

TEXTO DE BULA DE PREMARIN® CREME VAGINAL – RESOLUÇÃO 47/09

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Premarin®
estrogênios conjugados naturais

Creme Vaginal

APRESENTAÇÃO

Cartucho com bisnaga contendo 26 g de creme e aplicador.

SOMENTE PARA USO INTRAVAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: estrogênios conjugados naturais. Cada grama de **Premarin®** creme vaginal contém 0,625mg de estrogênios conjugados naturais.

Excipientes: vaselina, monoestearato de glicerila, monoestearato de propilenoglicol, ésteres cetílico, glicerol, cera branca de abelha, álcool cetílico, estearato de metila, laurilsulfato de sódio, álcool benzílico e água purificada.

II. INFORMAÇÕES À PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Premarin[®] creme vaginal é indicado para o tratamento da atrofia vulvar e vaginal.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Premarin[®] creme vaginal 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.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Premarin[®] creme vaginal 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 confirmada ou suspeita de alergia a qualquer dos componentes do medicamento.

Pode ocorrer absorção sistêmica com o uso de **Premarin**[®] creme vaginal. Por favor converse com o seu médico a respeito.

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 (obstrução de uma artéria no pulmão), 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.

Premarin[®] creme vaginal mostrou diminuir a resistência de preservativos de látex, o que pode contribuir para a falha de preservativos masculino ou feminino e diafragma feitos de látex ou borracha.

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.

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

ADVERTÊNCIAS

Pode ocorrer absorção sistêmica com o uso de **Premarin®** creme vaginal. Advertências e precauções associadas ao tratamento com **Premarin®** oral devem ser levadas em consideração.

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 (obstrução de veia no pulmão), câncer de mama invasivo e câncer de ovário.

Risco Cardiovascular

Tem-se relatado que a TRE (terapia de reposição hormonal) aumenta o risco de acidente vascular cerebral (derrame) e trombose venosa profunda (TVP – Entupimento das veias).

Pacientes que correm o risco de desenvolver enxaqueca com aura podem estar em risco de acidente vascular cerebral isquêmico e devem ser mantidos sob observação cuidadosa

- **Acidente Vascular Cerebral (Derrame)**

Estudos relataram aumento significativo do risco de acidente vascular cerebral (derrame) em mulheres tratadas com estrogênio isolado (princípio ativo do Premarin® creme vaginal) em comparação às que receberam placebo (comprimido sem princípio ativo). O aumento do risco foi observado no primeiro ano e se manteve. A terapia com estrogênio (Premarin®) deve ser descontinuada imediatamente no caso de ocorrência ou suspeita de acidente vascular cerebral (derrame).

- **Tromboembolismo Venoso (Entupimento de veias)**

Estudos com estrogênio isolado (princípio ativo do Premarin®) relataram aumento do risco de trombose venosa profunda (TVP – entupimento das veias). Relatou-se aumento do risco de embolia pulmonar (EP – Entupimento das veias no pulmão). O aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV), TVP e EP, foi demonstrado durante os primeiros dois anos. A terapia com Premarin® creme vaginal deve ser descontinuada imediatamente no caso de ocorrência ou suspeita de TEV.

, Premarin® creme vaginal deve ser descontinuado, 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 (princípio ativo do Premarin®) em mulheres não-histerectomizadas (que tem útero) tem sido associado a aumento do risco de câncer endometrial.

O risco relatado de câncer endometrial entre as usuárias de estrogênio isolado é cerca de 2 a 12 vezes maior do que nas não-usuárias e, aparentemente, depende da duração do tratamento e da dose de estrogênio. 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 (Terapia de Reposição Hormonal). 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**

Alguns estudos de observação relataram um risco aumentado de câncer de mama após vários anos de uso de terapia com estrógeno isolado (princípio ativo do Premarin® creme vaginal). 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 Premarin® aumenta o número de mamografias anormais que requerem avaliação adicional.

- **Câncer de Ovário**

Em alguns estudos epidemiológicos, o uso de estrogênios isolados (princípio ativo do Premarin®) tem sido associado a um risco aumentado de câncer de ovário após múltiplos anos de uso.

Demência

Um estudo realizado com mulheres de 65 a 79 anos, relatou um risco aumentado para o desenvolvimento de provável demência em comparação ao placebo (comprimido sem princípio ativo).

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 Premarin®.

Anormalidades Visuais

Trombose retiniana (obstrução de veia do olho) foi relatada em pacientes recebendo Premarin®. Se houver perda repentina da visão, parcial ou total, ou início repentino de proptose (olho deslocado para frente), diplopia (visão dupla) ou enxaqueca, interromper o medicamento até que se realize uma avaliação. Se o exame revelar papiledema (inchaço da papila – região no fundo do olho) ou lesões vasculares retinianas (lesões de vasos da retina), a medicação deve ser descontinuada.

Imune

- **Angioedema**

Estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar sintomas de angioedema (inchaço que pode ocorrer em todo o corpo, incluindo as vias aéreas), particularmente em mulheres com angioedema hereditário.

PRECAUÇÕES

Retenção de Líquido

Como Premarin® pode causar certo grau de retenção líquida, pacientes com condições que possam ser influenciadas por esse fator, como disfunção cardíaca ou renal (dos rins), devem ser observadas cuidadosamente quando receberem Premarin®.

Hipertrigliceridemia (aumento da quantidade de triglicerídeos – tipo de gordura – no sangue)

Deve-se ter cuidado com pacientes com hipertrigliceridemia preexistente, uma vez que casos raros de aumentos excessivos de triglicerídeos plasmáticos (sanguíneos) evoluindo para pancreatite (inflamação do pâncreas) foram relatados com uso de Premarin® nessa população.

Antecedentes de Icterícia Colestática (coloração amarelada da pele e mucosas por acúmulo de pigmentos biliares, devido à obstrução)

Deve-se ter cuidado com pacientes com antecedentes de icterícia colestática associada a uso anterior de Premarin® creme vaginal ou a gravidez e, no caso de recorrência, o medicamento deve ser descontinuado.

Elevação da Pressão Arterial

Em um pequeno número de casos relatados, aumentos consideráveis da pressão arterial durante a TRE foram atribuídos a reações idiossincráticas (sem causa precisa) ao Premarin®.

Exacerbação de Outras Condições

A terapia de reposição estrogênica (Premarin® creme vaginal) pode causar exacerbação da asma, epilepsia, enxaqueca com ou sem aura, diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular, porfíria (alteração da hemoglobina), lúpus eritematoso sistêmico, hemangiomas hepáticos (tipo de tumor vascular do fígado) e deve ser utilizada com cuidado em mulheres com essas condições.

A endometriose pode ser exacerbada com a utilização da TRE. A adição de um progestogênio (tipo de hormônio sexual feminino) deve ser considerada em mulheres que se submeteram a histerectomia (retirada cirúrgica do útero) mas que apresentam endometriose residual, uma vez que foi relatada transformação maligna após uso de Premarin®.

Hipocalcemia (diminuição anormal do Cálcio no sangue)

Premarin® deve ser utilizado com cuidado em indivíduos com doenças que podem predispor a hipocalcemia grave.

Hipotireoidismo (diminuição da função da tireóide)

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.

Monitorização Laboratorial

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

GRAVIDEZ

Premarin® não deve ser utilizado durante a gravidez.

LACTAÇÃO

A administração de Premarin® 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.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes Idosas

Relatou-se um risco aumentado de acidente vascular cerebral em relação ao placebo com uso de estrogênio isolado (princípio ativo do Premarin®) em mulheres na pós-menopausa de 65 anos ou mais.

Um estudo, realizado com mulheres de 65 a 79 anos, relatou um risco aumentado para o desenvolvimento de provável demência em comparação ao placebo.

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-pubescentes 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.

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 fator anti 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 tireoideano 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 triglicérides.

Aumento dos níveis sanguíneos de glicose (açúcar no sangue), levando à Intolerância à glicose.

Pode haver diminuição da resposta à metirapona.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

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

Premarin[®] creme vaginal deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). A bisnaga deve ser mantida fechada logo após o uso.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Premarin® creme vaginal é um creme branco, homogêneo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? USO VAGINAL

A administração deve ser cíclica (três semanas com medicação e uma semana sem) e somente para uso a curto prazo.

A dose usual recomendada ou a critério médico é de 0,5 a 2 g diariamente por via intravaginal dependendo da intensidade da afecção.

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

Instruções para uso do aplicador:

1. Retire a tampa da bisnaga e rosqueie o aplicador.
2. Aperte suavemente a base da bisnaga com os dedos, de maneira a forçar a entrada do creme no aplicador, até a marca da dose prescrita.
3. Retire o aplicador e feche a bisnaga.
4. Introduza cuidadosamente o aplicador na vagina, o mais profundamente possível, e empurre o êmbolo até esvaziar o aplicador.

Em virtude da característica da técnica de aplicação, espera-se que haja alguma perda de produto que fica no interior do aplicador.

Para limpar:

1. Puxe o êmbolo, forçando suavemente, até retirá-lo do aplicador.
2. Lave as peças com sabão neutro e água morna (não usar água quente, nem fervê-lo).
3. Monte-o novamente depois de enxugar as peças.

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.

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

Caso você esqueça de aplicar Premarin® creme vaginal no horário estabelecido pelo seu médico, aplique-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de aplicar a próxima dose, pule a dose esquecida e aplique a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não aplique o medicamento em dobro para compensar doses esquecidas.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Reações adversas: infarto do miocárdio, sangramento vaginal, cólica menstrual, dor pélvica, dor, aumento da sensibilidade e aumento do volume das mamas e secreção mamária, reações no local da administração, incluindo queimação, irritação e coceira genital, secreção vaginal, corrimento, desenvolvimento excessivo

das glândulas mamárias masculinas, aumento do tamanho de mioma uterino, hiperplasia endometrial, náuseas, vômitos, distensão, dor abdominal, inflamação do pâncreas, colite isquêmica (inflamação do intestino grosso por falta de sangue), tontura, dor de cabeça, nervosismo, acidente vascular cerebral (derrames), exacerbação de coréia (doença neurológica que cursa com movimentos involuntários), dor nas articulações (juntas), câibras nas pernas, alterações no desejo sexual, alterações de humor, irritabilidade, depressão, demência, embolia pulmonar obstrução de artéria no pulmão), entupimento das veias, inchaço no local da administração, queda de cabelo, manchas no rosto, crescimento excessivo de pêlos no corpo, coceira, lesões de pele, alterações da função do fígado, vaginite (inflamação da vagina), incluindo candidíase vaginal, síndrome do tipo cistite (inflamação da bexiga), câncer de mama, câncer ovariano, alterações fibrocísticas da mama, câncer de útero, aumento de hemangiomas hepáticos (alteração dos vasos sanguíneos no fígado), crescimento potencial de meningioma benigno (tumor na meninge), reações anafiláticas/anafilatóides (alergias graves), incluindo urticária e angioedema (inchaço das partes mais profundas da pele ou da mucosa, geralmente de origem alérgica), hipersensibilidade, intolerância à glicose, hipocalcemia (em pacientes com condições pré-existent de hipocalcemia (diminuição do Cálcio no sangue)), intolerância a lentes de contato, trombose vascular retiniana (entupimento de vasos na retina – fundo do olho), alterações no peso, aumento dos triglicérides, aumento da pressão arterial e puberdade precoce. Informe seu médico qualquer reação que possa ocorrer.

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

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

A 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.

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

IV. DIZERES LEGAIS

MS - 1.2110.0015
Farm. Resp.: Edina S. M. Nakamura - CRF- SP n° 9258

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860
São Paulo – SP – Brasil
CNPJ n°. 61.072.393/0001-33

Fabricado e embalado por:

Wyeth, S.de RL. de C.V.
Cidade do México, Distrito Federal, México

Importado e distribuído por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rodovia Castelo Branco, km 32,5.
Itapevi – São Paulo – Brasil
CNPJ n° 61.072.393/0039-06
Indústria Brasileira

Logotipo do Serviço de Atendimento ao Consumidor – 08000-16-0625

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/jan/2013

PRMCRV_03