

TEXTO DE BULA DE PREMARIN® DRÁGEAS

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Premarin®
estrogênios conjugados naturais

Drágeas

USO 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 da osteoporose na pós-menopausa em mulheres com risco de fraturas.
4. Controle da osteoporose na pós-menopausa em mulheres com risco de fraturas. O tratamento deve ser iniciado assim que possível após o início da menopausa.
5. 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 uterino anormal; história atual ou anterior de tromboembolismo (entupimento de veias ou artérias); se apresentar doença do fígado ativa ou crônica ou alteração de sua função; problemas já sabidos de coagulação do sangue ou história de alergia a qualquer dos componentes do medicamento.

Existe um risco adicional e/ou aumentado que pode ser associado ao uso da terapia com estrogênio e progestogênio em relação ao uso de estrogênio isolado. Incluem-se o aumento do risco de infarto do miocárdio, embolia pulmonar, câncer de mama invasivo e câncer de ovário.

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, 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, lactação e uso em crianças.

Avaliações periódicas ginecológicas e gerais completas devem ser realizadas. Converse

com o seu médico.

O uso concomitante com erva de São João (*Hypericum perforatum*), 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, a claritromicina, o cetoconazol, o itraconazol, o ritonavir e o suco de toranja podem aumentar as concentrações do estrogênio e resultar em efeitos colaterais, quando usados concomitantemente ao estrogênio.

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 progestogênio: A adição de um progestogênio 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.

Recomenda-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.

- Osteoporese: 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-progestogênio 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 progestogênio 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, corrimento; 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, obstrução de artérias pulmonares; inchaço; manchas no rosto; crescimento exagerado de pêlos no corpo; prurido; manchas vermelhas pelo corpo; doença da vesícula biliar; vaginite, incluindo candidíase vaginal; sensibilidade anormal; intolerância a lentes de contato. **Raras**: Dor menstrual/pélvica; saída espontânea de leite pela mama, sem estar grávida ou ter tido bebê; aumento do tamanho de mioma uterino; vômitos; pancreatite, colite isquêmica; derrame; exacerbação da epilepsia; irritabilidade. Inflamação e entupimento de veia superficial; câncer de mama; câncer de ovário; alteração fibrocística da mama, crescimento potencial de meningioma benigno; urticária; edema dos vasos sangüíneos; 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 porfíria; redução do nível de cálcio (em pacientes com doença que pode predispor à redução grave do nível de cálcio); trombose vascular retiniana; aumento da pressão arterial. **Freqüência desconhecida**: desenvolvimento excessivo das glândulas mamárias masculinas.

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

A superdosagem pode causar náuseas, vômitos, aumento da sensibilidade das mamas, tontura, dor abdominal, sonolência, fadiga 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-diidroestrone, 17-beta-diidroequilina e 17-beta-diidroequilenina.

Os estrogênios normalmente atuam por meio da ligação aos receptores nucleares nos tecidos estrogênio-responsivos. Identificaram-se até hoje, dois receptores de estrogênio. A proporção varia de tecido para tecido. Os estrogênios circulantes modulam a secreção pituitária de gonadotrofinas, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), por meio de um mecanismo de retroalimentação negativa. Os estrogênios atuam na redução dos níveis elevados de gonadotrofinas observados em mulheres na pós-menopausa.

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-alvos (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.

Farmacocinética

Absorção

Os estrogênios conjugados são solúveis em água e bem absorvidos do trato gastrointestinal após a liberação da droga da formulação. As drágeas de estrogênios conjugados naturais liberam estrogênios conjugados lentamente por várias horas. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em aproximadamente 6-10 horas após a administração da drágea. Os estrogênios são geralmente eliminados de forma quase paralela com meias-vidas variando de 10-20 horas, quando corrigidos para concentrações endogênicas conforme a necessidade.

Distribuição

A distribuição de estrogênios exógenos é similar àquela dos estrogênios endógenos. Os estrogênios são amplamente distribuídos no organismo e geralmente encontram-se em concentração mais elevada nos órgãos-alvo do hormônio sexual. Os estrogênios circulam no sangue em grande parte ligados à globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) e à albumina.

Metabolismo

Os estrogênios exógenos são metabolizados da mesma maneira que os estrogênios endógenos. Os estrogênios circulantes existem em um equilíbrio dinâmico de interconversão metabólica. Estas transformações ocorrem principalmente no fígado. O estradiol é convertido de forma reversível à estrona, e ambos podem ser convertidos ao estriol, que é o principal metabólito na urina. Os estrogênios submetem-se também à recirculação entero-hepática através da conjugação de sulfato e glucuronídeo no fígado, conjugados de secreção biliar no intestino, e hidrólise no intestino seguida pela reabsorção. Em mulheres na pós-menopausa, uma proporção significativa dos estrogênios circulantes fica na forma conjugada com sulfato, principalmente sulfato de estrona, que serve como um reservatório circulante para a formação de estrogênios mais ativos.

Excreção

O estradiol, a estrona e o estriol são excretados na urina, como conjugados de glicuronídeo e sulfato.

Populações especiais

Não se conduziram estudos farmacocinéticos em populações especiais, incluindo pacientes com disfunção renal e hepática.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efeitos sobre os sintomas vasomotores¹

No primeiro ano do estudo *Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen* (HOPE), um total de 2.805 mulheres na pós-menopausa (idade média de $53,3 \pm 4,9$ anos) foram randomizadas em um dos oito grupos do tratamento, recebendo placebo ou estrogênios conjugados naturais, com ou sem acetato de medroxiprogesterona. Avaliou-se a eficácia sobre os sintomas vasomotores durante as primeiras 12 semanas de tratamento em um subconjunto de mulheres sintomáticas ($n = 241$) que apresentaram pelo menos sete episódios de fogachos moderados a graves diariamente, ou pelo menos 50 episódios de fogachos moderados a graves durante a semana anterior à randomização. Demonstrou-se que o alívio da frequência e da gravidade dos sintomas vasomotores moderados a graves foi estatisticamente superior com estrogênios conjugados naturais (0,3 mg, 0,45 mg e 0,625 mg) em relação ao placebo nas semanas 4 e 12.

Efeitos na atrofia vulvar e vaginal¹

Os resultados das taxas de maturação vaginal nos ciclos 6 e 13 mostraram que as diferenças com placebo foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$) para todos os grupos de tratamento.

Efeitos na densidade de mineral óssea²

Estudo Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen (HOPE)

HOPE foi um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo/substância ativa, multicêntrico de mulheres saudáveis na pós-menopausa, com útero intacto. As mulheres (idade média $53,3 \pm 4,9$ anos) estavam, em média, $2,3 \pm 0,9$ anos em menopausa e tomavam comprimidos de 600 mg de cálcio (Caltrate[®]) diariamente e não recebiam suplementos de vitamina D. Elas foram tratadas com 0,625 mg, 0,45 mg, 0,3 mg de estrogênios conjugados naturais ou placebo. A prevenção da perda óssea foi avaliada pela medida da densidade mineral óssea (BMD), primeiramente na coluna lombar anteroposterior (L₂ a L₄). Secundariamente, foram analisadas também as medidas de BMD

do corpo inteiro, do colo e do trocânter femoral. Osteocalcina sérica, cálcio urinário, e N-telopeptídeo foram usados como marcadores do *turnover* ósseo (BTM) nos ciclos 6, 13, 19, e 26.

Pacientes com intenção de tratar

Todos os grupos de tratamento com medicamento mostraram diferenças significativas em relação ao placebo em cada um dos quatro parâmetros final de BMD nos ciclos 6, 13, 19, e 26.

Os marcadores do *turnover* ósseo osteocalcina sérica e N-telopeptídeo urinário diminuíram significativamente ($p < 0,001$) em todos os grupos de tratamento com medicamento nos ciclos 6, 13, 19, e 26 em relação ao grupo placebo. As diminuições médias maiores a partir da linha de base foram observadas nos grupos que receberam medicamento do que no grupo placebo. As diferenças significativas em relação ao placebo foram menos freqüentemente no cálcio urinário.

Efeitos no hipogonadismo feminino^{3, 4}

Em estudos clínicos de atraso na puberdade devido ao hipogonadismo feminino, o desenvolvimento da mama foi induzido com as doses mais baixas de 0,15 mg. A dosagem pode ser gradualmente aumentada conforme a necessidade após 6 a 12 meses para atingir o avanço adequado da idade óssea e o fechamento epifisário eventual. Os dados disponíveis sugerem que a dose crônica de 0,625 mg é suficiente na indução de menstruações cíclicas artificiais com tratamento seqüencial do progestogênio e na manutenção da densidade mineral óssea após a maturidade esquelética ser alcançada.

1 Interim Report: A Prospective, Double-Blind, Randomized Study of the Safety and Efficacy of Lower Doses of Premarin and Medroxyprogesterone Acetate in Postmenopausal Women. Wyeth GMR-38605, May 2000.

2 Final Report: A Prospective, Double-Blind, Randomized Study of the Safety and Efficacy of Lower Doses of Premarin and Medroxyprogesterone Acetate in Postmenopausal Women. Wyeth CSR-41303, Jun 2001.

3 Lin T, et al. Adult height in girls with Turner syndrome treated with low-dose estrogens and androgens. *Ann Pharmacother*. 1994;28:570-571.

4 Lanes R, et al. Decreased bone mass despite long-term estrogen replacement therapy in young women with Turner's syndrome and previously normal bone density. *Fertil Steril*. 1999(5) 896-899.

Estudos Women's Health Initiative Study (WHI)

Os Estudos *Women's Health Initiative* (WHI) incluíram 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.

Nenhum efeito sobre eventos relacionados a doença cardíaca coronariana (DCC) (definidos como IM não-fatal, IM silencioso ou óbito devido a DCC) foi relatado em mulheres que receberam o estrogênio isoladamente quando comparado ao placebo. Os resultados do subestudo de estrogênio isoladamente 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% 0,78-1,16]; 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 1,33; ICn de 95% 1,05-1,68) 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 0,65; ICn de 95% 0,45-0,94) [(RR 0,64; ICn de 95% 0,44-0,93) e (RR 0,71; ICn de 95% 0,64-0,80), 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.

TABELA 1: RISCO RELATIVO E ABSOLUTO OBSERVADOS NO SUBESTUDO COM ESTROGÊNIOS ISOLADOS DO WHI			
Evento	Risco Relativo ECN* vs. Placebo (ICn ^a de 95%)	Placebo N = 5.429	ECN N = 5.310
		Risco Absoluto por 10.000 mulheres-ano	
Eventos de DCC ^b	0,95 (0,78-1,16)	57	54
Infarto do miocárdio não-fatal ^b	0,91 (0,73-1,14)	43	40
Óbito por DCC ^b	1,01 (0,71-1,43)	16	16
Acidente vascular cerebral ^b	1,33 (1,05-1,68)	33	45
Isquêmico ^b	1,55 (1,19-2,01)	25	38
Trombose venosa profunda ^{b, c}	1,47 (1,06-2,06)	15	23
Embolia pulmonar ^b	1,37 (0,90-2,07)	10	14
Câncer de mama invasivo ^b	0,80 (0,62-1,04)	34	28
Câncer colorretal ^d	1,08 (0,75-1,55)	16	17
Fratura de quadril ^b	0,65 (0,45-0,94)	19	12
Fraturas vertebrais ^{b, c}	0,64 (0,44-0,93)	18	11
Fraturas de antebraço/pulso ^{b, c}	0,58 (0,47-0,72)	59	35
Fraturas totais ^{b, c}	0,71 (0,64-0,80)	197	144
Óbito por outras causas ^{d, e}	1,08 (0,88-1,32)	50	53
Mortalidade global ^{b, c}	1,04 (0,88-1,22)	75	79
Índice Global ^f	1,02 (0,92-1,13)	201	206

^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 Não incluídos no índice global.

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

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

^f Uma subclasse de eventos foi combinada em um "Índice Global" definido como a primeira ocorrência de eventos de DCC, câncer de mama invasivo, acidente vascular cerebral, embolismo pulmonar, câncer

colorretal, fratura de quadril ou morte devido a outras causas.

*ECN: Estrogênios conjugados naturais

A Tabela 2 descreve os resultados preliminares do subestudo estrogênio isolado estratificado pela idade na linha de base.

TABELA 2 . RESULTADOS DO SUBESTUDO DE ESTROGÊNIO ISOLADAMENTE DO WHI ESTRATIFICADO PELA IDADE NA LINHA DE BASE						
IDADE						
Parâmetro final	50-59 anos		60-69 anos		70-79 anos	
	ECN (n=1.637)	Placebo (N=1.673)	ECN (n=2.387)	Placebo (N=2.465)	ECN (n=1.286)	Placebo (N=1.291)
DCC^{a,b}						
Número de casos	21	34	96	106	84	77
Risco absoluto (N) ^c	17	27	58	62	98	88
Proporção de risco (IC95%)	0,63 (0,36-1,09)		0,94 (0,71-1,24)		1,13 (0,82-1,54)	
AVC^b						
Número de casos	18	21	84	54	66	52
Risco absoluto (N) ^c	15	17	51	31	76	59
Proporção de risco (IC95%)	0,89 (0,47-1,69)		1,62 (1,15-2,27)		1,21 (0,84-1,75)	
TVP^b						
Número de casos	16	10	39	29	30	20
Risco absoluto (N) ^c	13	8	23	17	34	22
Proporção de risco ^d (IC95%)	1,64 (0,74-3,60)		3,02 (1,51-6,06)		4,54 (2,22-9,31)	
TEV^b						
Número de casos	20	15	54	43	37	28
Risco absoluto (N) ^c	16	12	32	25	42	31
Proporção de risco ^d (IC95%)	1,37 (0,70-2,68)		2,82 (1,59-5,01)		3,77 (2,07-6,89)	
Embolia Pulmonar^b						
Número de casos	12	8	28	17	12	14
Risco absoluto (N) ^c	10	6	17	10	14	16
Proporção de risco ^d (IC95%)	1,54 (0,63-3,77)		2,80 (1,28-6,16)		2,36 (0,96-5,80)	
Câncer de mama invasivo						
Número de casos	25	35	42	60	27	29
Risco absoluto (N) ^c	21	29	26	36	32	34
Proporção de risco (IC95%)	0,72 (0,43-1,21)		0,72 (0,49-1,07)		0,94 (0,56-1,60)	
Câncer colorretal						
Número de casos	8	14	26	31	27	13
Risco absoluto (N) ^c	7	12	16	19	32	15
Proporção de risco (IC95%)	0,59 (0,25-1,41)		0,88 (0,52-1,48)		2,09 (1,08-4,04)	
Fratura de quadril^b						
Número de casos	5	1	9	20	32	52
Risco absoluto (N) ^c	4	1	5	12	37	58
Proporção de risco (IC95%)	5,02 (0,59-43,02)		0,47 (0,22-1,04)		0,64 (0,41-0,99)	
Fraturas totais^b						
Número de casos	153	173	220	348	167	240
Risco absoluto (N) ^c	126	139	132	201	191	269
Proporção de risco (IC95%)	0,90 (0,72-1,12)		0,63 (0,53-0,75)		0,70 (0,57-0,85)	
Mortalidade total^b						
Número de casos	34	48	129	131	134	113
Risco absoluto (N) ^c	28	38	77	75	153	127
Proporção de risco (IC95%)	0,71 (0,46-1,11)		0,71 (0,46-1,11)		1,20 (0,93-1,55)	

^a DCC definido como infarto do miocárdio ou óbito coronariano

^b baseado em dados adjudicados sobre uma terapia de duração média de 7,1 anos

^c risco absoluto de 10.000 pessoas-ano

^d proporção de risco de TEV comparado com mulheres de 50-59 tratadas com placebo

O tempo de início da terapia com estrogênio desde o começo da menopausa pode afetar o perfil global de risco-benefício. O subestudo WHI de estrogênio isolado estratificado pela idade mostrou uma tendência não-significativa de risco reduzido de DCC e mortalidade total comparado com o placebo nas mulheres que iniciaram a terapia hormonal mais próximo da menopausa do que aquelas que iniciaram a terapia mais distante da menopausa.

Estudo *Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)*

No *Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)*, um estudo complementar do WHI, uma população de 2.947 mulheres histerectomizadas, predominantemente saudáveis, pós-menopausadas de 65 a 79 anos de idade foi randomizada para receber estrogênios conjugados (0,625 mg diariamente) ou placebo. O risco relativo foi de 1,49 (IC de 95% 0,83-2,66) para provável demência em comparação ao placebo. O risco absoluto para demência provável para estrogênio isolado vs. placebo foi de 37 vs.25 casos por 10.000 mulheres-ano. Provável demência foi definida neste estudo incluindo doença de Alzheimer (DA), demência vascular (VaD) e tipos mistos (tendo características de ambas, DA e VaD). A classificação mais comum para provável demência para ambos os grupos, medicamento e placebo, foi DA. Não se sabe se o resultado se aplica a mulheres mais jovens na pós-menopausa, já que o subestudo foi conduzido em mulheres de 65 a 79 anos (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 na pós-menopausa em mulheres com risco de fraturas.
4. Controle da osteoporose na pós-menopausa em mulheres com risco de fraturas. A terapia deve ser iniciada assim que possível após o início da menopausa.
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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

1. Antecedente pessoal, diagnóstico ou suspeita de câncer de mama (exceto em pacientes apropriadamente selecionadas que estão em tratamento de doença metastática).
2. Neoplasia estrogênio-dependente diagnosticada ou suspeita (câncer endometrial, hiperplasia endometrial).
3. Gravidez confirmada ou suspeita (ver **Precauções, Gravidez**).
4. Sangramento uterino anormal de causa indeterminada.
5. História atual ou anterior de doença tromboembólica arterial (acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio) ou tromboembolismo venoso (por exemplo: trombose venosa profunda, embolia pulmonar).
6. Disfunção ou doença hepática ativa ou crônica.
7. Desordens trombofílicas conhecidas (por exemplo, deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina).

8. Hipersensibilidade confirmada ou suspeita a qualquer componente do produto.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Uso oral. Conserve o medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 a 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 progestogênio: A adição de um progestogênio 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 progestogênio 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.

Recomendam-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-progestogênio 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 progestogênio oral. Se ocorrer sangramento antes do final do período de 20 dias, o tratamento deverá ser interrompido e reiniciado no 5º dia de sangramento.

ADVERTÊNCIAS

Existe um risco adicional e/ou aumentado que pode ser associado ao uso da terapia com estrogênio e progestogênio em relação ao uso de estrogênio isolado. Incluem-se o aumento do risco de infarto do miocárdio, embolia pulmonar, câncer de mama invasivo e câncer de ovário.

Risco Cardiovascular

Tem-se relatado que a TRE aumenta o risco de acidente vascular cerebral e trombose venosa profunda (TVP).

Pacientes com fatores de risco para doenças trombóticas devem ser cuidadosamente observados.

Pacientes com risco de ter enxaqueca com aura podem apresentar maior risco de acidente vascular cerebral isquêmico (derrame cerebral) e devem ser cuidadosamente observados.

- ***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. A terapia com estrogênio deve ser descontinuada imediatamente no caso de ocorrência ou suspeita de acidente vascular cerebral (ver **Resultados de Eficácia**).

- ***Tromboembolismo Venoso***

No subestudo com estrogênio isolado do WHI, relatou-se aumento do risco de trombose venosa profunda (TVP) estatisticamente significativa (23 vs. 15 por 10.000 mulheres-ano). Relatou-se aumento do risco de embolia pulmonar (EP), embora não tenha atingido significância estatística. O aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV), TVP e EP, foi demonstrado durante os primeiros dois anos (30 vs. 22 por 10.000 mulheres-ano). A terapia com estrogênio deve ser descontinuada imediatamente no caso de ocorrência ou suspeita de TEV (ver **Resultados de Eficácia**).

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.

Neoplasias Malignas

- ***Câncer Endometrial***

O uso de estrogênios isolados em mulheres não-histerectomizadas tem sido associado a aumento do risco de câncer endometrial (ver **Precauções, Exacerbação de Outras Condições e Resultados de Eficácia**).

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. 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. Demonstrou-se que o acréscimo de progestogênio à terapia com estrogênio na pós-menopausa reduz o risco de hiperplasia endometrial, que pode ser um precursor de câncer endometrial.

É importante que todas as mulheres que recebem estrogênio ou estrogênio/progestogênio associados sejam acompanhadas clinicamente. Medidas diagnósticas adequadas devem ser adotadas para excluir a presença de doença maligna em todos os casos de sangramento uterino anormal persistente ou recorrente não-diagnosticado.

- ***Câncer de Mama***

Estudos envolvendo o uso de estrogênio em mulheres na pós-menopausa relataram

resultados inconsistentes quanto ao risco de câncer de mama. O estudo clínico randomizado mais importante que fornece informação sobre este assunto é do *Women's Health Initiative* (WHI) (ver **Resultados de Eficácia**). Neste estudo do WHI com estrogênio isolado, após um seguimento médio de 7,1 anos, não se associou o uso de estrogênios conjugados naturais (0,625 mg/dia) ao aumento do risco de câncer de mama invasivo. Análises de resultados de saúde após a intervenção de estrogênios conjugados através de uma média de 10,7 anos de acompanhamento, demonstraram que o risco de câncer de mama invasivo em mulheres hysterectomizadas, randomizado para estrogênios conjugados versus placebo, foi semelhante durante a intervenção e fases pós-intervenção. Uma incidência de câncer de mama cumulativo menor estatisticamente significativa, de 0,27% (HR 0,77, 95% CI, 0,62-0,95) foi observada no grupo de estrogênios conjugados (n = 151) em comparação com 0,35% no grupo placebo (N = 199).

Alguns estudos de observação relataram um risco aumentado de câncer de mama após vários anos de uso de terapia com estrógeno isolado. O risco aumentou com a duração do uso e parece retornar à linha basal em aproximadamente 5 anos após a suspensão do tratamento.

Relatou-se que o uso de estrogênio aumenta o número de mamografias anormais que requerem avaliação adicional.

- **Câncer de Ovário**

Em alguns estudos epidemiológicos, o uso de estrogênios isolados tem sido associado a um risco aumentado de câncer de ovário após múltiplos anos de uso. Outros estudos epidemiológicos não verificaram essas associações.

Demência

Em um subestudo do *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), um estudo complementar do WHI, realizado com mulheres de 65 a 79 anos, relatou-se um risco aumentado para o desenvolvimento de provável demência em comparação ao placebo (ver **Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco, Pacientes Idosas e Resultados de Eficácia**).

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.

Anormalidades Visuais

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

Imune

- **Angioedema**

Estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar sintomas de angioedema, particularmente em mulheres com angioedema hereditário.

PRECAUÇÕES

Retenção de Líquido

Como estrogênios 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.

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. Os estrogênios podem ser deficientemente metabolizados em pacientes com insuficiência hepática.

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.

Exacerbação de Outras Condições

A terapia de reposição estrogênica pode causar exacerbação da asma, epilepsia, enxaqueca com ou sem aura, 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. A adição de um progestogênio 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 doenças que podem predispor a hipocalcemia grave.

Hipotireoidismo

Administração de estrogênio leva ao aumento da globulina de ligação da tireóide (TBG). 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 ser orientada pela resposta clínica, e não por níveis hormonais (por exemplo, estradiol, FSH).

Gravidez

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

Lactação

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

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

Categoria de risco na gravidez: X

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes Idosas

Não houve um número suficiente de pacientes idosas envolvidas em estudos clínicos que utilizam Premarin para determinar se aquelas com mais de 65 anos de idade diferem de mulheres mais jovens na sua resposta ao Premarin.

Relatou-se um risco aumentado de acidente vascular cerebral em relação ao placebo em um subestudo do WHI com estrogênio isolado em mulheres na pós-menopausa de 65 anos ou mais (ver **Advertências, Risco Cardiovascular e Resultados de Eficácia**).

Em um subestudo WHIMS, um estudo complementar do WHI, realizado com mulheres de 65 a 79 anos, relatou-se um risco aumentado para o desenvolvimento de provável demência em comparação ao placebo. Desconhece-se se esse achado se aplica a mulheres jovens na pós-menopausa. (ver **Advertências, Demência e Resultados de Eficácia**).

Uso Pediátrico

Estudos clínicos não foram conduzidos em população pediátrica.

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 foram estabelecidas. O tratamento de meninas pré-púberes com estrogênio também induz ao desenvolvimento prematuro das mamas e à cornificação vaginal, além de poder induzir sangramento uterino.

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.

7. 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 os estrogênios são metabolizados parcialmente pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Portanto, indutores ou inibidores da CYP3A4, podem afetar o metabolismo dos estrogênios. Os indutores de CYP3A4, como erva de São João (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina e dexametasona, podem diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios. Essa redução pode causar diminuição do efeito e/ou das alterações do perfil de sangramento uterino. Inibidores da CYP3A4, como a cimetidina, a eritromicina, a claritromicina, o cetoconazol, o itraconazol, o ritonavir e suco de toranja podem aumentar as concentrações plasmáticas de estrogênios e podem resultar em efeitos colaterais.

Possíveis Alterações Fisiológicas no Resultado de Exames Laboratoriais

Aceleração do tempo de protrombina, do tempo de tromboplastina parcial e do tempo de agregação plaquetária; aumento da contagem de plaquetas; aumento do fator II, fator antígeno VII, fator antígeno VIII, fator atividade coagulante VIII, complexos IX, X, XII, VII-X, complexo II-VII-X e beta-tromboglobulina; diminuição dos níveis de antifator Xa e antitrombina III, diminuição da atividade antitrombina III; aumento dos níveis de fibrinogênio e atividade do fibrinogênio; aumento do antígeno e atividade de plasminogênio.

Os estrogênios aumentam os níveis de globulina ligadora de tiroxina (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 estar 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 podem ser diminuídas. Pode haver aumento de outras proteínas plasmáticas (substrato angiotensinogênio/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

Aumento das concentrações plasmáticas das subfrações de colesterol HDL e HDL₂, redução das concentrações de colesterol LDL, níveis aumentados de triglicerídeos.

Intolerância à glicose.

Pode haver diminuição da resposta à metirapona.

8. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Muito comuns:	≥ 10%
Comuns:	≥1% e < 10%
Incomuns:	≥0,1% e < 1%
Raras:	≥0,01% e < 0,1%
Muito raras:	<0,01 %

Comuns: Sangramento uterino anormal; dor mamária, aumento da sensibilidade, aumento do volume mamário e descarga papilar, leucorréia. 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, embolia pulmonar. Edema. Cloasma/melasma; hirsutismo; prurido; erupção cutânea. Doença da vesícula biliar. Vaginite, incluindo candidíase vaginal. Hipersensibilidade. Intolerância a lentes de contato. **Raras:** Dismenorréia/dor pélvica; galactorréia; aumento do tamanho de leiomioma uterino. Vômitos; pancreatite, colite isquêmica. Acidente vascular cerebral (AVC); exacerbação da epilepsia. Irritabilidade. Tromboflebite superficial. Câncer de mama; câncer de ovário; alteração fibrocística da mama, crescimento potencial de meningioma benigno. Urticária; angioedema; reações anafiláticas/anafilatóides. 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 (em pacientes com doença que pode predispor a hipocalcemia grave). Trombose retiniana. Aumento da pressão arterial. **Frequência desconhecida:** Ginecomastia em homens.

9. 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.

10. ARMAZENAGEM

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

IV. DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.2110.0015

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

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1860

São Paulo – SP – Brasil

CNPJ nº. 61.072.393/0001-33

Fabricado por:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

[PRMDRA_02](#)



08000-160625

sacwy@wyeth.com



Wyeth®