

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos cor-de-rosa e branco em embalagens contendo 30 comprimidos.

USO ADULTO**Composição**

Cada comprimido cor-de-rosa contém:

estradiol 1 mg

Excipientes: croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, óxido férrico e lactose monoidratada.

Cada comprimido branco contém:

estradiol 1 mg

norgestimato 90 mcg

Excipientes: croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio e lactose monoidratada.

Informações à Paciente**Ação esperada do medicamento**

O controle dos sintomas da menopausa é observado progressivamente com o decorrer do tratamento.

Cuidados de armazenamento

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

Prazo de validade

Verifique na embalagem externa se o medicamento obedece ao prazo de validade. Não tome o medicamento

ESPECIFICAÇÕES	CORES
ITEM: Bula	 Black
PRODUTO: Prefest comprimidos	
CÓD.: 7050310 - Suíça	
FORMATO: 210 X 50 mm	
DATA: 12/08/2008	
SUB. CÓD.:	

se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser perigoso para sua saúde.

Gravidez e lactação

Prefest® não deve ser utilizado durante a gestação e amamentação.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Selecione o adesivo que corresponde ao dia da semana de início desta cartela, preencha o dia do mês correspondente e cole na parte superior da cartela.

Para se obter o efeito desejado, **Prefest®** deve ser tomado na ordem estabelecida na cartela. Se você esquecer de tomar um ou mais comprimidos, o tratamento deve ser reiniciado com o próximo comprimido disponível, sem pular nenhum comprimido. Você deve continuar a tomar 1 comprimido ao dia, em seqüência, até que os 30 comprimidos da cartela tenham sido tomados.

Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações Adversas

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Em geral, **Prefest®** é bem

tolerado. Contudo, podem ocorrer em alguns pacientes: sangramento vaginal em grande ou pequena quantidade, sensibilidade e dor nas mamas.

Raramente podem ocorrer: problemas tromboembólicos, colestase, doença benigna ou maligna de mama, carcinoma uterino, piora da epilepsia, adenoma hepático e secreção de leite.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**Ingestão concomitante com outros medicamentos**

Informe ao seu médico quais os medicamentos que você está usando no momento. Em geral, não existem problemas se alguns medicamentos forem tomados ao mesmo tempo que **Prefest®**. O uso concomitante de preparações a base de Erva de São João pode reduzir o efeito terapêutico de **Prefest®**.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Prefest® não interfere com a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Precauções e Advertências

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

Crianças: **Prefest**® não deve ser utilizado em crianças.

Comunique ao seu médico se você apresenta ou apresentou alguns dos seguintes quadros: câncer de mama, câncer/hiperplasia do endométrio, desordens tromboembólicas, problemas de pressão arterial, diabetes, doença grave nos rins ou no fígado. Seu médico irá avaliar se você pode ou não iniciar o tratamento com **Prefest**® e se você precisa ou não de um ajuste da dose.

Prefest® não deve ser utilizado como um anticoncepcional.

Contra-indicações

Não utilize **Prefest**® se você:

- estiver grávida ou se suspeitar que está grávida
- for alérgica a qualquer um dos outros componentes do medicamento
- tem tumor maligno de mama
- tem tumor no trato genital

- apresenta sangramento genital anormal de origem desconhecida
- apresenta ou já apresentou tromboflebite ou problemas tromboembólicos.

Superdose

Em caso de ingestão acidental de grande quantidade do medicamento você pode apresentar náusea, vômito, sensibilidade das mamas e sangramento de escape. Neste caso, procure o médico.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS**Dados pré-clínicos de segurança**

O estrogênio natural, estradiol, e o progestogênio sintético, norgestimato, são substâncias farmacológica e toxicologicamente bem caracterizadas. Os efeitos toxicológicos do estradiol, que têm sido amplamente relatados na literatura, refletem ou resultam principalmente de uma exacerbação dos efeitos farmacológicos em doses maiores do que as terapêuticas.

A toxicidade potencial do norgestimato sintético isolado ou em combinação com o etinilestradiol tem sido extensivamente investigada durante o desenvolvimento da combinação norgestimato e etinilestradiol para contracepção hormonal. Estas avaliações incluíram estudos de doses única e múltiplas em diversos animais

de laboratório por períodos entre 2 semanas e 10 anos, e em doses superiores às doses clínicas propostas para o uso em terapia de reposição hormonal. Uma visão geral destes estudos indicou que a combinação etinilestradiol e norgestimato foi bem tolerada. Estes dados também dão suporte à combinação estradiol e norgestimato, encontrada em **Prefest®**, uma vez que o etinilestradiol, um estrogênio sintético, é muito similar ao estradiol natural no que se refere à ação estrogênica, porém de maior potência e, portanto, potencialmente mais tóxico que o estradiol natural.

Os efeitos biológicos observados nestas avaliações pré-clínicas são típicos de hormônios esteroidais e são consistentes com o perfil farmacológico esteroideal dos estrogênios e dos progestogênios, respectivamente. Assim, os efeitos pré-clínicos foram observados em exposições consideradas suficientemente excessivas em relação à exposição máxima humana indicando reduzida relevância para o uso clínico.

Propriedades farmacodinâmicas

O componente estrogênico ativo do **Prefest®** é o 17 β -estradiol, o estrogênio biologicamente mais potente produzido pelo ovário. A sua síntese nos folículos ovarianos é regulada pelos hormônios hipofisários. Como todos os hormônios esteróides, o estradiol difunde-se livremente nas células-alvo, ligando-se a macromoléculas específicas (receptores). O complexo estradiol-receptor interage com o DNA genômico para alterar a atividade de transcrição, o que resulta em aumento ou diminuição da síntese de proteína e alterações nas funções celulares.

O estradiol é secretado em taxas diferentes durante o ciclo menstrual. O endométrio é altamente sensível ao estradiol, o qual regula a proliferação do endométrio durante a fase folicular do ciclo e, juntamente com a

progesterona, induz alterações na secreção durante a fase lútea. Na peri-menopausa, a secreção de estradiol torna-se irregular e, eventualmente, cessa completamente. A ausência de estradiol está associada com sintomas menopáusicos, tais como instabilidade vasomotora, distúrbio do sono, humor depressivo, atrofia vulvovaginal e urogenital e aumento da perda de tecido ósseo. Além disso, há uma evidência crescente de aumento da incidência de doença cardiovascular na ausência de estrogênio. A terapia de reposição hormonal compensa, de forma eficaz, a depleção de estrogênio na maioria das mulheres na pós-menopausa.

Os estudos de ligação de receptores, assim como os estudos em animais e em humanos, mostraram que o norgestimato e o 17-desacetilnorgestimato, o principal metabólito ativo, combinam alta atividade progestacional com androgenicidade intrínseca mínima. O norgestimato não afeta o efeito do estradiol sobre os sintomas vasomotores. O norgestimato tem efeito dose-dependente sobre a prevenção da hiperplasia endometrial. O norgestimato tem efeito dose-dependente sobre os lipídeos séricos: 90 mcg mantêm a maioria dos efeitos do estradiol sobre o perfil lipídico.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: O estradiol atinge o pico de concentração sérica ($C_{\text{máx}}$) em aproximadamente 7 horas em mulheres na pós-menopausa recebendo **Prefest®**. O norgestimato é completamente metabolizado; seu principal metabólito ativo, o 17-desacetilnorgestimato, atinge a $C_{\text{máx}}$ em aproximadamente 2 horas após a administração. Na co-administração de **Prefest®** com uma refeição altamente gordurosa, os valores de $C_{\text{máx}}$ para estrona e sulfato de estrona aumentaram 14% e 24% respectivamente e a $C_{\text{máx}}$ para o 17-desacetilnorgestimato reduziu-se em 16%. Os valores de AUC para estes analitos não foram significativamente afetados pelo alimento. Os

valores da $C_{\text{máx}}$ e da AUC para estradiol também não foram significativamente afetados pelo alimento. Os efeitos observados na farmacocinética dos metabólitos do estradiol e do norgestimato durante a co-administração de **Prefest®** com uma refeição altamente gordurosa são de uma magnitude que não se espera que seja clinicamente significativa. Portanto, **Prefest®** pode ser administrado independentemente das refeições.

Distribuição: A distribuição de estrogênios exógenos é similar à dos estrogênios endógenos. Os estrogênios são amplamente distribuídos no organismo e são encontrados, em geral, em concentrações mais altas nos órgãos-alvos dos hormônios sexuais. Os estudos em animais indicam que o norgestimato e/ou metabólito(s) são distribuídos para a pele, músculos, fígado, adrenais e tecido adiposo. Não há retenção significativa de estradiol ou norgestimato e/ou metabólitos nestes tecidos. O estradiol e outros estrogênios de ocorrência natural ligam-se principalmente à globulina fixadora de hormônio sexual (SHBG) e, em menor grau, à albumina. O 17-desacetilnorgestimato, o principal metabólito ativo do norgestimato, não se liga ao SHBG mas a outras proteínas séricas, como a albumina. A porcentagem de ligação protéica do 17-desacetilnorgestimato é aproximadamente 99%.

Metabolismo: Estrogênios exógenos são metabolizados da mesma maneira que estrogênios endógenos. Estrogênios circulantes existem em equilíbrio dinâmico de interconversões metabólicas. Estas transformações acontecem principalmente no fígado. O estradiol é convertido, de forma reversível, em estrona e ambos podem ser convertidos em estriol, que é o principal metabólito urinário. Os estrogênios também sofrem recirculação enterohepática via conjugação de sulfato e glicuronídeo no fígado, secreção biliar de conjugados para o intestino e hidrólise no intestino seguido de reabsorção. Em mulheres na pós-menopausa, uma porção significante

de estrogênios circulantes existem como conjugados de sulfato, especialmente sulfato de estrona, que serve como reservatório circulante para a formação de estrogênios mais ativos. O norgestimato é extensivamente metabolizado por mecanismos de primeira passagem no trato gastrointestinal e/ou fígado. O principal metabólito ativo do norgestimato é o 17-desacetilnorgestimato.

Excreção: Estradiol, estrona e estriol são excretados na urina juntamente com conjugados de glicuronídeo e sulfato. Norgestimato / metabólito(s) são eliminados na urina e fezes. Em mulheres na pós-menopausa recebendo **Prefest®**, a meia-vida do 17 β -estradiol e 17-desacetilnorgestimato é aproximadamente 16 e 37 horas, respectivamente.

Os níveis de 17 β -estradiol total e livre são mais elevados em pacientes com doença renal em estágio final do que em indivíduos controle, tanto nos níveis basais como após a ingestão de estradiol. Isto indica que a insuficiência renal altera a farmacocinética do 17 β -estradiol endógeno e exógeno. Portanto, as doses convencionais de estradiol usadas em indivíduos com função renal normal podem ser excessivas para pacientes com doença renal em estágio final.

INDICAÇÕES

Prefest® é indicado como terapia de reposição hormonal em mulheres com útero intacto, para:

- tratamento dos sintomas vasomotores associados com a menopausa
- tratamento da atrofia vulvovaginal
- prevenção da osteoporose pós-menopáusia.

Ao prescrever unicamente para a prevenção da osteoporose pós-menopausa, medicamentos não estrogêni-

cos devem ser inicialmente considerados. A terapia com **Prefest®** pode ser considerada para mulheres com risco significativo de osteoporose.

CONTRA-INDICAÇÕES

Prefest® não deve ser usado em mulheres com:

- gravidez confirmada ou suspeita
- tumores malignos das mamas
- neoplasia do trato genital ou outra, estrógeno-dependente
- sangramento genital anormal não diagnosticado
- tromboflebite ou distúrbios tromboembólicos ativos ou com história prévia
- hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula do produto.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Recomenda-se obter o histórico médico completo e realizar o exame físico da paciente antes da prescrição do tratamento de reposição hormonal ou de mudança de outro produto para **Prefest®**. Uma avaliação cuidadosa do risco/benefício deve ser realizada antes de iniciar o tratamento a longo prazo. A supervisão clínica de todas as mulheres tomando com-

binações de estrogênios e progestogênios é recomendada.

As seguintes advertências / precauções são baseadas na experiência com estrogênios e/ou progestogênios:

1. Câncer de mama

A terapia com estrogênio e estrogênio / progestogênio em mulheres na pós-menopausa tem sido associada a um aumento no risco de câncer de mama.

O braço do estudo “Women’s Health Initiative (WHI)” relacionado ao estrogênio equino conjugado e acetato de medroxiprogesterona foi observado um aumento de 26% de câncer de mama invasivo (38 versus 30 por 10.000 mulheres - anos) após uma média de 5,2 anos de tratamento nas mulheres recebendo estrogênio equino conjugado e acetato de medroxiprogesterona em comparação àquelas recebendo placebo. O aumento do risco de câncer de mama torna-se aparente após 4 anos utilizando estrogênio equino conjugado e acetato de medroxiprogesterona. As mulheres que relataram terapia pregressa com estrogênio e/ou estrogênio com progestogênio na pós-menopausa apresentaram um risco relativo maior para câncer de mama associado com estrogênio equino conjugado e acetato de medroxiprogesterona do que aquelas que nunca haviam usado estes hormônios.

Estudos epidemiológicos relataram um risco maior de câncer de mama em associação com aumento da duração do tratamento com estrogênios associados ou não aos progestogênios na pós-menopausa. Esta associação foi reanalisada em dados originais de 51 estudos que envolveram diversas doses e tipos de estrogênios associados ou não aos progestogênios. Na re-análise, um risco aumentado de apresentar diagnóstico de câncer de mama tornou-se aparente após 5 anos de tratamento contínuo e permaneceu durante 5 anos ou mais após término da terapia. Alguns estudos posteriores sugeriram que o tratamento com estrogênio e progestogênio na pós-menopausa aumentam mais o risco de câncer de mama do que o tratamento com estrogênio isolado. O câncer de mama encontrado em novas usuárias ou em usuárias correntes de terapia de reposição hormonal parece estar mais frequentemente restrito à mama do que aqueles encontrados nas não-usuárias.

2. Câncer/Hiperplasia do endométrio

Tem sido relatado que a administração de estrogênio sem contraposição a pacientes com útero intacto aumenta o risco de hiperplasia do endométrio e de carcinoma do endométrio. Progestogênios tomados com estrogênios reduzem significativamente, mas não eliminam estes riscos. Esta é a razão para a adição do norgestimato ao **Prefest®**.

A adição intermitente de norgestimato a 1 mg de estradiol reduziu a incidência de hiperplasia observada para < 1% com **Prefest®**.

Medidas diagnósticas apropriadas devem ser adotadas para excluir a malignidade em todos os casos de sangramento vaginal anormal. Se a paciente apresentar sangramento vaginal durante o tratamento com **Prefest®**, ela deve ser incentivada à conversar com o seu médico sobre o padrão de sangramento e agendar um acompanhamento adequado (veja no item “Advertências e Precauções”, o subitem “10. Anemia”).

Em estudos farmacocinéticos com **Prefest®**, mulheres com peso corpóreo acima de 80 kg apresentaram níveis séricos de pico de 17-desacetilnorgestimato 40% menores, valores de AUC para 17-desacetilnorgestimato 30% menores e valores de $C_{máx}$ para norgestrel 30% menores. 17-desacetilnorgestimato e norgestrel são metabólitos do progestogênio norgestimato.

Embora a relevância clínica destas observações não seja conhecida, o risco implícito de hiperplasia endometrial é conhecido como sendo maior em mulheres com sobrepeso. Portanto, a supervisão clínica é importante. Medidas diagnósticas apropriadas, incluindo biópsia endometrial quando indicada, devem ser adotadas para excluir a malignidade em todos

os casos de sangramento vaginal anormal persistente ou recorrente não diagnosticados ou em mulheres com outros fatores de risco para hiperplasia endometrial.

3. Distúrbios tromboembólicos

A terapia de reposição hormonal está associada ao aumento do risco relativo de desenvolvimento de trombose de veia profunda ou embolia pulmonar. Em mulheres saudáveis, o excesso de risco absoluto de qualquer destas condições é de cerca de 1 em 5000 por ano enquanto em uso de terapia de reposição hormonal. Um estudo controlado randomizado e estudos epidemiológicos encontraram um risco de 2 a 3 vezes maior para as usuárias comparadas às não-usuárias. Para as não-usuárias, estima-se que o número de casos de tromboembolismo venoso que ocorrerá durante um período de 5 anos é cerca de 3 por 1000 mulheres entre 50 e 59 anos de idade e 8 por 1000 mulheres entre 60 e 69 anos de idade. Estima-se que em mulheres saudáveis que usam terapia de reposição hormonal durante 5 anos, o número de casos adicionais de tromboembolismo venoso em um período de 5 anos estará entre 2 e 6 (melhor estimativa: 4) por 1000 mulheres entre 50 e 59 anos e entre 5 e 15 (melhor estimativa: 9) por 1000 mulheres entre 60 e 69 anos. A ocorrência de um evento desta natureza é mais provável no primeiro ano de terapia de reposição hormonal do que

após este período.

Fatores de risco geralmente reconhecidos para tromboembolismo venoso incluem história pessoal ou familiar, obesidade grave ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) e lúpus eritematoso sistêmico. Não existe consenso a respeito do possível papel das veias varicosas no tromboembolismo venoso.

Pacientes com história de tromboembolismo venoso ou com um estado tromboembogênico conhecido apresentam um risco aumentado de tromboembolismo venoso. A terapia de reposição hormonal pode elevar este risco. História pessoal ou familiar importante de tromboembolismo recorrente ou abortos espontâneos recorrentes devem ser investigadas a fim de excluir predisposição ao tromboembolismo. Até que uma avaliação completa dos fatores trombogênicos tenha sido realizada ou um tratamento com anticoagulante iniciado, a terapia de reposição hormonal nestas pacientes deve ser vista como contra-indicada. As mulheres que já estiverem em um tratamento com anticoagulante requerem uma consideração cuidadosa do risco/benefício do uso da terapia de reposição hormonal.

O risco de tromboembolismo venoso pode estar temporariamente aumentado com uma imobilização prolongada, trauma ou cirurgia de grande porte. Como em todos os pacientes

no pós-operatório, atenção especial deve ser dedicada as medidas profiláticas para prevenir tromboembolismo venoso pós-cirúrgico. Quando uma imobilização prolongada é provável após uma cirurgia eletiva, particularmente cirurgia abdominal ou ortopédica nos membros inferiores, deve-se considerar uma interrupção temporária da terapia de reposição hormonal por quatro a seis semanas prévias, se possível. O tratamento não deve ser reiniciado até que a mulher possa completamente mobilizar-se.

Se ocorrer tromboembolismo venoso após o início da terapia, **Prefest®** deve ser descontinuado. As pacientes devem ser orientadas a contactar seu médico assim que notarem um sintoma tromboembólico potencial (por exemplo, dor na perna, dor torácica súbita, dispnéia). A medicação deve ser descontinuada dependendo do exame, se houver perda súbita parcial ou completa da visão, início súbito de proptose ou diplopia. Se o exame revelar papiledema ou lesão vascular da retina, a medicação deve ser suspensa.

4. Doença da artéria coronária

Não existe evidência a partir de estudos controlados randomizados de benefício cardiovascular com estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona combinados contínuos. Estudos clínicos amplos mostraram um risco aumentado potencial de morbidade

no primeiro ano de uso e nenhum benefício posterior. Para outros produtos para terapia de reposição hormonal não existem estudos controlados randomizados até o momento para examinar benefícios na morbidade cardiovascular ou mortalidade em mulheres sem evidência de doença cardíaca isquêmica. Contudo, uma tendência relacionada a um aumento de risco de evento cardíaco tem sido observada em mulheres com doença cardíaca isquêmica confirmada por angiografia, na pós-menopausa, sob terapia transdérmica com estrogênio.

5. Câncer ovariano

O uso prolongado de estrogênio isolado (pelo menos 5 a 10 anos) em terapia de reposição hormonal em mulheres histerectomizadas tem sido associado a um aumento do risco de câncer ovariano em alguns estudos epidemiológicos. Não está claro se o uso prolongado de terapia de reposição hormonal combinada confere um risco diferente dos produtos com estrogênio isolado.

6. Acidente vascular cerebral

Um grande estudo clínico randomizado [“Women’s Health Initiative” (WHI)] encontrou, como um resultado secundário, um aumento no risco de acidente vascular cerebral em mulheres saudáveis durante o tratamento combinado e contínuo com estrogênio conjugado

e acetato de medroxiprogesterona. Não se sabe se o aumento do risco também estende-se aos outros produtos de terapia de reposição hormonal.

7. Elevação da pressão arterial

Aumentos ocasionais da pressão arterial durante a terapia de reposição com estrogênios foram atribuídos a reações idiossincráticas aos estrogênios. Mais frequentemente, a pressão arterial tem permanecido a mesma ou tem caído. Um estudo mostrou que as usuárias de estrogênios na pós-menopausa têm pressão arterial mais alta que as não usuárias. Em um estudo clínico amplo, elevações transitórias da pressão sistólica de 40 mmHg ou mais em relação à linha de base e da pressão diastólica de 20 mmHg ou mais em relação à linha de base foram reportadas em menos de 2% e 4% das mulheres na pós-menopausa, respectivamente. Dois outros estudos mostraram pressões arteriais ligeiramente mais baixas entre as usuárias de estrogênios comparado com as não usuárias.

8. Diabetes

Tem sido relatado que tanto os estrogênios como os progestogênios afetam o metabolismo dos carboidratos. Pacientes diabéticas devem ser monitoradas de forma adequada e podem necessitar de ajuste da medicação.

9. Doença renal ou hepática graves

Foi relatado que mulheres na pós-menopausa com doença renal em estágio final tinham níveis séricos de 17 β -estradiol livre mais altos que os indivíduos controle, tanto para os valores basais como após a ingestão de 17 β -estradiol. Isto indica que a insuficiência renal altera a farmacocinética tanto do 17 β -estradiol endógeno como exógeno. Portanto, as doses convencionais de estradiol usadas em indivíduos com função renal normal podem ser excessivas para pacientes com doença renal em estágio final. Não foi realizado nenhum estudo farmacocinético com **Prefest**® em mulheres na pós-menopausa com insuficiência renal. Não é possível fornecer recomendações para o ajuste da dose.

Não foram conduzidos estudos de farmacocinética em mulheres na pós-menopausa com disfunção hepática. Portanto, não é possível fornecer recomendações para o ajuste da dose nestas pacientes.

10. Anemia

O uso de **Prefest**®, assim com outras terapias de reposição hormonal, pode estar associado com sangramento de escape, que pode ocasionalmente resultar em anemia.

11. Demência

Não há evidências conclusivas de melhora da função cognitiva. Existem algumas evidências provenientes do estudo “Women’s Health Initiative (WHI)” de provável risco aumentado de demência em mulheres que iniciaram o uso combinado e contínuo de estrógenos eqüinos conjugados e acetato de medroxiprogesterona, após os 65 anos. Não se sabe se esses achados são aplicáveis a mulheres mais jovens pós-menopausadas ou a outros medicamentos para terapia de reposição hormonal.

12. Outras condições

Um monitoramento adequado é recomendado em pacientes com enxaqueca ou cefaléia grave, lupus eritematoso sistêmico, endometriose, leiomioma, insuficiência cardíaca, epilepsia, história de icterícia colestática, mastopatia ou história familiar de câncer de mama.

13. **Prefest®** não deve ser usado como contraceptivo.

14. **Prefest®** deve ser mantido longe do alcance das crianças.

15. **Prefest®** deve ser mantido longe dos animais de estimação.

Gravidez e lactação

Prefest® não deve ser usado na gravidez ou lactação.

Interações Medicamentosas

O estradiol, norgestimato e seus metabólitos inibem uma variedade de enzimas do citocromo P450 em microssomas hepáticos humanos. Entretanto, as consequências clínicas e toxicológicas de tal interação são, provavelmente, insignificantes, pois, no esquema posológico recomendado, as concentrações destes esteróides *in vivo*, mesmo nos níveis de pico sérico, são relativamente baixos em comparação com a constante inibitória (K_i).

Fármacos indutores da atividade enzimática microssomal hepática podem alterar o metabolismo do estrogênio e do progestogênio. Exemplos destes fármacos são a rifabutina, bosentana e certos inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (por exemplo, nevirapina e efavirenz). O metabolismo do fármaco pode ser afetado por preparações à base de Erva de São João (*Hypericum perforatum*) que induz certas isoenzimas do citocromo P450 no fígado (por exemplo, CYP 3A4), assim como a P-glicoproteína. A indução das isoenzimas do citocromo P450 pode reduzir as concentrações plasmáticas do componente estrogênico do **Prefest®** resultando, possivelmente, na redução dos efeitos terapêuticos e sangramento não programado. É possível que a indução destas mesmas isoenzimas possa também reduzir as concentrações do componente progestogênico do **Prefest®** na circulação, o que pode resultar na diminuição do efeito de pro-

teção contra hiperplasia endometrial estrogênio-induzida.

O ritonavir e o nelfinavir, embora conhecidos como potentes inibidores das isoenzimas do citocromo P450, por contraste apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteróides.

Um estudo clínico conduzido em 36 mulheres saudáveis na pós-menopausa usando **Prefest®** demonstrou que o norgestimato e seus metabólitos não afetam a farmacocinética do 17β-estradiol ou seus metabólitos.

Reações adversas

Em três estudos clínicos de um ano de duração, o sangramento uterino, incluindo sangramento vaginal e episódios de “spotting”, foram relatados como eventos adversos por 104 (18%) de 579 mulheres, sendo o efeito colateral mais freqüentemente relatado, associado ao uso de hormônios ovarianos esteroidais. Dor mamária foi relatada por 92 mulheres (16%).

Eventos adversos freqüentes (incidência > 1/100; <1/10) relatados nestes estudos clínicos foram: dismenorréia, vaginite, leucorréia, enxaqueca, hipertensão, fadiga, labilidade emocional, depressão, insônia, doença benigna mamária (incluindo fibroadenose mamária), pó-

lipo uterino cervical, aumento de peso.

Eventos adversos infreqüentes (incidência > 1/1000; < 1/100) relatados nestes estudos clínicos foram: câncer de mama (veja “Nota” a seguir), fibromioma uterino, pólipos endometriais, cistos ovarianos, edema de membro inferior, edema periférico, colelitíase, anemia.

NOTA: O risco de câncer de mama aumenta com o número de anos de uso da terapia de reposição hormonal. De acordo com os dados de estudos epidemiológicos - 51 estudos epidemiológicos desenvolvidos durante a década de 70 até o início da década de 90 e relatados em uma re-análise, e a partir dos estudos mais recentes - a melhor estimativa do risco para mulheres que não estão fazendo terapia de reposição hormonal é cerca de 45 mulheres em 1000 em apresentar câncer de mama diagnosticado entre 50 e 70 anos de idade. Estima-se que entre as usuárias correntes ou recentes da terapia de reposição hormonal, o número total de casos adicionais dentro da mesma faixa de idade será entre 1 e 3 (melhor estimativa: 2) casos adicionais para 1000 mulheres que utilizaram terapia de reposição hormonal por 5 anos, entre 3 e 9 (melhor estimativa: 6) casos adicionais para 1000 mulheres que utilizaram terapia de reposição hormonal por 10 anos e entre 5 e 20

(melhor estimativa: 12) casos adicionais para 1000 mulheres que utilizaram terapia de reposição hormonal por 15 anos (veja item “Advertências e Precauções”). O número de casos adicionais de câncer de mama é similar para mulheres (entre 45 e 65 anos de idade) que iniciaram a terapia de reposição hormonal independente da idade de início do uso da terapia de reposição hormonal.

Tromboembolismo venoso, por exemplo, trombose venosa profunda de membro inferior ou pélvica e embolia pulmonar, é mais freqüente entre as usuárias de terapia de reposição hormonal do que entre as não usuárias (veja “advertências e precauções”).

Outros eventos adversos tem sido relatados em associação com a terapia de reposição de estrogênios / progestogênios por via oral:

- neoplasia benigna e maligna estrogênio-dependente, câncer endometrial
- infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral
- galactorréia
- agravamento da epilepsia
- doença da vesícula biliar, adenoma hepático

- distúrbios de pele e tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura - vascula, urticária e angioedema.

- provável demência

Se qualquer destes eventos ocorrer **Prefest®** deve ser descontinuado imediatamente.

Posologia

Adultos

O tratamento com **Prefest®** consiste na tomada diária de um comprimido. Nos dias 1 a 3 do tratamento o comprimido contém 1,0 mg de estradiol. Nos dias 4 a 6 o comprimido contém 1,0 mg de estradiol mais 90 mcg de norgestimato. Este esquema posológico de 3 dias de estradiol isolado seguido por 3 dias de estradiol + norgestimato é repetido de forma contínua ao longo do período de tratamento.

O esquema posológico deve ser iniciado no Dia 1 com o primeiro comprimido do blister, seguindo a seqüência impressa na embalagem. O primeiro comprimido de uma nova embalagem deve ser tomado no primeiro dia imediatamente após o último comprimido da embalagem anterior.

Se a paciente esquecer de tomar **Prefest®** durante um ou mais dias, o tratamento deve ser reiniciado com o próximo comprimido da embalagem, sem pular nenhum comprimido. A paciente deve continuar a tomar 1 comprimido ao dia, em seqüência, até o término dos comprimidos da embalagem.

Uso em crianças

Prefest® não é indicado para crianças.

Superdose

A dose excessiva de **Prefest®** pode causar náuseas, vômito, sensibilidade mamária e sangramento de escape. Efeitos deletérios graves não foram relatados após a ingestão aguda de grandes doses de hormônios de reposição por crianças pequenas.

Pacientes idosos

Não existem dados suficientes para orientar o ajuste da dose para pacientes idosas.

MS.-1.1236.3349

Resp. Téc. Farm. Marcos R. Pereira CRF-SP nº 12.304

Fabricado por:

Ortho Pharmaceutical (Div. of OMJ Pharmaceuticals, Inc.)

Carretera 2, km 45,6

Manati – Porto Rico

Embalado por:

Cilag AG - Hochstrasse 201 - Schaffhausen, Suíça

Importado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

® Marca Registrada

Nº do lote, Data de fabricação e Validade: vide Cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Não há direitos de patente concedidos nos Estados Unidos.
No United States patent rights are granted.



© J-C 2008

750310



JANSSEN-CILAG
FARMACÊUTICA

21419A BR/pt



© J-C 2008

750310



Prefest[®]
estradiol e
estradiol + norgestimato

 Segunda ____/____/____

 Terça ____/____/____

 Quarta ____/____/____

 Quinta ____/____/____

 Sexta ____/____/____

 Sábado ____/____/____

 Domingo ____/____/____

