Primogyna® 1 mg

valerato de estradiol

Informação importante! Leia com atenção!

Forma Farmacêutica:

drágea

Apresentação:

Cartucho contendo 1 blíster com 28 drágeas de 1 mg

Uso Adulto

Composição:

Cada drágea bege contém 1 mg de valerato de estradiol.
Excipientes: lactose, amido, povidona, talco, estearato de magnésio, sacarose, macrogol, carbonato de cálcio, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e cera montanglicol

Informações à paciente:

Antes de iniciar o uso de um medicamento, é importante ler as informações contidas na bula, verificar o prazo de validade, o conteúdo e a integridade da embalagem. Mantenha a bula do produto sempre em mãos para qualquer consulta que se faça necessária.

Leia com atenção as informações presentes na bula antes de usar o produto, pois ela contém informações sobre os benefícios e os riscos associados ao uso de terapia hormonal. Você também encontrará informações sobre o uso adequado do medicamento e sobre a necessidade de consultar o seu médico regularmente. Converse com o seu médico para obter maiores esclarecimentos sobre a ação do produto e sua utilização.

Ação esperada do medicamento:

Primogyna® (valerato de estradiol) é um medicamento cuja substância ativa se destina à terapia de reposição hormonal feminina (reposição estrogênica), aliviando os sintomas associados à menopausa.

Cuidados de armazenamento:

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 ºC e 30 ºC). Proteger da umidade.

Prazo de validade:

Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade indicado na embalagem externa.

Nunca use medicamento com prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação:

"Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término."

"Informar ao médico se está amamentando."

O medicamento é contraindicado para mulheres grávidas. Se ocorrer gravidez durante o uso do medicamento, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente. O uso de TRH é contraindicado durante a amamentação, pois pequenas quantidades de hormônios sexuais podem ser excretadas no leite materno.

Cuidados de administração e modo de usar:

Siga rigorosamente o procedimento indicado, pois o não-cumprimento pode ocasionar falha na obtenção dos resultados.

"Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento."

Cada cartela contém drágeas para 28 dias de tratamento. Você deve tomar uma drágea diária e continuamente, isto é, após terminar a primeira cartela (28 drágeas) deve-se começar a próxima cartela no dia seguinte.
Ingira uma drágea bege por dia, com ajuda de pequena quantidade de líquido, sem mastigar e, de preferência, sempre à mesma hora do dia. É indiferente o horário do dia em que a drágea seja tomada, mas, uma vez escolhido o horário deve-se mantê-lo aproximadamente constante.

► Início do uso de Primogyna® (valerato de estradiol):

Se você ainda estiver menstruando regularmente, deve começar o tratamento com Primogyna® (valerato de estradiol) nos primeiros cinco dias de menstruação com um regime combinado de Primogyna® (valerato de estradiol) e um progestógeno. O seu médico irá orientá-la como tomá-lo.
Caso suas menstruações sejam pouco frequentes ou já tenham cessado em razão da menopausa, o tratamento pode ser iniciado com um regime combinado em qualquer tempo, desde que seja excluída a existência de gravidez.
Se você não possui mais útero (mulheres histerectomizadas) pode iniciar o uso de Primogyna® (valerato de estradiol) a qualquer momento. Seu médico irá orientá-la.

- Mudando de outra Terapia de Reposição Hormonal (cíclica, sequencial ou combinada contínua)
Se você estiver mudando de outra TRH, deve completar o ciclo com o medicamento em uso antes de iniciar a terapia com Primogyna® (valerato de estradiol).

► Drágeas esquecidas:
Se houver um atraso de menos de 24 horas do horário habitual, tome a drágea que você esqueceu assim que lembrar e tome a próxima drágea no horário habitual. Caso haja esquecimento de várias drágeas, pode ocorrer sangramento irregular.

► Informações adicionais para populações especiais:
- Crianças e adolescentes

Primogyna® (valerato de estradiol) não é indicado para o uso em crianças e adolescentes.

- Pacientes idosas
Não existem dados que sugiram a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosas. Informe seu médico se você tem 65 anos ou mais (vide item "Precauções").

- Pacientes com disfunção hepática
Primogyna® (valerato de estradiol) não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção hepática. Primogyna® (valerato de estradiol) é contraindicado em mulheres com doença hepática grave (vide item "Contraindicações").

- Pacientes com disfunção renal
Primogyna® (valerato de estradiol) não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção renal. Dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajuste de dose nesta população de pacientes.

Interrupção do tratamento:

"Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico".

Reações adversas:

As reações adversas mais graves associadas à TRH estão listadas no item "Precauções".
A tabela abaixo representa as reações adversas que foram observadas em usuárias de TRH classificadas por sistema corpóreo.

Classificação por sistema corpóreo*	***Frequente (≥ 1/100 a < 1/10)***	***Pouco frequente (≥ 1/1.000 a < 1/100)***	***Raro (< 1/1.000)***
Distúrbios no sistema imunológico		*reação de hipersensibilidade*	
Distúrbios metabólicos e nutricionais	*aumento ou diminuição de peso corporal*		
Distúrbios psiquiátricos		*estados depressivos*	*ansiedade, aumento ou diminuição do desejo sexual (libido)*
Distúrbios no sistema nervoso	*dor de cabeça*	*tontura*	*enxaqueca*
Distúrbios nos olhos		*distúrbios visuais*	*intolerância a lentes de contato*
Distúrbios cardíacos		*palpitações*	
Distúrbios gastrintestinais	*dor abdominal, náusea*	*má digestão*	*distensão abdominal, vômito*
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos	*erupção cutânea, coceira*	*eritema nodoso, urticária*	*crescimento excessivo de pelos, acne*
Distúrbios no sistema músculo-esquelético e nos tecidos conectivos			*cãibras musculares*
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	*sangramento uterino/vaginal incluindo gotejamento*	*dor nas mamas, hipersensibilidade dolorosa nas mamas*	*dismenorreia, secreção vaginal, síndrome semelhante à pré-menstrual, aumento do tamanho das mamas*
Distúrbios gerais e condições no local de administração		*edema*	*fadiga*

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

Em mulheres com episódios de inchaço em algumas partes do corpo como as mãos, pés e vias aéreas causados por angioedema hereditário, o hormônio valerato de estradiol contido em Primogyna® (valerato de estradiol) pode induzir ou intensificar estes sinais e sintomas do angioedema hereditário (veja item "Precauções").

Se ocorrer qualquer reação adversa não mencionada nesta bula ou caso você esteja insegura sobre o efeito deste medicamento, informe seu médico.
"Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis".

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias:

"Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento."

Não utilize contraceptivos hormonais. Consulte seu médico quanto a métodos contraceptivos, se necessário.

Alguns medicamentos podem interferir com a terapia de reposição hormonal. Incluem-se aqueles usados para o tratamento da epilepsia (por exemplo, hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina), tuberculose (por exemplo, rifampicina), alguns antibióticos para outros tipos de infecção (por exemplo, penicilinas e tetraciclinas). Sempre comunique ao seu médico que prescreveu a TRH quais medicamentos você está utilizando. Também informe a qualquer outro médico ou dentista que lhe prescreva algum outro medicamento que você utiliza Primogyna® (valerato de estradiol).

Em pacientes diabéticas, pode ser necessário alterar a dose da medicação antidiabética.

Se você tiver dúvidas sobre qualquer medicamento que esteja utilizando, pergunte ao seu médico.

A ingestão excessiva de bebidas alcoólicas durante a terapia de reposição hormonal pode interferir no tratamento.

O uso de terapia de reposição hormonal (TRH) pode alterar os resultados de certos exames laboratoriais. Informe ao seu médico ou a equipe do laboratório que você está utilizando TRH.

Contraindicações:

Primogyna® (valerato de estradiol) não deve ser utilizado na presença das condições listadas abaixo. Caso apresente qualquer uma destas condições, informe seu médico antes de iniciar o tratamento.

Em caso de gravidez ou lactação; sangramento vaginal de causa desconhecida; presença ou suspeita de câncer de mama ou de outras doenças malignas dependentes de hormônios sexuais; presença ou história de tumor hepático (benigno ou maligno); doença hepática grave; história recente de ataque cardíaco e/ou derrame, presença ou história de trombose (formação de coágulo) nos vasos sanguíneos das pernas (trombose venosa profunda) ou dos pulmões (embolia pulmonar); alto risco de trombose venosa ou arterial (coágulo sanguíneo); níveis sanguíneos muito elevados de triglicérides (um tipo especial de gordura) no sangue; alergia a qualquer um dos componentes da fórmula do produto.

Se qualquer uma dessas condições surgir pela primeira vez durante o tratamento com Primogyna® (valerato de estradiol) descontinue o uso imediatamente e consulte seu médico.

Precauções:

"Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes."

Antes de iniciar ou reiniciar o tratamento, devem ser realizados exames clínico geral e ginecológico, incluindo mamas, pressão sanguínea, dentre outros. Se você apresenta alguma doença no fígado, pode ser necessário acompanhamento frequente da função hepática.

Seu médico irá discutir com você os benefícios e os riscos do uso de Primogyna® (valerato de estradiol). Ele irá verificar, por exemplo, se você tem risco mais elevado de trombose devido a uma combinação de fatores. Neste caso, o risco pode ser ainda maior.

Em caso de presença de adenoma da parte anterior da hipófise, é necessário acompanhamento médico rigoroso, incluindo avaliação periódica dos níveis de prolactina.

Se você ainda possui a capacidade de engravidar é pouco provável que Primogyna® (valerato de estradiol) altere esta condição. Se você está utilizando medidas contraceptivas (exceto o uso de contraceptivos orais ou outro método contraceptivo hormonal) ao iniciar Primogyna® (valerato de estradiol), continue utilizando-o até que seu médico lhe diga que não é mais necessário. Se você estiver utilizando um contraceptivo oral (ou outro método contraceptivo hormonal), você deve mudá-lo para um método contraceptivo alternativo (não hormonal) antes de iniciar Primogyna® (valerato de estradiol). Se seu médico já lhe orientou que você não precisa usar um método contraceptivo, não será necessário nenhuma destas medidas durante o uso de Primogyna® (valerato de estradiol).

Converse com seu médico sobre os benefícios e os riscos da utilização de Primogyna® (valerato de estradiol).

Dois grandes estudos clínicos realizados com estrogênios equinos conjugados (EEC) combinados com acetato de medroxiprogesterona (AMP), hormônios utilizados na terapia de reposição hormonal (TRH), sugerem que o risco de ocorrência de ataque cardíaco (infarto do miocárdio) pode aumentar um pouco no primeiro ano de uso destas substâncias. Este risco não foi observado em um grande estudo clínico realizado somente com estrogênios equinos conjugados (EEC). Em dois grandes estudos clínicos realizados com estes hormônios, o risco de ocorrer derrame aumentou em 30 a 40%.

Embora este estudo não tenha sido feito com Primogyna® (valerato de estradiol), não se deve usar este medicamento para evitar doença cardíaca e/ou derrame.
O uso de TRH requer cuidadosa supervisão médica na presença das condições descritas a seguir, as quais devem ser comunicadas ao médico antes do início do uso de Primogyna® (valerato de estradiol);
- No caso de risco aumentado de trombose (formação de um coágulo) nas veias. O risco aumenta com a idade e pode ser ainda maior se você ou qualquer familiar direto já teve trombose nos vasos das pernas ou pulmões; em caso de excesso de peso; se tem veias varicosas. Converse com seu médico antecipadamente em caso de hospitalização programada ou cirurgia. Isto porque o risco de ocorrência de trombose venosa profunda pode estar temporariamente aumentado em decorrência de uma cirurgia, ferimentos graves ou imobilização;
- Mioma uterino;
- Diagnóstico ou histórico de endometriose (presença do tecido de revestimento do útero em locais do corpo onde normalmente não seria localizado);
- Doença do fígado ou da vesícula biliar;
- Icterícia (amarelamento da pele) durante gravidez ou uso prévio de hormônios sexuais;
- Diabete;
- Níveis elevados de triglicérides (um tipo especial de gordura no sangue);
- Pressão alta;
- Presença ou história de cloasma (manchas marrom-amareladas na pele); neste caso, deve-se evitar exposição prolongada ao sol ou à radiação ultravioleta;
- Epilepsia;
- Mama com nódulo ou dolorida (doença benigna da mama);
- Asma;
- Enxaqueca;
- Doença hereditária chamada porfiria;
- Otosclerose (surdez adquirida);
- Lupus eritematoso sistêmico (uma doença inflamatória crônica);
- Coreia menor (doença com movimentos incomuns);
- Episódios de inchaço em algumas partes do corpo, como as mãos, pés, face e vias aéreas, que são causadas por angioedema hereditário. O hormônio valerato de estradiol contido em Primogyna® (valerato de estradiol) pode induzir ou intensificar estes sinais e sintomas de angioedema hereditário;
- Se você tem 65 anos de idade ou mais ao iniciar o tratamento, uma vez que existem evidências limitadas, a partir de estudos clínicos, de que o tratamento hormonal pode aumentar o risco de perda significativa de habilidades intelectuais, como a capacidade de memória (demência).

► TRH e câncer
- Câncer endometrial:
O risco de câncer endometrial aumenta quando estrogênios são utilizados isoladamente por períodos prolongados. Em mulheres não-histerectomizadas, é necessário o uso adicional de um hormônio progestógeno durante o tratamento com Primogyna® (valerato de estradiol). O uso apropriado de um progestógeno elimina o aumento do risco de câncer endometrial.

Você deve informar ao seu médico em caso de sangramentos irregulares frequentes ou persistentes durante o uso de Primogyna® (valerato de estradiol).

- Câncer de mama:
Em alguns estudos, foi relatado um aumento discreto na frequência do diagnóstico de câncer de mama em mulheres que utilizaram TRH durante vários anos. O risco aumenta com a duração do tratamento, mas pode ser menor ou possivelmente neutro para produtos que contenham somente estrogênio. Quando a TRH é descontinuada, este risco aumentado desaparece em alguns anos. Aumentos similares no diagnóstico de câncer de mama são observados, por exemplo, nos casos de atraso da menopausa natural, ingestão de bebidas alcoólicas e nos casos de adiposidade.

A TRH pode alterar a imagem da mamografia (aumenta a densidade das imagens mamográficas). Este fato pode dificultar a detecção mamográfica de câncer em alguns casos, portanto, pode ser necessária a utilização de outras técnicas.

- Câncer de ovário:
Em um estudo, foi relatado um pequeno aumento na frequência de diagnóstico de câncer de ovário em mulheres que utilizaram terapia estrogênica por mais de 10 anos, enquanto que uma análise de outros 15 estudos não mostrou este aumento de risco para mulheres que utilizaram terapia estrogênica. Não está claro, atualmente, qual a influência da TRH no câncer de ovário.

- Tumor hepático:
Durante o uso de hormônios como o contido em Primogyna® (valerato de estradiol) foram observados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, malignos que, em casos isolados, podem ocasionar hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da paciente. Apesar destes eventos serem extremamente raros, você deve informar seu médico se ocorrer sintomas inesperados no abdômen superior que não desapareçam em um curto espaço de tempo.

O tratamento deve ser descontinuado imediatamente, e seu médico informado, em caso de presença de qualquer uma das condições listadas a seguir: aparecimento pela primeira vez de dores de cabeça do tipo enxaqueca (tipicamente dor de cabeça pulsante e naúsea, precedida por distúrbios visuais); piora de enxaqueca preexistente, ou dores de cabeça com frequência e intensidade não-habituais; perturbações auditivas ou visuais repentinas; inflamações venosas (flebites).

Se você apresentar ou suspeitar da ocorrência de um coágulo durante a utilização de Primogyna® (valerato de estradiol), você deve interromper o tratamento imediatamente e consultar o seu médico. Atente-se a sinais como: tosse com sangue, inchaço ou dores não-habituais nos braços ou pernas, respiração curta repentina e desmaio.

Primogyna® (valerato de estradiol) deve ser descontinuado em caso de ocorrência de gravidez ou desenvolvimento de icterícia.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

Informações técnicas:

► Farmacodinâmica
Primogyna® (valerato de estradiol) contém o estrogênio valerato de estradiol, um pró-fármaco do 17β-estradiol natural humano.

A ovulação não é inibida durante o uso de Primogyna® (valerato de estradiol) e a produção endógena de hormônios dificilmente é afetada.

Durante o climatério, a redução e posterior perda da secreção do estradiol ovariano pode resultar em uma instabilidade na termorregulação, causando fogachos associados com distúrbios do sono, transpiração excessiva, atrofia urogenital com sintomas de secura vaginal, dispareunia e incontinência urinária. Menos específicos, mas frequentemente mencionados como parte da síndrome do climatério, são os sintomas como queixas anginosas, palpitações, irritabilidade, nervosismo, falta de energia e de capacidade de concentração, esquecimento, perda da libido, dores musculares e nas articulações. A terapia de reposição hormonal (TRH) alivia muitos desses sintomas provocados pela deficiência de estradiol em mulheres na menopausa.

A TRH com dosagem adequada de estrogênio, como em Primogyna® (valerato de estradiol), reduz a reabsorção óssea e retarda ou cessa a perda de massa óssea na pós-menopausa. Quando o tratamento é interrompido, a massa óssea reduz-se a uma razão comparável àquela encontrada no período da pós-menopausa imediata. Não há evidência de que a TRH restaure a massa óssea aos níveis da pré-menopausa. A reposição hormonal também tem um efeito positivo sobre o conteúdo do colágeno e a espessura da pele e consegue retardar o processo de formação de rugas da pele.

A TRH altera o perfil lipídico: diminui o colesterol total e o LDL-colesterol e pode aumentar o HDL-colesterol e os níveis de triglicérides. Os efeitos metabólicos podem ser anulados em parte pela adição de um progestógeno.

É recomendada a adição de um progestógeno a um regime de reposição estrogênica, como com Primogyna® (valerato de estradiol), por no mínimo 10 dias por ciclo, para mulheres com o útero intacto. Desta forma, reduz-se o risco de hiperplasia endometrial e o risco contínuo de adenocarcinoma nessas mulheres. A adição de um progestógeno ao regime de reposição estrogênica não mostrou interferência na eficácia do estrogênio para o uso indicado.

Estudos observacionais e o estudo da Women's Health Iniciative (WHI) com estrogênios equinos conjugados (EEC) e acetato de medroxiprogesterona (MPA) sugerem uma redução na morbidade do câncer de colo na pós-menopausa em mulheres que usam TRH. No estudo da WHI com monoterapia de EEC não foi observada redução no risco. Não se sabe se estes dados também se estendem para outros medicamentos para TRH.

► Farmacocinética

Absorção:
O valerato de estradiol é rápida e completamente absorvido. O éster esteroidal divide-se em estradiol e ácido valérico durante a absorção e o metabolismo de primeira passagem no fígado. Ao mesmo tempo, o estradiol passa por um metabolismo intenso até transformar-se em estrona, estriol e sulfato de estrona. Somente cerca de 3 % do estradiol torna-se biodisponível após a administração oral do valerato de estradiol. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade do estradiol.

Distribuição:
Concentrações séricas máximas de estradiol, de aproximadamente 15 pg/ml (ou 30 pg/ml), são geralmente esperadas entre 4 a 9 horas após a ingestão da drágea. Dentro de 24 horas após a ingestão da drágea, espera-se que os níveis séricos do estradiol diminuam até concentrações de cerca de 8 pg/ml (ou 15 pg/ml). O estradiol liga-se à albumina e às proteínas transportadoras de hormônios sexuais (SHBG). A fração do estradiol não-ligado no soro é de cerca de 1 a 1,5 % e a fração ligada às proteínas transportadoras de hormônio sexuais é de aproximadamente 30 - 40%.
O volume aparente de distribuição do estradiol após uma única administração intravenosa é de cerca de 1 l/kg.

Metabolismo:
Após a clivagem do éster exógeno administrado, valerato de estradiol, o metabolismo do fármaco segue os caminhos de biotransformação do estradiol endógeno: é metabolizado principalmente pelo fígado e também por vias extra-hepáticas como, por exemplo, no intestino, rins, músculos esqueléticos e órgãos-alvo. Estes processos envolvem a formação da estrona, estriol, catecolestrogênios e sulfatos e glicuronídeos conjugados destes compostos, os quais são todos claramente menos estrogênicos ou mesmo não-

ESTE TEXTO É A REPRODUÇÃO DA BULA

estrogênicos em relação ao estradiol.

Eliminação:
A eliminação sérica total do estradiol, após dose única administrada via intravenosa, mostra grande variabilidade em um intervalo de 10 a 30 ml/min/kg. Uma certa proporção de metabólitos do estradiol é excretada na bile e passa pela circulação êntero-hepática. Enfim, os metabólitos do estradiol são principalmente excretados por via renal como sulfatos e glicuronídeos na urina.

Condições de equilíbrio:
São esperados, aproximadamente, níveis séricos do estradiol duas vezes maiores após múltiplas administrações em relação a uma dose única. Na média, a concentração do estradiol varia entre 15 (ou 30 pg/ml) (nível mínimo) e 30 (ou 60 pg/ml) (nível máximo). A estrona, como um metabólito menos estrogênico, alcança concentrações séricas 8 vezes maiores, aproximadamente. O sulfato de estrona alcança, aproximadamente, concentrações 150 vezes mais altas. Após a interrupção do tratamento, os níveis de pré-tratamento de estradiol e estrona são atingidos dentro de 2 a 3 dias.

▶ Dados de segurança pré-clínicos
O perfil toxicológico do estradiol é bem conhecido. Não existem dados pré-clínicos relevantes adicionais àqueles descritos nos demais itens.

Indicações:

Terapia de reposição hormonal (TRH) para o tratamento dos sintomas da menopausa em mulheres com útero intacto ou histerectomizadas.

Contraindicações:

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) não deve ser iniciada na presença de qualquer uma das condições listadas abaixo. Se alguma dessas condições surgir durante a TRH, deve-se descontinuar imediatamente o uso do produto.
- **gravidez e lactação;**
- **sangramento vaginal não-diagnosticado;**
- **diagnóstico ou suspeita de câncer de mama;**
- **diagnóstico ou suspeita de condições pré-malignas ou malignas dependentes de esteroides sexuais;**
- **presença ou história de tumor hepático (benigno ou maligno);**
- **doença hepática grave;**
- **tromboembolismo arterial agudo (ex.: infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral);**
- **presença ou história de trombose venosa profunda, distúrbios tromboembólicos;**
- **alto risco de trombose venosa ou arterial;**
- **hipertrigliceridemia grave;**
- **hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.**

Precauções e advertências:

"Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes."

Antes de iniciar o tratamento, todas as condições/fatores de risco mencionados abaixo devem ser considerados, para determinar a relação risco/benefício individual do tratamento para a paciente.

Durante o uso da TRH, a terapia deve ser descontinuada imediatamente caso ocorra pela primeira vez uma contraindicação, assim como, nas seguintes situações:
- **ocorrência pela primeira vez de enxaquecas ou cefaleias com intensidade e frequência fora do habitual ou ocorrência de outros sintomas que sejam possíveis sinais prodrômicos de oclusão cerebrovascular;**
- **recorrência de icterícia colestática ou prurido colestático que tenham ocorrido inicialmente durante uma gravidez ou durante uso anterior de esteroides sexuais;**
- **sintomas ou suspeita de um evento trombótico.**

Em caso de ocorrência ou agravamento das seguintes condições ou fatores de risco, deve-se reavaliar a relação risco/benefício individual, considerando a possível necessidade de descontinuar a terapia.
O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentam uma severidade maior de um fator de risco isolado. Este risco aumentado pode ser ainda maior que a simples soma do risco de cada fator. A TRH não deve ser prescrita quando a avaliação risco/benefíco for desfavorável.

▶ Tromboembolismo venoso
Estudos epidemiológicos e estudos controlados randomizados sugerem um aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV) como, por exemplo, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Portanto, a relação risco-benefício deve ser cuidadosamente avaliada, em conjunto com a paciente, quando se prescrever TRH para mulheres que apresentem fator de risco para TEV.
Fatores de risco geralmente reconhecidos incluem história pessoal ou familiar (a ocorrência de TEV em um familiar em primeiro grau em idade relativamente precoce pode indicar predisposição genética) e obesidade grave. O risco de TEV também aumenta com a idade. Não há consenso sobre a possível influência de veias varicosas no desenvolvimento de TEV.

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

▶ Tromboembolismo arterial
Dois grandes estudos clínicos realizados com estrogênios equinos conjugados (EEC) e acetato de medroxiprogesterona (AMP), em esquema de administração contínua, mostraram um possível aumento no risco de cardiopatia coronariana no primeiro ano de uso e nenhum benefício após este período. Um grande estudo clínico com EEC isoladamente demonstrou potencial redução nas taxas de cardiopatia coronariana em mulheres com idade entre 50 e 59 anos e nenhum benefício geral no total da população estudada. Como resultado secundário, verificou-se um aumento de 30 a 40 % no risco de acidente vascular cerebral em dois grandes estudos clínicos utilizando EEC isoladamente ou combinado com MPA. Não se sabe se estes dados também se aplicam a outros produtos utilizados na TRH ou para formas não-orais de administração.

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

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

▶ Tumores

- Câncer de mama
Estudos observacionais e estudos clínicos relataram um aumento no risco de se ter câncer de mama diagnosticado em mulheres que usaram TRH por muitos anos. Estes resultados podem ser devido ao diagnóstico precoce, aos efeitos da promoção do crescimento de tumores preexistentes ou à combinação de ambos.
A estimativa para risco relativo global de diagnóstico de câncer de mama fornecido em mais de 50 estudos epidemiológicos variou, na maioria dos estudos, entre 1 e 2. O risco relativo aumenta com a duração do tratamento e pode ser mais baixo, ou possivelmente neutro, com a utilização de produtos contendo somente estrogênios. Dois grandes estudos randomizados realizados com EEC administrados isoladamente ou em combinação contínua com AMP mostraram um risco estimado de 0,77 (IC 95 %: 0,59 - 1,01) ou de 1,24 (IC 95%: 1,01 - 1,54) após 6 anos de uso de TRH. Não se sabe se o aumento do risco também se aplica a outros produtos utilizados na TRH.
Aumentos similares no diagnóstico de câncer de mama são observados, por exemplo, com o atraso da menopausa natural e em casos de ingestão de bebidas alcoólicas ou adiposidade.
Este risco elevado desaparece nos primeiros anos após ter cessado a TRH.
A maioria dos estudos relata que os tumores diagnosticados em usuárias atuais ou recentes de TRH tendem a ser melhor diferenciados do que aqueles verificados em não-usuárias. Dados referentes à localização para além da área da mama não são conclusivos.
A TRH aumenta a densidade de imagens mamográficas, o que pode afetar adversamente a detecção radiológica do câncer de mama em alguns casos.

- Câncer endometrial
A exposição prolongada a estrogênios administrados isoladamente aumenta o risco de desenvolvimento de hiperplasia ou carcinoma endometrial. Estudos sugerem que a adição apropriada de progestógeno na terapia elimina esse aumento no risco.

- Câncer ovariano
Um estudo epidemiológico encontrou um pequeno aumento no risco de câncer ovariano em mulheres que usaram por longo período (mais que 10 anos) a terapia de reposição estrogênica (TRE), enquanto que em uma metanálise de 15 estudos não foi encontrado aumento no risco em mulheres que usavam TRE. Portanto, a influência da TRE no câncer ovariano não está clara.

- Tumor hepático
Após o uso de hormônios como o contido em Primogyna® (valerato de estradiol) foram observados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, malignos que, em casos isolados, podem ocasionar hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da paciente. Se ocorrerem dores no abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal deve-se incluir tumor hepático nas considerações diagnóstico-diferenciais.

▶ Outras condições

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

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

Mulheres com níveis de triglicérides moderadamente elevados necessitam de acompanhamento especial. A TRH, nestes casos, pode estar associada a um aumento adicional no nível de triglicérides ocasionando risco de pancreatite aguda.

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

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

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

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

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

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

A ocorrência ou agravamento dos quadros abaixo foram relatados com o uso de TRH. Embora não exista evidência conclusiva da associação com a TRH, as mulheres que apresentarem alguma das condições abaixo e que estiverem sob terapia de reposição hormonal devem ser cuidadosamente monitoradas.
- **epilepsia;**
- **doença benigna da mama;**
- **asma;**
- **enxaqueca;**
- **porfiria;**
- **otosclerose;**
- **lupus eritematoso sistêmico;**
- **coreia menor.**

Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema.

▶ Gravidez e lactação
Primogyna® (valerato de estradiol) não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação (veja o item "Contraindicações"). Se ocorrer gravidez durante o uso de Primogyna® (valerato de estradiol), o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.
Estudos epidemiológicos extensivos realizados com hormônios esteroides utilizados para contracepção e para terapia de reposição hormonal não revelaram aumento no risco de malformação congênita em crianças cujas mães utilizaram hormônios sexuais antes da gravidez ou efeitos teratogênicos quando hormônios sexuais foram administrados de forma inadvertida durante a fase inicial da gestação. Pequenas quantidades de hormônios sexuais podem ser excretadas com o leite materno.

▶ Consultas/exames médicos
Antes de iniciar ou retomar o uso da TRH, é necessário obter história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em "Contraindicações" e "Precauções e advertências"; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente. A frequência e a natureza destas avaliações devem basear-se nas condutas médicas estabelecidas e ser adaptadas a cada usuária, mas, em geral, devem incluir órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical, abdome, mamas e pressão sanguínea.

▶ Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas
Não foram observados efeitos.

Interações medicamentosas:

A contracepção hormonal deve ser descontinuada quando se inicia a TRH e, se necessário, a paciente deve ser orientada a utilizar métodos contraceptivos não-hormonais.

▶ Interações com outros medicamentos
Tratamentos de longa duração com fármacos indutores de enzimas hepáticas (por exemplo, vários anticonvulsivantes e antimicrobianos) podem aumentar a depuração de hormônios sexuais e reduzir a eficácia clínica. Tais propriedades indutoras de enzimas hepáticas foram estabelecidas para hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina e rifampicina, assim como suspeita-se da existência dessas propriedades também para oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina. A indução enzimática máxima geralmente não ocorre antes da segunda ou terceira semana, mas pode ser mantida por, no mínimo, quatro semanas após ter cessada a terapia com algum desses fármacos.

Em casos raros, níveis reduzidos de estradiol foram observados com o uso concomitante de certos antibióticos como, por exemplo, penicilinas e tetraciclinas.

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

Em casos individuais, as necessidades de hipoglicemiantes orais ou insulina podem ser alteradas como resultado do efeito sobre a tolerância à glicose.

▶ Interações com bebidas alcoólicas
A ingestão aguda de bebidas alcoólicas durante a TRH pode ocasionar elevação nos níveis circulantes de estradiol.

▶ Alterações em exames laboratoriais
O uso de esteroides sexuais pode influenciar parâmetros bioquímicos tais como das funções hepática, tiroidiana, adrenal e renal, níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), como as globulinas de ligação aos corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fribrinólise.

Reações adversas:

As reações adversas mais graves associadas à TRH estão listadas no item "Precauções e advertências".
A tabela abaixo apresenta as reações adversas, que foram observadas em usuárias de TRH classificadas por sistema corpóreo (MedDRA SOCs).

Classificação por sistema corpóreo	Frequente (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequente (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raro (< 1/1.000)
Distúrbios no sistema imunológico		reação de hipersensibilidade	
Distúrbios metabólicos e nutricionais	aumento ou diminuição de peso corporal		
Distúrbios psiquiátricos		estados depressivos	ansiedade, aumento ou diminuição da libido
Distúrbios no sistema nervoso	cefaleia	vertigem	enxaqueca
Distúrbios nos olhos		distúrbios visuais	intolerância a lentes de contato
Distúrbios cardíacos		palpitações	
Distúrbios gastrintestinais	dor abdominal, náusea	dispepsia	distensão abdominal, vômito
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos	erupção cutânea, prurido	eritema nodoso, urticária	hirsutismo, acne
Distúrbios no sistema músculo-esquelético e nos tecidos conectivos			cãibras musculares
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	sangramento uterino/vaginal incluindo gotejamento	dor nas mamas, hipersensibilidade dolorosa nas mamas	dismenorreia, secreção vaginal, síndrome semelhante à pré-menstrual, hipertrofia mamária
Distúrbios gerais e condições no local de administração		edema	fadiga

Foi utilizado o termo MedDRA (versão 8.1) mais apropriado para descrever uma determinada reação e seus sinônimos e condições relacionadas.

Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema (*Vide* "Precauções e Advertências").

Posologia e modo de usar:

▶ Método de administração
Uso oral

▶ Início do uso de Primogyna® (valerato de estradiol)
Pacientes histerectomizadas podem iniciar o uso de Primogyna® (valerato de estradiol) a qualquer momento.
Se a paciente apresentar útero intacto e ainda estiver menstruando, o tratamento deve ser iniciado dentro dos primeiros cinco dias da menstruação, com um regime combinado de Primogyna® (valerato de estradiol) e um progestógeno.
Em pacientes amenorreicas, ou com períodos menstruais muito pouco frequentes ou na pós-menopausa, o tratamento pode ser iniciado com um regime combinado em qualquer tempo, desde que seja excluída a existência de gravidez.

▶ Mudando de outra Terapia de Reposição Hormonal (cíclica, sequencial ou combinada contínua)
Se a paciente estiver mudando de outra TRH, deve completar o ciclo com o medicamento em uso antes de iniciar a terapia com Primogyna® (valerato de estradiol).

▶ Posologia
Deve ser ingerida uma drágea diária.

▶ Administração
Cada cartela contém drágeas para 28 dias de tratamento. O tratamento é contínuo, ou seja, a próxima cartela deve ser iniciada imediatamente sem intervalo de pausa entre o término de uma cartela e o início de outra.

- Regime combinado:

Para mulheres com útero intacto, recomenda-se o uso de um progestógeno apropriado durante 10-14 dias a cada 4 semanas (TRH combinada sequencial ou cíclica) ou conjuntamente com cada drágea de estrogênio (TRH combinada contínua).

A paciente deve ser adequadamente orientada por seu médico sobre o regime combinado de administração, a fim de facilitar e assegurar o uso correto pela paciente.

As drágeas devem ser ingeridas com um pouco de líquido.

As drágeas devem ser ingeridas preferencialmente no mesmo horário todos os dias.

▶ Drágeas esquecidas:
Se ocorrer esquecimento da ingestão de uma drágea no horário habitual, a paciente deve tomá-la assim que possível. Se houver transcorrido mais de 24 horas, não se deve ingerir uma drágea adicional. Caso haja esquecimento de várias drágeas, pode ocorrer sangramento.

▶ Informações adicionais para populações especiais:
- Crianças e adolescentes
Primogyna® (valerato de estradiol) não é indicado para o uso em crianças e adolescentes.

- Pacientes idosas
Não existem dados que sugiram a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosas. Para mulheres com 65 anos ou mais vide item "Precauções e Advertências".

- Pacientes com disfunção hepática
Primogyna® (valerato de estradiol) não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção hepática. Primogyna® (valerato de estradiol) é contraindicado em mulheres com doença hepática grave (vide item "Contraindicações").

- Pacientes com disfunção renal
Primogyna® (valerato de estradiol) não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção renal. Dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajuste de dose nesta população de pacientes.

Superdose:

Estudos de toxicidade aguda não indicaram risco de reações adversas agudas em caso de ingestão inadvertida de uma quantidade múltipla da dose terapêutica diária.

Pacientes idosas:

Ver itens "Precauções e advertências – Demência" e "Posologia e modo de usar".

MS-1.7056.0068

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP n.º 16532

Lote, data de fabricação e validade: *vide* cartucho.

Fabricado por:
Delpharm Lille S.A.S.
Lys Lez Lannoy - França

Embalado por:
Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.
São Paulo - SP

Importado por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1100 - Socorro
04779-900 - São Paulo - SP
C.N.P.J. n° 18.459.628/0001-15
Indústria Brasileira
www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

VE0113-CCDS11

08.04.14 - 81562008 Bayer

81562008

ESTE TEXTO É A REPRODUÇÃO DA BULA