico.

O uso concomitante com fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina e dexametasona, pode diminuir as concentrações do estrogênio. Essa redução pode causar diminuição do efeito e/ou das alterações do perfil de sangramento uterino. A cimetidina, a eritromicina e o cetoconazol podem aumentar as concentrações do estrogênio e resultar em efeitos colaterais, quando usados concomitantemente ao estrogênio.

Foram relatadas ondas de calor e sangramento vaginal em pacientes tratadas concomitantemente com erva de São João.

Também foram encontradas alterações laboratoriais quando utilizou-se o estrogênio. Por favor converse com o seu médico a esse respeito.

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

Este medicamento não é indicado para ser utilizado por crianças.

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

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

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.

4. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Premarin® (estrogênios conjugados naturais) 0,3 mg – são drágeas de cor verde, com formato elíptico e biconvexas.

Premarin® (estrogênios conjugados naturais) 0,625 mg – são drágeas de cor marrom, com formato elíptico e biconvexas.

As drágeas de **Premarin® (estrogênios conjugados naturais)** são de uso oral. A administração pode ser contínua (sem interrupção do tratamento) ou cíclica (três semanas com medicação e uma semana sem).

Deve-se utilizar a menor dose que controle os sintomas. Converse com o seu médico para a melhor dose para você.

Uso concomitante de progestagênio: A adição de um progestagênio durante a administração estrogênica reduz o risco do aumento do número de células da parede do útero e câncer do útero, o qual tem sido associado ao uso prolongado de estrogênios isolados.

As pacientes devem ser reavaliadas periodicamente para determinar a necessidade de continuação do tratamento.

Recomendam-se, a critério médico, as seguintes doses:

- Sintomas vasomotores (fogachos): 0,625 mg a 1,25 mg por dia.
- Atrofia vulvar e vaginal (secura e coceira): 0,3 mg a 1,25 mg (ou mesmo doses maiores) por dia, dependendo da resposta individual nos tecidos.
- Osteoporose: 0,625 mg por dia.
- Remoção cirúrgica dos ovários e insuficiência ovariana primária: 1,25 mg por dia. Ajustar a dose de acordo com a gravidade dos sintomas e resposta da paciente. Na manutenção, a dose deve ser ajustada para o menor nível que promova o controle efetivo da sintomatologia.
- Hipogonadismo feminino: 2,5 mg a 7,5 mg por dia, em doses divididas, por 20 dias, seguidos por um período de 10 dias sem medicação. Se não ocorrer sangramento menstrual até o final deste período, deve-se repetir o mesmo esquema de tratamento. O número de ciclos de tratamento estrogênico necessário para produzir sangramento pode variar dependendo da resposta do endométrio. Se ocorrer sangramento antes do final do período de 10 dias, deve-se iniciar um regime cíclico estrogênio-progestagênio com 2,5 mg a 7,5 mg por dia de **Premarin® (estrogênios conjugados naturais)** drágeas, em doses divididas por 20 dias. Durante os últimos cinco dias de medicação estrogênica, administrar um progestagênio oral. Se ocorrer sangramento antes do final do período de 20 dias, o tratamento deverá ser interrompido e reiniciado no 5º dia de sangramento.

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.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

5. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Premarin® (estrogênios conjugados naturais) drágeas pode causar o aparecimento de reações desagradáveis tais como: **Comuns**: Sangramento vaginal; dor, aumento da sensibilidade e do volume mamário e secreção da mama; dor das juntas, câibras nas pernas; queda de cabelo; alterações no peso (aumento ou diminuição); aumento dos triglicerídeos. **Incomuns**: Alteração do fluxo menstrual; alteração do colo uterino e secreção cervical; náuseas; distensão; dor abdominal; tontura; cefaléia; enxaqueca; nervosismo; alterações no desejo sexual; distúrbios de humor; depressão; demência; entupimento das veias; inchaço; manchas no rosto; crescimento exagerado de pêlos no corpo; prurido; erupção cutânea; doença da vesícula biliar; vaginite, incluindo candidíase vaginal; intolerância a lentes de contato. **Raras**: Dor menstrual; saída espontânea de leite pela mama, sem estar grávida ou ter tido bebê; aumento do tamanho de mioma uterino; vômitos; pancreatite; derrame; exacerbação da epilepsia; irritabilidade. Inflamação e entupimento de veia superficial; embolia pulmonar; câncer de mama; câncer de ovário; alteração fibrocística da mama; urticária; edema dos vasos sanguíneos; reações alérgicas intensas e gravíssimas; intolerância à glicose; infarto do miocárdio; exacerbação da asma. **Muito raras (converse com o seu médico para essas doenças raras)**: Hiperplasia endometrial; exacerbação de coréia; eritema multiforme; eritema nodoso; icterícia colestática; câncer do útero; aumento de hemangiomas hepáticos; exacerbação da porfiria; redução do nível de cálcio; trombose vascular retiniana; aumento da pressão arterial.

6. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTOS DE UMA SÓ VEZ?

A superdosagem pode causar náuseas e vômitos e pode ocorrer sangramento por supressão em mulheres. Consulte seu médico.

7. ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Premarin® (estrogênios conjugados naturais) drágeas deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Premarin® (estrogênios conjugados naturais) drágeas é uma mistura de estrogênios naturais obtidos de fontes exclusivamente naturais (urina de éguas prenhes). Contém sais sódicos dos ésteres sulfatados hidrossolúveis de estrona, equilina e 17-alfa-diidroequilina, bem como quantidades menores de 17-alfa-estradiol, equilenina, 17-alfa-diidroequilenina, 17-beta-estradiol, delta-8,9-diidroestrona, 17-beta-diidroequilina e 17-beta-diidroequilenina.

Farmacologia Clínica

Os estrogênios são importantes no desenvolvimento e manutenção do sistema reprodutor feminino e dos caracteres sexuais secundários. Promovem o crescimento e desenvolvimento da vagina, útero, trompas de Falópio e aumento das mamas. Indiretamente, contribuem na conformação da estrutura óssea, manutenção do tônus e da elasticidade das estruturas urogenitais, alterações nas epífises dos ossos longos, que condicionam o pico de crescimento da puberdade até seu término, o crescimento de pêlos axilares e pubianos, e a pigmentação dos mamilos e genitais. A diminuição da atividade estrogênica no fim do ciclo menstrual pode ocasionar a menstruação, embora a interrupção da secreção de progesterona seja o fator mais importante no ciclo com ovulação. Entretanto, no ciclo pré-ovulatório ou anovulatório, o

estrogênio é o determinante primário no início da menstruação. Os estrogênios também afetam a liberação de gonadotropinas hipofisárias.

Os efeitos farmacológicos dos estrogênios conjugados naturais são similares àqueles dos estrogênios endógenos. Eles são hidrossolúveis e bem absorvidos pelo trato gastrointestinal. Nos tecidos-alvo (órgãos genitais femininos, mamas, hipotálamo, hipófise), os estrogênios penetram na célula e são transportados para dentro do núcleo. Como resultado da ação estrogênica, ocorre a síntese de RNA e proteínas específicas.

O metabolismo e a inativação ocorrem principalmente no fígado. Alguns estrogênios são excretados através da bile, entretanto, são reabsorvidos no intestino, retornando ao fígado através do sistema venoso porta. Os estrogênios conjugados hidrossolúveis encontram-se em sua maioria ionizados nos líquidos corporais, o que favorece a eliminação através dos rins, uma vez que a reabsorção tubular é mínima.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O Estudo *Women's Health Initiative* (WHI) incluiu aproximadamente 27.000 mulheres na pós-menopausa, predominantemente saudáveis, em dois subestudos para avaliar os riscos e benefícios dos estrogênios conjugados naturais (0,625 mg diariamente) isoladamente ou em associação ao acetato de medroxiprogesterona (0,625 mg/2,5 mg diariamente) em comparação ao placebo. O parâmetro final primário foi incidência de doença cardíaca coronariana (DCC), isto é, infarto do miocárdio (IM) não-fatal, infarto do miocárdio silencioso e óbito coronariano. O parâmetro final primário de segurança foi incidência de câncer de mama invasivo. O estudo não avaliou os efeitos da terapia de reposição hormonal (TRH) sobre os sintomas da menopausa.

O subestudo de estrogênio isoladamente foi interrompido precocemente porque foi observado um risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC) e foi considerado que nenhuma outra informação seria obtida a respeito dos riscos e benefícios de estrogênios isoladamente em parâmetros finais primários predeterminados. Os resultados do subestudo de estrogênio isoladamente do WHI que incluiu 10.739 mulheres (idade média de 63 anos; intervalo de 50 a 79 anos; 75,3% brancas, 15,1% negras, 6,1% hispânicas, 3,6% outras) após um seguimento médio de 6,8 anos são apresentados na tabela a seguir.

No subestudo de estrogênio isoladamente do WHI, não houve efeito global significativo sobre o risco relativo (RR) de DCC [RR 0,95 intervalo de confiança nominal (ICn) de 95% 0,79-1,16]; foi relatado um RR um pouco elevado de DCC no período de seguimento inicial que diminuiu com o tempo. Não foi relatado efeito significativo sobre o RR de câncer de mama invasivo (RR 0,80; ICn de 95% 0,62-1,04) ou câncer colorretal (RR 1,08; ICn de 95% 0,75-1,55). O uso de estrogênio foi associado a um aumento estatisticamente significativo do risco de AVC (RR 1,37; ICn de 95% 1,09-1,73) e trombose venosa profunda (TVP) (RR 1,47; ICn de 95% 1,06-2,06). O RR de EP (RR 1,37; ICn de 95% 0,90-2,07) não aumentou significativamente. Relatou-se um risco significativamente menor do ponto de vista estatístico de fraturas do quadril, vertebrais e totais com o uso de estrogênio (RR 0,61; ICn de 95% 0,41-0,91), (RR 0,62; ICn de 95% 0,42-0,93) e (RR 0,70; ICn de 95% 0,63-0,79), respectivamente. O subestudo de estrogênio isoladamente não relatou efeito estatisticamente significativo sobre o óbito devido a outras causas (RR 1,08; ICn de 95% 0,88-1,32) ou sobre o risco de mortalidade global (RR 1,04; ICn de 95% 0,88-1,22). Esses intervalos de confiança não são ajustados para múltiplos aspectos e comparações múltiplas.

RISCO RELATIVO E ABSOLUTO OBSERVADOS NO SUBESTUDO COM ESTROGÊNIOS ISOLADOS DO WHI			
Evento	Risco Relativo TRE vs. Placebo (ICn ^a de 95%)	TRE *	Placebo
		n = 5.310	n = 5.429
		Risco Absoluto por 10.000 mulheres-ano	
Eventos de DCC ^b	0,95 (0,79-1,16)	53	56
Infarto do miocárdio não-	0,91 (0,73-1,14)	40	43

fatal ^b	1,01 (0,71-1,43)	16	16
Óbito por DCC ^b			
Acidente vascular cerebral ^c	1,37 (1,09-1,73)	45	33
Trombose venosa profunda ^b	1,47 (1,06-2,06)	23	15
Embolia pulmonar ^b	1,37 (0,90-2,07)	14	10
Câncer de mama invasivo ^b	0,80 (0,62-1,04)	28	34
Câncer colorretal ^c	1,08 (0,75-1,55)	17	16
Fratura de quadril ^c	0,61 (0,41-0,91)	11	17
Fraturas vertebrais ^c	0,62 (0,42-0,93)	11	17
Fraturas totais ^c	0,70 (0,63-0,79)	139	195
Óbito por outras causas ^{c,d}	1,08 (0,88-1,32)	53	50
Mortalidade global ^c	1,04 (0,88-1,22)	81	78

^a Intervalos de confiança nominais não-ajustados para múltiplos aspectos e comparações múltiplas.

^b Os resultados baseiam-se em dados avaliados centralmente para um seguimento médio de 7,1 anos.

^c Os resultados baseiam-se em seguimento médio de 6,8 anos.

^d Todos os óbitos, exceto por câncer de mama ou colorretal, DCC definitiva/provável, embolia pulmonar (EP) ou doença vascular cerebral.

* TRE: Terapia de Reposição Estrogênica

Os resultados avaliados finais para os eventos de DCC de um subestudo com estrogênio isoladamente, após um seguimento médio de 7,1 anos, não relataram diferença global para os eventos de DCC primários (IM não-fatal, IM silencioso e óbito por DCC) em mulheres que receberam estrogênios conjugados naturais isolados em comparação a placebo.

O subestudo da associação de estrogênio/progestagênio também foi interrompido. De acordo com a regra de interrupção predefinida, após um seguimento médio de 5,2 anos de tratamento, o risco aumentado de câncer de mama e eventos cardiovasculares, na ocasião, ultrapassou os benefícios especificados (como a redução de câncer colorretal e fratura de quadril). Os resultados do subestudo da associação de estrogênio/progestagênio do WHI que incluiu 16.608 mulheres (idade média de 63 anos; intervalo de 50 a 79; 83,9% brancas, 6,8% negras, 5,4% hispânicas, 3,9% outras) para um seguimento médio de 5,6 anos são apresentados na tabela a seguir. Esses resultados refletem os dados avaliados centralmente após um seguimento médio de 5,6 anos.

No subestudo com a associação estrogênio/progestagênio do WHI, um aumento do risco de DCC foi associado à terapia hormonal combinada (RR 1,24; ICn de 95% 1,00-1,54). Esse aumento foi mais evidente no primeiro ano do estudo (RR 1,81; ICn de 95% 1,09-3,01). O RR de câncer de mama invasivo (RR 1,24; ICn de 95% 1,01-1,54) aumentou em mulheres em uso da terapia hormonal combinada. O subestudo também relatou um aumento estatisticamente significativo do RR de AVC global (RR 1,31; ICn de 95% 1,02-1,68), acidente vascular cerebral isquêmico (RR 1,44; ICn de 95% 1,09-1,90), TVP (RR 1,95; ICn de 95% 1,43-2,67) e EP (RR 2,13; ICn de 95% 1,45-3,11). Verificou-se que a associação estrogênio/progestagênio aumentou a densidade mineral óssea em relação ao placebo (3,7% vs. 0,14%, $P < 0,001$) após três anos. Um RR significativamente menor do ponto de vista estatístico de fraturas do quadril (RR 0,67; ICn de 95% 0,47-0,96), vertebrais (RR 0,65; ICn de 95% 0,46-0,92), do antebraço/punho (RR 0,71; ICn de 95% 0,59-0,85) e fraturas totais (RR 0,76; ICn de 95% 0,69-0,83) foi associado ao uso da associação de estrogênio/progestagênio.

O uso da associação estrogênio/progestagênio foi associado à uma redução estatisticamente significativa do risco de câncer colorretal invasivo (RR 0,56; ICn de 95% 0,38-0,81) embora quando os casos de câncer colorretal foram diagnosticados em usuárias de terapia hormonal combinada, eram mais avançados. Análises adicionais não mostraram diferenças estatisticamente significativas do risco relativo de câncer endometrial (RR 0,81; ICn de 95% 0,48-1,36) ou cervical (RR 1,44; ICn de 95% 0,47-4,42) em pacientes tratadas com reposição hormonal combinada vs. placebo. Após uma média de 5,2 anos de seguimento, o subestudo da associação estrogênio/progestagênio não relatou um efeito estatisticamente significativo sobre o óbito devido a outras causas (RR 0,92; ICn de 95% 0,74-1,14), e não houve efeito sobre o risco de mortalidade global (RR 0,98; ICn de 95% 0,82-1,18). Esses intervalos de confiança são não-ajustados para múltiplos aspectos e comparações múltiplas.

RISCO RELATIVO E ABSOLUTO RELATADOS NO SUBESTUDO DO ESTUDO WHI DA ASSOCIAÇÃO ESTROGÊNIO/PROGESTAGÊNIO EM MÉDIA DE 5,6 ANOS ^a			
Evento	Risco Relativo TRH vs. Placebo (ICn ^b de 95%)	TRH n = 8.506	Placebo n = 8.102
		Risco Absoluto por 10.000 mulheres-ano	
Eventos de DCC	1,24 (1,00-1,54)	39	33
Infarto do miocárdio não-fatal	1,28 (1,00-1,63)	31	25
Óbito por DCC	1,10 (0,70-1,75)	8	8
Todos os AVCs	1,31 (1,02-1,68)	31	24
AVC isquêmico	1,44 (1,09-1,90)	26	18
Trombose venosa profunda	1,95 (1,43-2,67)	26	13
Embolia pulmonar	2,13 (1,45-3,11)	18	8
Câncer de mama invasivo ^c	1,24 (1,01-1,54)	41	33
Câncer colorretal invasivo	0,56 (0,38-0,81)	9	16
Câncer endometrial	0,81 (0,48-1,36)	6	7
Câncer cervical	1,44 (0,47-4,42)	2	1
Fratura de quadril	0,67 (0,47-0,96)	11	16
Fraturas vertebrais	0,65 (0,46-0,92)	11	17
Fraturas do antebraço/punho	0,71 (0,59-0,85)	44	62
Fraturas totais	0,76 (0,69-0,83)	152	199

^a Os resultados baseiam-se nos dados avaliados centralmente. Os dados de mortalidade não faziam parte dos dados avaliados; entretanto, os dados aos 5,2 anos de seguimento não mostraram diferença entre os grupos em termos de mortalidade por todas as causas (RR 0,98; ICn 95% 0,82-1,18).

^b Intervalos de confiança nominais não-ajustados para múltiplos aspectos e comparações múltiplas.

^c Inclui câncer de mama metastático e não-metastático com exceção de câncer de mama *in situ*.

Estudo Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)

No *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), um estudo complementar do WHI, uma população de 4.532 mulheres de 65 a 79 anos de idade foi randomizada para receber estrogênios conjugados naturais/medroxiprogesterona (0,625 mg/2,5 mg diariamente) ou placebo. Em uma segunda população do WHIMS, 2.947 mulheres hysterectomizadas de 65 a 79 anos foram randomizadas para receber estrogênios conjugados naturais (0,625 mg diariamente) ou placebo. Após um seguimento médio de quatro anos, foi relatado um risco relativo de 2,05 (IC de 95% 1,21-3,48) para provável demência no grupo estrogênio/progestagênio em comparação ao placebo. No grupo com estrogênio isolado, após um seguimento médio de 5,2 anos, foi relatado um risco relativo de 1,49 (IC de 95% 0,83-2,66) para provável demência em comparação ao placebo. Quando os dados das duas populações foram agrupados como previsto no protocolo WHIMS, o risco relativo global relatado de provável demência foi de 1,76 (IC de 95% 1,19-2,60). Como esse estudo foi conduzido em mulheres de 65-79 anos, não se sabe se essas observações se aplicam a mulheres mais jovens na pós-menopausa (ver **Advertências, Demência**).

3. INDICAÇÕES

Premarin® (estrogênios conjugados naturais) drágeas é indicado para:

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

apropriado.

5. Tratamento de hipoestrogenismo devido a hipogonadismo, remoção cirúrgica dos ovários ou insuficiência ovariana primária.

O tratamento com estrogênios conjugados naturais isolados está indicado para mulheres histerectomizadas. O tratamento com a associação estrogênios conjugados naturais e acetato de medroxiprogesterona é indicado para mulheres com útero para reduzir o risco de hiperplasia endometrial e câncer de endométrio associados à TRE.

A TRE/TRH não deve ser iniciada nem mantida para prevenir doença cardiovascular ou demência (ver Advertências, Risco Cardiovascular e Demência).

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

4. CONTRA-INDICAÇÕES

1. Antecedente pessoal, diagnóstico ou suspeita de câncer de mama.
2. Neoplasia estrogênio-dependente diagnosticada ou suspeita (câncer endometrial, hiperplasia endometrial).
3. Gravidez confirmada ou suspeita (ver **Precauções, Gravidez**).
4. Sangramento genital anormal de causa indeterminada.
5. História atual ou anterior de tromboembolismo venoso confirmado (trombose venosa profunda, embolia pulmonar).
6. Doença tromboembólica arterial atual ou recente (acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio).
7. Disfunção ou doença hepática, desde que os resultados dos testes da função hepática não tenham retornado ao normal.
8. **Premarin® (estrogênios conjugados naturais)** drágeas não deve ser utilizado em pacientes com hipersensibilidade à qualquer dos seus componentes.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Uso oral. Conserve o medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

6. POSOLOGIA

A administração pode ser contínua (sem interrupção do tratamento) ou cíclica (três semanas com medicação e uma semana sem).

Deve-se utilizar a menor dose que controle os sintomas.

Uso concomitante de progestagênio: A adição de um progestagênio durante a administração estrogênica reduz o risco de hiperplasia endometrial e carcinoma endometrial, os quais têm sido associados ao uso prolongado de estrogênios isolados. Estudos morfológicos e bioquímicos do endométrio sugerem que 10 a 14 dias de uso de progestagênio são necessários para proporcionar a maturação máxima do endométrio, a fim de impedir quaisquer alterações hiperplásicas.

As pacientes devem ser reavaliadas periodicamente para determinar a necessidade de continuação do tratamento.

Recomenda-se, a critério médico, as seguintes doses:

- Sintomas vasomotores: 0,625 mg a 1,25 mg por dia.
- Atrofia vulvar e vaginal: 0,3 mg a 1,25 mg (ou mesmo doses maiores) por dia, dependendo da resposta individual nos tecidos.
- Osteoporose: 0,625 mg por dia.
- Remoção cirúrgica dos ovários e insuficiência ovariana primária: 1,25 mg por dia. Ajustar a dose de acordo com a gravidade dos sintomas e resposta da paciente. Na manutenção, a dose deve ser ajustada para o menor nível que promova o controle efetivo da sintomatologia.
- Hipogonadismo feminino: 2,5 mg a 7,5 mg por dia, em doses divididas, por 20 dias, seguidos por um período de 10 dias sem medicação. Se não ocorrer sangramento menstrual até o final deste período, deve-se repetir o mesmo esquema de tratamento. O número de ciclos de tratamento estrogênico necessário para produzir sangramento pode variar dependendo da resposta do endométrio. Se ocorrer sangramento antes do final do período de 10 dias, deve-se iniciar um regime cíclico estrogênio-progestagênio com 2,5 mg a 7,5 mg por dia de **Premarin® (estrogênios conjugados naturais)** drágeas, em doses divididas por 20 dias. Durante os últimos cinco dias de medicação estrogênica, administrar um progestagênio oral. Se ocorrer sangramento antes do final do período de 20 dias, o tratamento deverá ser interrompido e reiniciado no 5º dia de sangramento.

7. ADVERTÊNCIAS

A Terapia de Reposição Estrogênica (TRE) e a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) vêm sendo associadas ao aumento do risco de alguns tipos de câncer e doenças cardiovasculares. O uso de estrogênios isolados em mulheres com útero intacto está associado ao aumento do risco de câncer endometrial. A TRE ou TRH não deve ser iniciada nem mantida para prevenção de doença cardiovascular ou demência. Os riscos e os benefícios da TRE e TRH devem sempre ser cuidadosamente ponderados, inclusive levando-se em consideração o aparecimento de riscos com a continuidade do tratamento. Os estrogênios com ou sem progestagênios devem ser prescritos nas doses eficazes mais baixas e pela duração mais curta compatível com os objetivos do tratamento e os riscos para cada paciente. Na ausência de dados equivalentes, os riscos da TRH devem ser assumidos como semelhantes para todos os estrogênios e para a associação de estrogênio/progestagênio.

Risco Cardiovascular

A TRE vem sendo associada a aumento do risco de acidente vascular cerebral e trombose venosa profunda (TVP).

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

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

- **Acidente Vascular Cerebral**

No subestudo com estrogênio isolado do WHI, relatou-se aumento estatisticamente significativo do risco de acidente vascular cerebral em mulheres tratadas com estrogênio isolado em comparação às que receberam placebo (45 vs. 33 por 10.000 mulheres-ano). O aumento do risco foi observado no primeiro ano e se manteve.

No subestudo com estrogênio associado ao progestagênio do estudo WHI, um aumento estatisticamente significativo do risco de acidente vascular cerebral foi relatado em mulheres tratadas com a associação de estrogênio/progestagênio em comparação às que receberam placebo (31 vs. 24 por 10.000 mulheres-ano). O aumento do risco foi demonstrado após o primeiro ano e se manteve.

Doença cardíaca coronariana

No subestudo com estrogênio isolado do estudo WHI, não foi relatado nenhum efeito global sobre os eventos de doença cardíaca coronariana (DCC) (definida como IM não-fatal, IM silencioso ou óbito devido a DCC) em mulheres tratadas com estrogênio isolado em comparação às que receberam placebo.

No subestudo com estrogênio associado ao progestagênio do estudo WHI, não foi relatado aumento estatisticamente significativo de eventos de doença cardíaca coronariana (DCC) em mulheres tratadas com a associação de estrogênio/progestagênio em comparação às que receberam placebo (39 vs. 33 por 10.000 mulheres-ano). Demonstrou-se um aumento do risco relativo no primeiro ano e uma tendência a diminuição do risco relativo foi relatada do segundo ao quinto ano.

Em mulheres na pós-menopausa com doença cardíaca estabelecida (n = 2.763, idade média de 66,7 anos) de um estudo clínico controlado de prevenção secundária de doença cardiovascular (Estudo HERS - *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), o tratamento oral com estrogênios conjugados naturais associados ao acetato de medroxiprogesterona não demonstrou benefícios cardiovasculares. Durante um seguimento médio de 4,1 anos, o tratamento oral com estrogênios conjugados naturais associados ao acetato de medroxiprogesterona não diminuiu a taxa global de eventos de DCC em mulheres na pós-menopausa com doença coronariana estabelecida. Houve mais eventos de DCC no grupo tratado com hormônio do que no grupo placebo no primeiro ano, mas não nos anos seguintes. Depois do Estudo HERS original, 2.321 mulheres concordaram em participar de uma extensão desse estudo de forma aberta, denominada HERS II. O seguimento médio no HERS II foi de 2,7 anos, resultando em um acompanhamento total de 6,8 anos. As taxas de eventos de doença cardíaca coronariana (DCC) foram equivalentes nas mulheres do grupo tratado com hormônio e nas do grupo placebo nos Estudos HERS e HERS II e nos dois combinados.

- **Tromboembolismo Venoso**

No subestudo com estrogênio isolado do WHI, relatou-se que o risco de tromboembolismo venoso (TEV) [trombose venosa profunda (TVP) e EP] foi maior para mulheres tratadas com estrogênios conjugados naturais (30 vs. 22 por 10.000 mulheres-ano), embora apenas o aumento do risco de TVP tenha atingido significância estatística (23 vs. 15 por 10.000 mulheres-ano). O aumento do risco de TEV foi observado durante os primeiros dois anos.

No subestudo do WHI com estrogênio associado ao progestagênio (ver **Resultados de Eficácia**), relatou-se uma taxa 2 vezes significativamente maior do ponto de vista estatístico de TEV em mulheres tratadas com a associação estrogênio/progestagênio em comparação às que receberam placebo (35 vs. 17 por 10.000 mulheres-ano). Aumentos estatisticamente significativos do risco de TVP (26 vs. 13 por 10.000 mulheres-ano) e EP (18 vs. 8 por 10.000 mulheres-ano) também foram demonstrados. O aumento do risco de TEV foi observado no primeiro ano e se manteve.

Se possível, os estrogênios devem ser descontinuados, no mínimo, quatro a seis semanas antes de cirurgia associada a aumento do risco de tromboembolismo ou durante períodos de imobilização prolongada.

Fatores de risco conhecidos para TEV incluem, mas não se limitam a, história pessoal ou familiar de TEV, obesidade e lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Neoplasias Malignas

- **Câncer Endometrial**

O uso de estrogênios isolados em mulheres não-histerectomizadas vem sendo associado a aumento do risco de câncer endometrial.

O risco relatado de câncer endometrial entre as usuárias de estrogênio isolado é cerca de 2 a 12 vezes maior do que nas não-usuárias e, aparentemente, depende da duração do tratamento e da

dose de estrogênio. A maioria dos estudos não demonstra aumento significativo do risco associado ao uso de estrogênios por menos de um ano. O maior risco parece estar associado ao uso prolongado, com risco 15 a 24 vezes maior para terapias de 5 a 10 anos ou mais, persistindo por, no mínimo, 8 a 15 anos após a descontinuação da TRE.

Não há evidências de que o uso de estrogênios naturais resulte em perfil de risco endometrial diferente do observado com estrogênios sintéticos em doses equivalentes de estrogênio. Demonstrou-se que o acréscimo de um progestagênio à TRE reduz o risco de hiperplasia endometrial, que pode ser um precursor do câncer endometrial (ver **Precauções, Associação de um Progestagênio em Mulheres Não-Histerectomizadas**).

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

É importante que todas as mulheres que recebem estrogênio/progestagênio associados sejam acompanhadas clinicamente. Medidas diagnósticas adequadas, entre as quais coleta de amostra do endométrio quando indicada, devem ser adotadas para excluir a presença de doença maligna em todos os casos de sangramento vaginal anormal persistente ou recorrente não-diagnosticado.

- **Câncer de Mama**

Em alguns estudos, o uso de TRE e TRH vem sendo associado a aumento do risco de câncer de mama.

No subestudo com estrogênio isolado do WHI, após um seguimento médio de 7,1 anos, não se associou o uso de estrogênios conjugados naturais (0,625 mg por dia) ao aumento do risco de câncer de mama invasivo (RR 0,80; ICn de 95% 0,62-1,04).

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

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

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

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

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

Todas as mulheres devem realizar anualmente exames de mama com um profissional de saúde e, mensalmente, o auto-exame das mamas. Além disso, a realização de mamografias deve ser programada com base na idade da paciente, nos fatores de risco e nos resultados de mamografias anteriores.

- **Câncer de Ovário**

Em alguns estudos epidemiológicos, o uso de estrogênios isolados, em particular por 10 anos ou mais, tem sido associado a um risco aumentado de câncer de ovário. Outros estudos epidemiológicos não verificaram essas associações. A análise dos dados do estudo WHI sugere que a terapia com estrogênio associado ao progestagênio pode aumentar o risco de câncer de ovário.

Demência

No *Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)*, um estudo complementar do WHI, uma população de 4.532 mulheres de 65 a 79 anos de idade foi randomizada para receber estrogênios conjugados naturais/medroxiprogesterona (0,625 mg/2,5 mg diariamente) ou placebo. Em uma segunda população do WHIMS, 2.947 mulheres hysterectomizadas de 65 a 79 anos foram randomizadas para receber estrogênios conjugados naturais (0,625 mg diariamente) ou placebo. Após um seguimento médio de quatro anos, foi relatado um risco relativo de 2,05 (IC de 95% 1,21-3,48) para provável demência no grupo estrogênio/progestagênio em comparação ao placebo. No grupo estrogênio isolado, após um seguimento médio de 5,2 anos, foi relatado um risco relativo de 1,49 (IC de 95% 0,83-2,66) para provável demência em comparação ao placebo. Quando os dados das duas populações foram agrupados conforme previsto no protocolo WHIMS, o risco relativo global relatado de demência provável foi de 1,76 (IC de 95% 1,19-2,60). Como esse estudo foi conduzido em mulheres de 65-79 anos, não se sabe se essas observações se aplicam a mulheres mais jovens na pós-menopausa (ver **Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco, Pacientes Idosas**).

Efeitos Durante a Gravidez

Os estrogênios não devem ser utilizados durante a gravidez (ver **Contra-Indicações e Precauções**).

Doença da Vesícula Biliar

Relatou-se aumento de 2 a 4 vezes do risco de doença da vesícula biliar com necessidade de cirurgia em mulheres tratadas com TRE/TRH.

Anormalidades Visuais

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

PRECAUÇÕES

Exames Físicos

Antes do início ou da reinicialização da TRE/TRH, deve-se avaliar cuidadosamente os antecedentes pessoal e familiar, além de realizar exames ginecológico e geral completos considerando-se as contra-indicações e advertências de uso. Deve-se excluir gravidez antes do início do tratamento. Devem ser realizados *checkups* periódicos e avaliação cuidadosa da relação risco/benefício em mulheres tratadas com TRE/TRH.

Retenção de Líquido

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

Hipertrigliceridemia

Deve-se ter cuidado com pacientes com hipertrigliceridemia preexistente, uma vez que casos raros de aumentos excessivos de triglicerídeos plasmáticos evoluindo para pancreatite foram relatados com terapia estrogênica nessa população. Mulheres com hipertrigliceridemia preexistente devem ser acompanhadas rigorosamente durante a terapia de reposição hormonal ou estrogênica.

Alteração da Função Hepática

Em pacientes com alteração da função hepática, pode haver redução do metabolismo de estrogênios/progestagênios.

Antecedentes de Icterícia Colestática

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.

Associação de um Progestagênio em Mulheres Não-Histerectomizadas

Estudos do acréscimo de um progestagênio por, no mínimo, 10 dias num ciclo de administração de estrogênios ou diariamente com estrogênio em esquema combinado contínuo relataram diminuição da incidência de hiperplasia endometrial em relação à terapia com estrogênio isolado. A hiperplasia endometrial pode ser um precursor do câncer endometrial.

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

No entanto, existem riscos que podem ser associados ao uso de progestagênios nos esquemas de reposição estrogênica em comparação aos esquemas com estrogênio isoladamente. Entre esses riscos estão: (a) aumento do risco de câncer de mama (ver **Advertências, Câncer de Mama**); (b) efeitos adversos sobre o metabolismo das lipoproteínas (p. ex., diminuição de HDL, aumento de LDL) e (c) intolerância à glicose.

Elevação da Pressão Arterial

Em um pequeno número de casos relatados, aumentos consideráveis da pressão arterial durante a TRE foram atribuídos a reações idiossincráticas aos estrogênios. Em um estudo clínico amplo, randomizado, controlado por placebo não se observou efeito da TRE sobre a pressão arterial. A pressão arterial deve ser monitorizada em intervalos regulares nas pacientes em uso de estrogênios.

Exacerbação de Outras Condições

A terapia de reposição hormonal/estrogênica pode causar exacerbação da asma, epilepsia, enxaqueca, diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, hemangiomas hepáticos e deve ser utilizada com cuidado em mulheres com essas condições.

A endometriose pode ser exacerbada com a utilização da TRE/TRH. A adição de um progestagênio deve ser considerada em mulheres que se submeteram a histerectomia mas que apresentam endometriose residual, uma vez que foi relatada transformação maligna após terapia estrogênica isolada.

Hipocalcemia

Os estrogênios devem ser utilizados com cuidado em indivíduos com hipocalcemia grave.

Hipotireoidismo

Pacientes em terapia de reposição de hormônio tireoideano podem necessitar de doses maiores para manter os níveis de hormônios tireoideanos livres em um nível aceitável (ver **Interações Medicamentosas, Possíveis Alterações Fisiológicas no Resultado de Exames Laboratoriais**).

Monitorização Laboratorial

A administração de estrogênios deve normalmente ser orientada pela resposta clínica à dose mais baixa, e não por monitorização laboratorial, para alívio dos sintomas nas indicações nas quais os sintomas são observados.

Sangramento Uterino

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

Gravidez

Os estrogênios não devem ser utilizados durante a gravidez (ver **Contra-Indicações**).

Lactação

Os estrogênios não devem ser utilizados durante a lactação.

Uso Pediátrico

Embora a terapia de reposição estrogênica venha sendo utilizada para a indução da puberdade em adolescentes com algumas formas de retardo da puberdade, a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos ainda não foi estabelecida. O tratamento de meninas pré-pubescentes com estrogênio também induz ao desenvolvimento prematuro das mamas e à cornificação vaginal, além de poder induzir sangramento vaginal. Como foi demonstrado que doses elevadas e repetidas de estrogênio por período de tempo prolongado aceleram o fechamento epifisário, a terapia hormonal não deve ser iniciada antes do fechamento epifisário completo para não haver comprometimento do crescimento global.

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

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

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes Idosas

Do número total de mulheres do subestudo com estrogênio isoladamente do estudo WHI, 46% (n = 4.943) tinham 65 anos ou mais, enquanto 7,1% (n = 767) tinham 75 anos ou mais. Houve um risco relativo maior (estrogênios conjugados naturais vs. placebo) de AVC em mulheres com menos de 75 anos em comparação às com 75 anos ou mais.

Do número total de pacientes do subestudo do estudo WHI que utilizou estrogênios conjugados naturais em associação ao acetato de medroxiprogesterona, 44% (n = 7.320) tinham 65-74 anos de

idade e 6,6% (n = 1.095), 75 anos ou mais (ver **Resultados de Eficácia**). O risco relativo de AVC não-fatal e câncer de mama invasivo foi maior em mulheres de 75 anos ou mais em comparação a pacientes mais jovens. Em mulheres acima de 75 anos, o risco aumentado de AVC não-fatal e de câncer de mama invasivo observado no grupo associação de estrogênio/progestagênio em comparação ao grupo placebo foi de 75 vs. 24 por 10.000 mulheres-ano e 52 vs. 12 por 10.000 mulheres-ano, respectivamente.

No WHIMS, 2.947 mulheres histerectomizadas de 65-79 anos foram randomizadas para receber estrogênios conjugados naturais (0,625 mg diariamente) ou placebo; 81% (n = 2.383) tinham 65 a 74 anos e 19% (n = 564) 75 anos ou mais. Aproximadamente 50% das mulheres não havia recebido TRE anteriormente. Depois de um seguimento médio de 5,2 anos, o risco absoluto de desenvolver provável demência com estrogênio isolado foi de 37 casos por 10.000 mulheres-ano em comparação a 25 casos por 10.000 mulheres-ano com placebo (RR 1,49; IC de 95% 0,83-2,66) (ver **Advertências, Demência**).

A segunda população do WHIMS, que incluiu 4.532 mulheres com 65 anos ou mais, foi acompanhada em média por quatro anos, 82% das mulheres (n = 3.729) tinham entre 65 e 79 anos e 18% (n = 803), 75 anos ou mais. Relatou-se que a maioria das mulheres (80%) não havia feito uso prévio de TRH. Após um seguimento médio de 4 anos, o risco absoluto de desenvolver provável demência com estrogênio/progestagênio foi de 45 casos por 10.000 mulheres-ano em comparação a 22 casos por 10.000 mulheres-ano com placebo (RR 2,05; IC de 95% 1,21-3,48) (ver **Advertências, Demência**).

A Doença de Alzheimer foi a classificação mais comum de provável demência tanto nos grupos de tratamento como nos grupos placebo. Dos casos de provável demência, 79% ocorreram em mulheres acima de 70 anos de idade no grupo estrogênios conjugados naturais e 82% ocorreram nas mulheres acima de 70 anos de idade no grupo estrogênios conjugados naturais/acetato de medroxiprogesterona (ver **Advertências, Demência**).

Quando os dados das duas populações foram agrupados, o risco absoluto de desenvolver provável demência com TRE ou TRH foi de 41 casos por 10.000 mulheres-ano em comparação a 23 casos por 10.000 mulheres-ano com placebo (RR 1,76; IC de 95% 1,19-2,60).

Uso Pediátrico

Embora a terapia de reposição estrogênica venha sendo utilizada para a indução da puberdade em adolescentes com algumas formas de retardo da puberdade, a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos ainda não foi estabelecida. O tratamento de meninas pré-puberes com estrogênio também induz ao desenvolvimento prematuro das mamas e à cornificação vaginal, além de poder induzir sangramento vaginal. Como foi demonstrado que doses elevadas e repetidas de estrogênio por período de tempo prolongado aceleram o fechamento epifisário, a terapia hormonal não deve ser iniciada antes do fechamento epifisário completo para não haver comprometimento do crescimento global.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os dados de um estudo de interações medicamentosas com estrogênios conjugados naturais e acetato de medroxiprogesterona indicam que a disposição farmacocinética de ambos os fármacos não é alterada quando são administrados concomitantemente. Não foram conduzidos outros estudos clínicos de interações medicamentosas com estrogênios conjugados naturais.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o 17-beta-estradiol, um dos componentes dos estrogênios conjugados naturais, é metabolizado parcialmente pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Portanto, fortes indutores da CYP3A4, como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina e dexametasona, podem diminuir as concentrações plasmáticas do 17-beta-estradiol. Essa redução pode causar diminuição do efeito e/ou das alterações do perfil de sangramento uterino. Inibidores da CYP3A4, como a cimetidina, a eritromicina e o cetoconazol, podem aumentar as concentrações plasmáticas do 17-beta-estradiol e podem resultar em efeitos colaterais.

Foram relatadas ondas de calor e sangramento vaginal em pacientes em TRE/TRH tratadas concomitantemente com erva de São João. A erva de São João pode induzir as enzimas microsossomais hepáticas que teoricamente podem diminuir a eficácia da TRE/TRH.

Possíveis Alterações Fisiológicas no Resultado de Exames Laboratoriais

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

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

Pode haver diminuição da resposta à metirapona.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Comuns: Sangramento de escape/*spotting*; dor mamária, aumento da sensibilidade, aumento do volume mamário e descarga papilar. Artralgias, câibras nas pernas. Alopecia. Alterações no peso (aumento ou diminuição); aumento dos triglicerídeos. **Incomuns:** Alteração do fluxo menstrual; alteração de ectrópio e secreção cervical. Náuseas; distensão; dor abdominal. Tontura; cefaléia; enxaqueca; nervosismo. Alterações na libido; distúrbios de humor; depressão; demência. Trombose venosa. Edema. Cloasma/melasma; hirsutismo; prurido; erupção cutânea. Doença da vesícula biliar. Vaginite, incluindo candidíase vaginal. Intolerância a lentes de contato. **Raras:** Dismenorréia; galactorréia; aumento do tamanho de leiomioma uterino. Vômitos; pancreatite. Acidente vascular cerebral (AVC); exacerbação da epilepsia. Irritabilidade. Tromboflebite superficial; embolia pulmonar. Câncer de mama; câncer de ovário; alteração fibrocística da mama. Urticária; angioedema; reações anafiláticas/anafilactóides. Intolerância à glicose. Infarto do miocárdio. Exacerbação da asma. **Muito raras:** Hiperplasia endometrial. Exacerbação de Coréia. Eritema multiforme; eritema nodoso. Icterícia colestática. Câncer endometrial; aumento de hemangiomas hepáticos. Exacerbação da porfiria; hipocalcemia. Trombose vascular retiniana. Aumento da pressão arterial.

11. SUPERDOSE

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

12. ARMAZENAGEM

Conserve o medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

IV. DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.2110.0015

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

Fabricado por:

Wyeth Medica Ireland
Newbridge – County Kildare – Irlanda

Importado, embalado e distribuído por:
Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rodovia Castelo Branco, km 32,5
Itapevi – São Paulo – Brasil
CNPJ nº 61.072.393/0039-06
Indústria Brasileira

Logotipo do Serviço de Atendimento ao Consumidor – 08000 160625

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

CDS14v1