

REPOGEN
estrogênios conjugados
Comprimidos revestidos 0,625 mg

USO ORAL
USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 0,625 mg de estrogênios conjugados. Embalagem com 28 comprimidos revestidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de REPOGEN contém:

estrogênios conjugados.....0,625 mg

excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido

(acetato de sódio, corante vermelho eritrosina, corante vermelho eritrosina LA, celulose microcristalina, estearato de magnésio, povidona, fosfato de cálcio dibásico diidratado, hipromelose, talco, dióxido de titânio, dióxido de silício, ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilatometilmetacrílico, macrogol).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

REPOGEN é um medicamento que contém uma mistura de hormônios chamados estrogênios. Os estrogênios são produzidos pelos ovários, responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção do sistema reprodutor feminino e das características sexuais secundárias. Os ovários perdem a capacidade de produzir estrogênios quando a mulher está entre 45-55 anos de idade. Essa redução dos níveis de estrogênios causa uma série de alterações orgânicas ou "menopausa", que é o final dos períodos menstruais mensais. Se os ovários forem removidos em cirurgia antes do período natural de menopausa, a queda repentina dos níveis de estrogênios levará à "menopausa cirúrgica". Quando os níveis de hormônios começam a cair, algumas mulheres desenvolvem sintomas muito incômodos, como irregularidade da menstruação, ondas de calor ("fogachos"), sudorese e insônia. Em algumas mulheres, os sintomas menopausais são leves ou ausentes, não sendo necessária a reposição de hormônios. Em outras, os sintomas podem ser mais acentuados, sendo necessária reposição hormonal para controle destes. O uso de medicamentos à base de hormônios (terapia hormonal – TH) promove alívio dos sintomas da menopausa e protege a mulher do desenvolvimento de doenças progressivas e silenciosas, como a osteoporose. A terapêutica hormonal é um tratamento contínuo e a duração é avaliada pelo médico de acordo com sua melhora.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

REPOGEN está indicado para o tratamento de: fogachos (ondas de calor) moderados a intensos, associados à menopausa; atrofia vulvar e vaginal (sintomas de secura e coceira na vulva ou vagina) ou sensação de dor durante o ato sexual; prevenção e controle da osteoporose; e falta ou diminuição de estrogênio (devido à baixa produção por remoção cirúrgica dos ovários ou por sua insuficiência).

Se você utiliza REPOGEN apenas para tratar a secura vaginal ou vulvar, converse com o seu médico a respeito da utilização de algum medicamento tópico vaginal próprio para alívio desses sintomas. O tratamento com estrogênios conjugados isolados está indicado para mulheres sem o útero.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

Você não deve utilizar REPOGEN na presença de sangramento vaginal anormal; suspeita ou diagnóstico de determinados tipos de tumores ginecológicos (útero e mama); histórico atual ou anterior de tromboembolismo (formação de coágulos nos vasos sanguíneos); alergia ou história alérgica a qualquer componente da formulação; gravidez confirmada ou suspeita; presença de doença no fígado ou alteração de sua função.

Advertências e precauções

A terapêutica hormonal com estrogênio isolado ou estrogênio associado ao progestagênio tem sido associada ao risco aumentado de alguns tipos de câncer e de doenças cardiovasculares. Você deve decidir, juntamente com o seu médico, se os riscos são aceitáveis em comparação aos benefícios. Ao utilizar estrogênios, certifique-se com o seu médico de estar utilizando a menor dose efetiva possível e de não utilizar por um tempo maior do que o necessário. O tempo de duração da terapia com estrogênios irá depender dos motivos pelos quais eles são usados.

Câncer de útero: o uso de estrogênios isolados em mulheres que possuem útero está associado ao aumento do risco de câncer endometrial. O risco para desenvolvimento de câncer de endométrio depende da duração do tratamento e da dose de estrogênio. Devido a esse risco, é importante usar as menores doses para tratar os sintomas da menopausa e apenas pelo período de tempo necessário. É importante consultar periodicamente seu médico e relatar qualquer sangramento vaginal anormal imediatamente. Sangramentos anormais após a menopausa podem ser indicativos de câncer no endométrio. A utilização de uma terapêutica hormonal estrogênica associada a um progestagênio reduz o risco aumentado de câncer de endométrio relacionado ao uso dos estrogênios isolados. No geral, a adição de progestagênio é recomendada às mulheres que possuem útero para reduzir as chances de desenvolvimento de câncer de endométrio. Se você teve seu útero removido cirurgicamente (histerectomia), não há perigo de desenvolver câncer uterino.

Câncer de mama: alguns estudos relataram aumento do risco de câncer de mama em usuárias da terapêutica hormonal por longos períodos de tempo (especialmente por mais de dez anos) ou nas que usaram doses muito altas por períodos de tempo mais curtos. Esses estudos também demonstraram que o risco de câncer de mama é maior com a terapia combinada estrogênio/progestagênio do que com o uso isolado de estrogênio. Exames médicos

regulares e autoexame das mamas mensalmente são recomendados a todas as mulheres. Você deve realizar anualmente exame das mamas e mamografia, a menos que o seu médico lhe diga o contrário. Se algum membro de sua família teve câncer de mama ou se você tem caroço nas mamas ou mamografia anormal, pode necessitar fazer exames mais frequentemente.

Doenças cardiovasculares: a utilização de terapêutica hormonal pode causar alterações no sistema de coagulação sanguínea. Essas alterações permitem que o sangue coagule mais facilmente, possivelmente permitindo a formação de coágulos em sua circulação sanguínea. Se ocorrer formação de coágulos nos vasos sanguíneos, eles poderão bloquear o suprimento de sangue aos órgãos vitais, causando sérios problemas. Esses problemas podem incluir derrame cerebral (pelo bloqueio do sangue ao cérebro), ataque cardíaco (pelo bloqueio do sangue ao coração), tromboembolismo pulmonar (formação de coágulo nos pulmões) ou outros problemas. Algumas dessas condições podem levar à morte ou a sérias deficiências.

Se você sofre de hipertensão arterial (aumento da pressão sanguínea), tem colesterol alto ("gordura no sangue"), diabetes (aumento de açúcar no sangue), está acima do seu peso corporal ou é fumante, pode ter uma chance mais alta de adquirir uma doença cardiovascular. Converse com o seu médico para que ele lhe oriente sobre como reduzir as chances de ter alguma doença cardiovascular.

A terapêutica hormonal não deve ser utilizada ou mantida para a prevenção de doença cardiovascular ou demência.

As usuárias de estrogênios possuem risco aumentado para desenvolver doenças da vesícula biliar e anormalidades visuais.

Recomendações quando da utilização de estrogênios

Visitas médicas regulares: enquanto estiver sob terapia com estrogênios, você deve visitar seu médico pelo menos uma vez ao ano para realização de um *check-up*. Procure antes o seu médico se observar sangramento vaginal durante a terapia estrogênica.

Reavaliação da manutenção do tratamento com estrogênios: é recomendada avaliação médica a cada 3-6 meses sobre a necessidade da manutenção dos estrogênios.

Alerta aos sinais ou problemas: na ocorrência de qualquer sinal ou sintoma diferente durante a terapia com estrogênios, o médico deve ser imediatamente procurado: sangramento vaginal anormal; dores nas panturrilhas ou no peito, dificuldade respiratória repentina ou tosse com sangue; dores de cabeça intensas ou vômitos, tontura, debilidade, alterações na visão ou na fala, fraqueza ou formigamento nos braços ou nas pernas; caroços nas mamas; amarelamento da pele ou dos olhos; dor, inchaço ou sensibilidade abdominal (possibilidade de problema na vesícula biliar).

Avise o seu médico antes de se submeter a qualquer tipo de cirurgia ou se precisar ficar de repouso por algum período.

Interações com outros medicamentos, alimentos e testes laboratoriais

Muitos medicamentos podem afetar a ação de REPOGEN ou serem afetados por ele se usados ao mesmo tempo, como por exemplo, se tiverem alguma das substâncias: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, dexametasona, cimetidina, eritromicina e cetoconazol. Avise o seu médico sobre a utilização de qualquer medicamento durante a terapia com estrogênios, principalmente aqueles que não necessitam de receita médica ("venda livre"), vitaminas ou fitoterápicos (à base de plantas), como o hipérico (erva-de-são-joão).

Risco de uso por via de administração não recomendada: este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada. Não há estudos dos efeitos se administrado pelas vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser feita apenas por via oral.

Grupos de risco

Gravidez e lactação: REPOGEN não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando. Os estrogênios podem passar para o leite materno, diminuindo a quantidade e a qualidade do leite. Os estrogênios não devem ser utilizados imediatamente após o parto.

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

Uso pediátrico: a eficácia e segurança da utilização de estrogênios conjugados para tratamento de sintomas vasomotores devidos ao hipoestrogenismo em crianças ou em adolescentes não foram estabelecidas.

Uso em idosos: estudos clínicos com estrogênios conjugados sintéticos não incluíram número suficiente de mulheres com 65 anos de idade ou mais para determinar se a resposta difere de mulheres mais jovens.

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.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os comprimidos de REPOGEN são do tipo revestido, de coloração rósea, biconvexo e sem sulco.

Tome um comprimido de REPOGEN todos os dias, de preferência no mesmo horário. Pode ser tomado com ou sem alimento. Seu médico irá lhe orientar sobre como será seu esquema de tratamento. A administração de REPOGEN pode ser contínua (sem interrupção do tratamento) ou cíclica (três semanas com medicação e uma semana sem medicação). A terapêutica hormonal deve ser feita na menor dose possível para seu tratamento e apenas pelo período de tempo necessário, conforme as orientações de seu médico. Você e o seu médico devem conversar regularmente (com frequência de três a seis meses) para reavaliação de seu tratamento e a manutenção da terapêutica hormonal. Se você possui útero, seu médico poderá lhe recomendar uma terapêutica hormonal combinada em que irá associar um progestagênio aos estrogênios conjugados em pelo menos parte do ciclo. Pacientes sem útero (histerectomizadas) não necessitam da complementação com progestagênio.

Esquecimento de dose (dose omitida): se você se esquecer de tomar uma dose, procure tomá-la assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, despreze a dose esquecida e volte ao seu esquema normal. Não tome duas doses ao mesmo tempo.

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.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Reações adversas mais comuns durante o uso de estrogênios: dor de cabeça; dor no peito; sangramento vaginal irregular ou de escape; cólica no estômago ou no abdome; inchaço; náusea ou vômito; perda de cabelo.

Reações adversas menos comuns, mas que podem ser sérias: câncer de mama, câncer de útero ou ovário; derrame, ataque cardíaco, trombose (coágulos no sangue); demência, doença na vesícula biliar.

Sinais que podem indicar um efeito adverso mais sério: caroço nas mamas; sangramento vaginal anormal; tontura e desmaio; alterações na fala; dores de cabeça severas; dor no peito; dificuldade para respirar; dor nas pernas; alterações na visão; vômitos.

Outros efeitos adversos: aumento da pressão sanguínea; problemas no fígado; aumento de açúcar no sangue; retenção de líquido; aumento de tumores benignos no útero; infecção vaginal por fungos.

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

A ingestão de uma grande quantidade (superdose) de REPOGEN pode causar náuseas, vômitos e sangramento por privação em mulheres. Em caso de superdose, consulte o seu médico ou procure um pronto-socorro levando a bula deste medicamento.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegido da luz e umidade. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem externa (cartucho).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

REPOGEN tem como princípio ativo os estrogênios conjugados sintéticos que são uma mistura de várias substâncias estrogênicas denominadas sulfato sódico de estrona ($C_{18}H_{21}NaO_5S$; PM = 372,42), sulfato sódico de equilina ($C_{18}H_{19}NaO_5S$; PM = 370,41), sulfato sódico de 17-alfa-diidroequilina ($C_{18}H_{21}NaO_5S$; PM = 372,42), sulfato sódico de 17-alfa-estradiol ($C_{18}H_{23}NaO_5S$; PM = 374,44), sulfato sódico de 17-beta-diidroequilina ($C_{18}H_{21}NaO_5S$; PM = 372,42), sulfato sódico de 17-beta-estradiol ($C_{18}H_{23}NaO_5S$; PM = 374,44).

Farmacodinâmica

Os estrogênios são importantes para o desenvolvimento do sistema reprodutor feminino e a manutenção dos caracteres sexuais secundários. Promovem o crescimento e desenvolvimento da vagina, útero, tubas uterinas e mamas. Indiretamente, contribuem na estrutura óssea, manutenção do vigor e elasticidade das estruturas urogenitais femininas, mudança nas epífises dos ossos longos, determinando o surgimento da puberdade e seu término, crescimento de pelos pubianos e auxiliares e pigmentação dos mamilos e genitais externos.

Embora os estrogênios circulantes existam em equilíbrio dinâmico de interconversões metabólicas, o estradiol é o principal estrogênio humano intracelular e substancialmente mais potente do que seus metabólitos, estrona e estriol, na ligação aos receptores. A principal fonte estrogênica em mulheres adultas com ciclos normais é o folículo ovariano, que secreta diariamente 70 mcg a 500 mcg de estradiol, dependendo da fase do ciclo menstrual. Após a menopausa, a maior parte do estrogênio endógeno é produzida pela conversão da androstenediona (córtex adrenal) em estrona (tecidos periféricos). Desse modo, estrona e sulfato de estrona são os estrogênios circulantes mais abundantes nas mulheres na pós-menopausa. Os estrogênios circulantes modulam a secreção hipofisária de gonadotrofinas, hormônio luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH) por meio de um mecanismo de retroalimentação (*feedback*) negativo. Nas mulheres pós-menopausadas, os estrogênios agem na redução dos níveis aumentados desses hormônios.

Os efeitos farmacológicos dos estrogênios conjugados são similares aos dos estrogênios endógenos. Nos tecidos-alvo (órgãos genitais femininos, mamas, hipotálamo e hipófise), os estrogênios penetram na célula e são transportados ao núcleo. Como resultado da ação estrogênica, ocorre a síntese de RNA e de proteínas específicas.

Farmacocinética

Absorção: os estrogênios conjugados sintéticos são hidrossolúveis e bem absorvidos do trato gastrointestinal. Atingem suas concentrações plasmáticas máximas em cerca de oito horas, enquanto os estrogênios não-conjugados atingem por volta de nove horas, após administração oral.

Distribuição: a distribuição dos estrogênios exógenos é similar a dos endógenos. Os estrogênios são bem distribuídos no corpo e geralmente encontrados em altas concentrações nos tecidos-alvo. O estradiol e outros estrogênios naturais estão associados principalmente à globulina de ligação de hormônio sexual (SHBG) e, em menor grau, à albumina. Os estrogênios conjugados ligam-se principalmente à albumina, enquanto os estrogênios não-conjugados ligam-se tanto à albumina quanto à globulina (SHBG).

Metabolismo: os estrogênios exógenos são metabolizados da mesma maneira que os endógenos. Os estrogênios circulantes coexistem em equilíbrio dinâmico de interconversões metabólicas. A metabolização e inativação ocorrem primariamente no fígado. Alguns estrogênios são excretados na bile; entretanto, são reabsorvidos no intestino, retornando ao fígado através do sistema venoso portal.

Excreção: os estrogênios conjugados hidrossolúveis são ácidos e encontra-se ionizados nos fluidos corporais, o que favorece a eliminação renal, uma vez que a reabsorção tubular é mínima. Estradiol, estrona e estriol são excretados na urina junto com glicuronídeo e sulfatos conjugados. A média (SD) da meia-vida de eliminação final aparente ($t_{1/2}$) da estrona conjugada é de 15 (média de nove) horas e da equilina conjugada é de dez (média de três) horas.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Todos os estrogênios agem similarmente e não há evidência de diferenças biológicas entre as várias preparações estrogênicas que não sejam sua habilidade de ligação aos receptores, uma vez dentro das células-alvo. Não há evidência de que um estrogênio seja mais carcinogênico do que outro ou de que uma preparação seja mais segura do que outra. As diferenças entre os diversos tipos de estrogênios se devem primeiramente em relação à dose administrada e à potência relativa, conforme estudo de Schiff e Ryan (1980). Segundo Korenman (1982), todos os estrogênios exercem seus efeitos primários na interfase DNA – complexo protéico (cromatina) pela ligação ao receptor geralmente localizado no citoplasma de uma célula-alvo e iniciação de translocação do complexo receptor-hormônio do núcleo. A especificidade da ação estrogênica depende da presença e da concentração nos tecidos-alvo, que são definidos como tecidos contendo altas concentrações de receptores estrogênicos. Estes incluem endométrio, vagina, tubas uterinas, cérvix, cérebro, fígado, placenta, células ovarianas e células de Leydig. Outros tecidos que contêm receptores estrogênicos incluem rins, próstata, pâncreas, coração e pele.

Sintomas vasomotores: em estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo com o total de 120 mulheres saudáveis na pré e pós-menopausa (72 ativos, 48 placebo) para comparar os efeitos clínicos dos estrogênios conjugados sintéticos (ECS) *versus* placebo em uma população clinicamente relevante na redução do número médio dos sintomas vasomotores moderados a severos, Stevens *et al.* (2000) selecionaram mulheres de todas as raças, usando os critérios mínimos de inclusão e exclusão. Cada sujeito recebeu por administração oral doses de 0,3 mg; 0,625 mg ou 1,25 mg de ECS ao dia, ou placebo. A análise da variância foi realizada com base na variável de eficácia primária (alteração na linha de base nas semanas 4, 8 e 12 no número médio de sintomas moderados a severos). Foram demonstradas diferenças estatísticas quanto às alterações nos sintomas vasomotores (moderados a severos) entre os tratamentos com teste e placebo na semana 4 ($p > 0,221$), semana 8 ($p < 0,1$) e na semana 12 ($p < 0,10$). Na 12ª semana, a redução média dos sintomas vasomotores (moderados a severos) foi de 81%, da linha de base média de 96,8 a 16,5 fogachos por semana para o grupo de tratamento ativo. A incidência absoluta (geral) dos efeitos adversos esperados relacionados aos estrogênios foi discreta. Testes laboratoriais e medição dos sinais vitais não revelaram alterações clinicamente significativas ou anormalidades desde a seleção até o final da visita no outro grupo de tratamento. Os resultados confirmam a eficácia e segurança dos ECS no tratamento dos sintomas vasomotores moderados a severos em mulheres na pós-menopausa.

Atrofia vulvar e vaginal: Marx *et al.* (2004) realizaram estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico com 71 mulheres saudáveis na pós-menopausa com atrofia vaginal (Índice de Maturação Vaginal ≤ 55) que receberam doses baixas de ECS na concentração de 0,3 mg ao dia ou placebo por 16 semanas. O estudo clínico referenciado verificou se uma dose baixa e efetiva de estrogênio pode aumentar a aceitação do paciente e reduzir reações adversas. O tratamento com ECS por 16 semanas resultou em aumento médio muito significativo ($p < 0,0001$) de 17,7 no Índice de Maturação Vaginal (IMV) comparado ao aumento médio de 4,1 com o grupo placebo. Um aumento no IMV significativo foi detectado logo em quatro semanas (aumento médio de 14,6). Células superficiais aumentaram significativamente de 2,1% na linha de base para 15,9% na semana 16 com ECS; e células parabasais reduziram significativamente de 23,0% na linha de base para 1,6% na semana 16 ($p < 0,01$ entre ambos os tratamentos). O pH vaginal diminuiu significativamente de 6,2 na semana -2 para 5,2 na semana 16 com ECS comparado ao placebo ($p < 0,0001$). Não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento em relação à incidência de reações adversas emergentes ao tratamento ou outras medidas de segurança, exceto para infecção do trato urinário, que ocorreu com mais frequência no grupo placebo. Os resultados confirmam o efeito estrogênico relativamente rápido e a segurança de uma dose baixa de ECS (0,3 mg/d) no tratamento de atrofia vaginal em mulheres na pós-menopausa.

Prevenção da osteoporose: em estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado com 50 mulheres na pós-menopausa recente, Garner *et al.* (2002) avaliaram o efeito em curto prazo de uma formulação de ECS sobre a reabsorção óssea. Os grupos receberam 0,625 mg/d de ECS ($n = 35$) ou placebo ($n = 15$) por três meses. Marcadores bioquímicos foram avaliados na linha de base (três medições nos dias -2, -1 e 0) e nos dias 30, 60 e 90. A reabsorção óssea calculada pelo NTX urinário (-31,4%) e CTX sérico (-34,2%) foi significativamente reduzida ($p < 0,01$) no grupo tratado com estrogênio comparado ao grupo placebo após um mês de tratamento. O percentual médio do NTX urinário da linha de base que diminuiu durante o tratamento com estrogênio foi 58,0% ($p < 0,01$ *versus* placebo) e -34,1% (ns) após dois e três meses, respectivamente. Para CTX sérico, o percentual alterado da linha de base foi -17,6% ($p < 0,01$) e -16,9% ($p < 0,01$) em dois e três meses, respectivamente. Como esperado, a diminuição de ambos os marcadores de formação óssea (ALP e PINP ósseo) foi retardada quando comparada à reabsorção óssea e significativa ($p < 0,05$ - $0,01$) somente após dois meses de tratamento no grupo tratado com estrogênio comparado ao grupo placebo. Os estrogênios conjugados sintéticos diminuíram significativamente a reabsorção óssea e a formação óssea comparável ao reportado previamente para tratamentos com estrogênios que provaram ser eficazes na prevenção da perda óssea na pós-menopausa.

Estudo Women's Health Initiative (WHI): o estudo WHI incluiu cerca de 27.000 mulheres pós-menopausadas predominantemente saudáveis em dois subestudos para avaliação dos riscos e benefícios da terapêutica hormonal estrogênica (THE) (EC 0,625 mg) ou da terapêutica hormonal estroprogestativa (THEP) (EC 0,625 mg/AMP 2,5 mg) comparadas ao placebo, na prevenção de certas doenças crônicas. O parâmetro final primário foi a incidência da doença cardíaca coronariana (DCC), isto é, infarto do miocárdio não-fatal (IM), infarto do miocárdio silencioso e óbito coronariano. O parâmetro final primário de segurança foi a incidência de câncer de mama invasivo. Um "índice global" incluiu a ocorrência mais recente de DCC, câncer de mama invasivo, acidente vascular cerebral (AVC), embolia pulmonar (EP), câncer endometrial (somente no subestudo do grupo THEP), câncer colorretal, fratura de quadril ou morte por outras causas. O estudo não avaliou os efeitos da THE ou da THEP sobre os sintomas da menopausa. O subestudo com THE foi interrompido precocemente por causa da incidência de risco aumentado de AVC no qual foi considerada que nenhuma informação adicional seria obtida a respeito dos riscos e benefícios da THE nos parâmetros finais primários pré-determinados. Os resultados do subestudo com THE, 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 acompanhamento médio de 6,8 anos, são apresentados na tabela a seguir:

RISCO RELATIVO E ABSOLUTO OBSERVADO NO SUBESTUDO COM THE DO WHI ^a			
Evento	Risco relativo THE vs Placebo (ICn ^a de 95 %)	Placebo n = 5.429	THE n = 5.310
		Risco absoluto por 10.000 mulheres/ano	
Eventos de DCC ^b Infarto do miocárdio não-fatal ^b Óbito coronariano ^b	0,95 (0,79-1,16) 0,91 (0,73-1,14) 1,01 (0,71-1,43)	56 43 16	53 40 16
Acidente vascular cerebral ^c	1,39 (1,10-1,77)	32	44
Trombose venosa profunda ^{b, d}	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 ^c	1,08 (0,75-1,55)	16	17
Fratura de quadril ^c	0,61 (0,41-0,91)	17	11
Fraturas vertebrais ^{c, d}	0,62 (0,42-0,93)	17	11
Fraturas totais ^{c, d}	0,70 (0,63-0,79)	195	139
Morte por outras causas ^{c, e}	1,08 (0,88-1,32)	50	53
Mortalidade total ^{c, d}	1,04 (0,88-1,32)	78	81
Índice global ^{c, f}	1,01 (0,91-1,12)	190	192

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

^b Resultados baseados em dados centralmente adjudicados para acompanhamento médio de 7,1 anos.

^c Resultados baseados em acompanhamento médio de 6,8 anos.

^d Não incluído no Índice Global.

^e Todas as mortes, exceto por câncer de mama ou colorretal, DCC definitiva/provável, EP ou doença cerebrovascular.

^f Subconjunto de eventos combinados no "índice global": ocorrência mais recente de eventos de DCC, câncer de mama invasivo, AVC, EP, câncer colorretal, fratura de quadril ou morte por outras causas.

INDICAÇÕES

REPOGEN está indicado paratratamento dos sintomas vasomotores (moderados a intensos) associados à menopausa; tratamento da atrofia vulvar e vaginal associada à menopausa. No caso de prescrição apenas para o tratamento desses sintomas, devem-se considerar o uso de produtos vaginais tópicos.

REPOGEN está indicado na prevenção e controle da osteoporose associada à deficiência estrogênica. A terapia somente deve ser considerada para mulheres com risco significativo de osteoporose e para aquelas em que o uso de medicamentos não-estrogênicos não é apropriado.

REPOGEN está indicado também no tratamento de hipoestrogenismo devido ao hipogonadismo, à remoção cirúrgica dos ovários ou à insuficiência ovariana primária.

CONTRAINDICAÇÕES

REPOGEN é contraindicado em câncer de mama (antecedente pessoal, diagnóstico ou suspeita); neoplasia estrógeno-dependente diagnosticada ou suspeita (câncer endometrial, hiperplasia endometrial); sangramento genital anormal de causa indeterminada; história atual ou antecedente de distúrbios tromboembólicos venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar) ou arterial (acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio); gravidez confirmada ou suspeita; disfunção ou doença hepática, desde que os resultados dos testes da função hepática não tenham retornado ao normal; e hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Os comprimidos de REPOGEN devem ser administrados por via oral com quantidade suficiente de líquido, preferencialmente sempre no mesmo horário, com ou sem alimento. Os comprimidos de REPOGEN devem ser deglutidos inteiros, sem mastigar, e mantidos em sua embalagem original até o momento da administração.

POSOLOGIA

A administração de REPOGEN pode ser contínua (sem interrupção do tratamento) ou cíclica (três semanas com medicação e uma semana sem medicação). Recomenda-se a utilização da menor dose efetiva para controle dos sintomas. São recomendadas as seguintes doses, a critério médico. As doses devem ser individualizadas conforme a resposta da paciente.

Atrofia vulvar e vaginal e sintomas vasomotores: 0,625 mg a 1,25 mg por dia. **Prevenção da osteoporose:** 0,625 mg por dia. **Remoção cirúrgica dos ovários e insuficiência ovariana primária:** 1,25 mg por dia. A dose deve ser ajustada conforme gravidade dos sintomas e resposta da paciente. Na manutenção, a dose deve ser ajustada ao menor nível que promova controle efetivo dos sintomas. **Hipoestrogenismo:** 0,625 mg a 1,25 mg por dia.

Uso concomitante com progestagênio: existe risco de hiperplasia endometrial e carcinoma endometrial com o uso prolongado da terapêutica hormonal estrogênica. A adição de um progestagênio em pelo menos parte do ciclo reduz esse risco significativamente. Estudos morfológicos e bioquímicos do endométrio sugerem que 10-14 dias de uso de um progestagênio são necessários para a maturação máxima do endométrio, com o objetivo de impedir quaisquer alterações hiperplásicas. Pacientes histerectomizadas não necessitam desse complemento progestagênico. É necessária reavaliação periódica das pacientes para continuação ou interrupção da terapêutica hormonal.

Esquecimento de dose (dose omitida): no caso de esquecimento de uma dose, orientar a paciente a tomar assim que possível. Se estiver próxima ao horário da dose seguinte, a dose esquecida deve ser desprezada e deve-se voltar ao esquema normal. Não devem ser tomadas duas doses ao mesmo tempo.

Atenção: este medicamento é um similar que passou por estes estudos que comprovam a sua eficácia, qualidade e segurança, conforme legislação vigente.

ADVERTÊNCIAS

A terapêutica hormonal estrogênica ou estroprogestativa tem sido associada ao risco aumentado de alguns tipos de câncer e de doenças cardiovasculares. Os estrogênios com ou sem progestagênio devem ser prescritos conforme objetivos do tratamento e riscos para cada paciente nas doses eficazes mais baixas e duração mais curta. Na ausência de dados equivalentes, os riscos da terapêutica hormonal devem ser assumidos como semelhantes para todos os estrogênios ou associações de estrogênio com progestagênio. A terapêutica hormonal não deve ser iniciada nem mantida para prevenção de doença cardiovascular ou demência. Os riscos e os benefícios da terapêutica hormonal devem sempre ser muito bem avaliados principalmente quanto ao aparecimento de riscos com a continuidade do tratamento. Este medicamento não é um anticoncepcional. Mulheres em idade fértil que não pretendam engravidar devem usar métodos contraceptivos não-hormonais durante o tratamento com este medicamento.

Neoplasias malignas

Câncer endometrial: o uso de estrogênios isolados em mulheres com útero intacto vem sendo associado a aumento do risco de câncer endometrial. O risco de câncer endometrial reportado entre as usuárias de estrogênios é cerca de duas a 12 vezes maior em relação às não-usuárias e parece estar correlacionado à duração do tratamento e à dose de estrogênio. A maioria dos estudos não mostra risco aumentado significativo associado ao uso de estrogênios em menos de um ano. O maior risco parece estar associado ao uso prolongado, com riscos aumentados de 15 a 24 vezes em um período de cinco a dez anos ou mais, persistindo no mínimo oito a 15 anos após a interrupção da terapêutica com estrogênio. Não há evidências de que o uso de estrogênios sintéticos resulte em perfil de risco endometrial diferente do observado com estrogênios naturais em doses equivalentes de estrogênio. Demonstrou-se que o acréscimo de um progestagênio à terapia estrogênica reduz o risco de hiperplasia endometrial, que pode ser um precursor do câncer endometrial.

Câncer de mama: em alguns estudos, o uso de estrogênios e progestagênios em mulheres pós-menopausadas foi associado ao risco aumentado de câncer de mama. O estudo clínico randomizado mais importante que fornece informação a respeito desse assunto é o *Women's Health Initiative* (WHI). Os resultados de estudos observacionais são geralmente consistentes com o estudo clínico WHI. Os estudos observacionais reportaram risco aumentado de câncer de mama durante a terapêutica hormonal estroprogestativa (THEP) e risco aumentado menor para a terapêutica hormonal estrogênica (THE) após muitos anos de uso. Para ambos os achados, o risco aumenta com a duração de uso e parece retornar ao valor basal em cerca de cinco anos após a interrupção do tratamento (apenas os estudos observacionais possuem dados substanciais sobre o risco após a interrupção). Esses estudos também sugerem que o risco de câncer de mama é maior e torna-se evidente mais cedo com a THEP do que com o uso isolado de estrogênio. No entanto, esses estudos não demonstraram variação significativa no risco de câncer de mama entre os diferentes estrogênios ou entre as formulações das diferentes terapias combinadas com estrogênio + progestagênio, entre as doses ou entre as vias de administração. No subestudo com estrogênio isolado do WHI, após seguimento médio de 7,1 anos, não foi associado o uso de estrogênios conjugados (0,625 mg/d) ao aumento do risco de câncer de mama invasivo (RR = 0,80; ICn de 95%: 0,62-1,04). O subestudo do WHI com estrogênio + progestagênio, após seguimento médio de 5,6 anos, reportou risco aumentado de câncer de mama. O risco relativo de câncer de mama invasivo foi 1,24 (ICn de 95%: 0,1-1,54); e o risco absoluto foi 41 *versus* 33 casos por 10.000 mulheres/ano para estrogênio + progestagênio comparado ao placebo, respectivamente. Todas as mulheres devem realizar anualmente exames de mamas com um profissional de saúde e mensalmente, o autoexame das mamas. Em complementação, as mamografias devem ser programadas com base na idade da paciente, nos fatores de risco e nos resultados das mamografias anteriores.

Câncer de ovário: o estudo WHI reportou risco relativo para câncer de ovário de 1,58 (ICn 95%: 0,77-3,24) após seguimento médio de 5,6 anos com terapêutica hormonal estroprogestativa (THEP), mas não foi estatisticamente significativo. Em alguns estudos epidemiológicos, o uso de estrogênios isolados, em particular por dez anos ou mais, foi associado a risco aumentado de câncer ovariano. Outros estudos epidemiológicos não verificaram essas associações.

Risco cardiovascular: a terapêutica hormonal estrogênica ou estroprogestativa está sendo associada a aumento do risco de eventos cardiovasculares, como IM e AVC, bem como tromboembolismo venoso (TEV) [trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP)]. As pacientes com fatores de risco para distúrbios tromboembólicos devem ser observadas com muita atenção.

Doença cardíaca coronariana (DCC): no subestudo com estrogênios isolados do WHI, não foi relatado efeito sobre a DCC (definida como IM-não-fatal, IM silencioso ou óbito por DCC) em mulheres tratadas com THE em comparação ao grupo placebo. No subestudo com estrogênio + progestagênio do WHI, não foi relatado aumento de efeito, estatisticamente significativo, sobre a DCC em mulheres que receberam THEP em comparação ao grupo placebo (39 *versus* 33 por 10.000 mulheres/ano). Foi demonstrado aumento no risco relativo durante o primeiro ano de uso, e tendência em diminuir o risco relativo entre os anos 2 e 5. Em mulheres na pós-menopausa com doença cardíaca estabelecida (n = 2.763, idade média de 66,7 anos) de um estudo clínico controlado de prevenção secundária de doença cardiovascular (Estudo HERS; *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) tratadas com terapêutica hormonal estroprogestativa (0,625 mg/2,5 mg por dia), não foi demonstrado benefício cardiovascular. Durante um

seguimento médio de 4,1 anos, o tratamento com THEP não diminuiu a taxa global de eventos de DCC em mulheres na pós-menopausa com doença coronariana estabelecida. Houve mais eventos de DCC no grupo tratado com THEP do que no grupo placebo no primeiro ano, mas não nos anos subsequentes. Depois do estudo HERS original, 2.321 mulheres concordaram em participar de uma extensão desse estudo de forma aberta, denominada HERS II. O seguimento médio no HERS II foi de 2,7 anos, do total de 6,8 anos de acompanhamento. As taxas de eventos de DCC foram equivalentes nas mulheres do grupo tratado com hormônios e nas do grupo placebo nos estudos HERS e HERS II e no geral.

Acidente vascular cerebral (AVC): no subestudo do WHI realizado com estrogênios isolados, foi reportado aumento do risco de AVC, estatisticamente significativo, nas mulheres que receberam 0,625 mg/d de estrogênios isolados em comparação ao grupo placebo (44 *versus* 32 por 10.000 mulheres/ano). O aumento de risco foi observado no primeiro ano e se manteve. Em subestudo do WHI, foi relatado aumento do risco de AVC, estatisticamente significativo, nas mulheres que receberam terapêutica hormonal estroprogestativa (0,625 mg/2,5 mg por dia) em comparação ao grupo placebo (31 *versus* 24 por 10.000 mulheres/ano). O aumento de risco foi observado no primeiro ano e se manteve.

Tromboembolismo venoso (TEV): no subestudo do WHI realizado com estrogênios isolados, foi reportado aumento do risco de TEV [trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP)] nas mulheres que utilizaram terapêutica com estrogênios conjugados naturais (30 *versus* 22 por 10.000 mulheres/ano), embora apenas o aumento do risco de TVP tenha sido estatisticamente significativo (23 *versus* 15 por 10.000 mulheres/ano). O aumento no risco de TEV foi demonstrado no primeiro ano e se manteve. Em subestudo do WHI, foi observada uma taxa duas vezes maior de TEV nas mulheres tratadas com THEP em comparação ao grupo placebo (35 *versus* 17 por 10.000 mulheres/ano). Também foram observados aumentos estatisticamente significativos de risco tanto para TVP (26 *versus* 13 por 10.000 mulheres/ano) como para EP (18 *versus* 8 por 10.000 mulheres/ano). O aumento no risco para TVE foi demonstrado durante o primeiro ano e se manteve. Se possível, a terapêutica estrogênica deve ser interrompida no mínimo 4-6 semanas antes de cirurgias associadas ao aumento de risco de tromboembolismo ou durante períodos de imobilização prolongada.

Demência: no *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), subestudo do WHI, uma população de 2.947 mulheres hysterectomizadas entre 65-79 anos de idade foi randomizada para receber 0,625 mg de estrogênios isolados ou placebo. Na segunda população do WHIMS, 4.532 mulheres pós-menopausadas entre 65-79 anos de idade foram randomizadas para receber terapêutica hormonal estroprogestativa (0,625 mg/2,5 mg por dia) ou placebo. Em subestudo com THE, após seguimento médio de 5,2 anos; 28 mulheres do grupo com estrogênio isolado e 19 mulheres do grupo placebo foram diagnosticadas com provável demência. O risco relativo de provável demência para o grupo THE *versus* placebo foi 1,49 (ICn de 95%: 0,83-2,66); e o risco absoluto foi de 37 *versus* 25 casos por 10.000 mulheres/ano. No subestudo de THEP, após seguimento médio de quatro anos; 40 mulheres do grupo THEP e 21 mulheres do grupo placebo foram diagnosticadas com provável demência. O risco relativo de provável demência para o grupo THEP *versus* placebo foi 2,05 (ICn de 95%: 1,21-3,48); e o risco absoluto foi de 45 *versus* 22 casos por 10.000 mulheres/ano. Quando os dados das duas populações foram agrupados conforme previsto no protocolo WHIMS, o risco relativo global relatado de demência provável foi de 1,76 (ICn de 95%: 1,19-2,60). Como esses subestudos foram conduzidos em mulheres de 65 a 79 anos de idade, não se sabe se essas observações se aplicam às mulheres menopausadas mais jovens (vide "Grupos de risco" e "Uso em idosos").

Hipercalcemia: a administração de estrogênios pode levar à hipercalcemia grave em pacientes com câncer de mama e metástase óssea. Se isso ocorrer, a terapia deverá ser interrompida e providências apropriadas deverão ser tomadas para redução dos níveis séricos de cálcio.

Doença da vesícula biliar: foi relatado aumento de duas a quatro vezes do risco de doença da vesícula biliar com necessidade de cirurgia em usuárias de terapia hormonal.

Anormalidades visuais: pacientes recebendo estrogênio relataram trombose vascular retiniana. Se houver perda repentina da visão, parcial ou total, ou início repentino de proptose, diplopia ou enxaqueca, a terapia deverá ser descontinuada até que seja realizada avaliação apropriada. Na confirmação de papiledema ou lesões vasculares retinianas, o tratamento deve ser descontinuado.

PRECAUÇÕES

Exames físicos: antes do início ou da continuidade da terapêutica hormonal, devem-se avaliar cuidadosamente os antecedentes pessoal e familiar, além da realização de exames ginecológico e geral completos, considerando-se as contraindicações e advertências de uso. Antes do início do tratamento, deve ser excluída a possibilidade de gravidez.

Retenção de líquido: os estrogênios causam retenção hídrica; portadoras de afecções que possam ser prejudicadas por esse efeito, como disfunções cardíacas ou renais, devem ser cuidadosamente observadas.

Hipertrigliceridemia: pacientes com hipertrigliceridemia pré-existente devem ser cuidadosamente observadas por causa de aumentos excessivos de triglicérides plasmáticos (casos raros) evoluindo para pancreatite.

Insuficiência hepática: pode haver redução do metabolismo de estrogênios/progestagênios em pacientes com alteração da função hepática.

Antecedentes de icterícia colestática: pacientes com antecedentes de icterícia colestática associada ao uso anterior de estrogênios ou à gravidez devem ser cuidadosamente observadas e, no caso de recorrência, o medicamento deve ser descontinuado.

Associação de um progestagênio em mulheres não-hysterectomizadas: estudos com a adição de um progestagênio por dez ou mais dias em um ciclo de administração de estrogênio, ou diariamente com estrogênio em regime contínuo, relataram incidência reduzida de hiperplasia endometrial com relação a que seria induzida pelo tratamento com estrogênio isolado. A hiperplasia endometrial pode ser um precursor do câncer endometrial. Embora estudos não tenham demonstrado risco de câncer endometrial após tratamento com a associação estrogênica + progestagênio em comparação ao placebo, existem riscos que podem estar associados ao uso de progestagênios nos esquemas combinados de reposição estrogênica em comparação aos estrogênios isoladamente. Entre esses riscos estão: aumento do risco de câncer de mama; efeitos adversos sobre o metabolismo das lipoproteínas (por exemplo, redução do HDL; aumento de LDL) e intolerância à glicose. A escolha de progestagênio, sua dose e regime podem ser importantes para minimizar esses efeitos adversos.

Elevação da pressão arterial: poucos casos de relato de aumentos consideráveis da pressão arterial durante a terapia estrogênica foram atribuídos às reações idiossincráticas aos estrogênios. Um efeito generalizado da terapia de estrogênio na pressão sanguínea não foi encontrado em estudo randomizado, placebo-controlado. A pressão arterial deve ser monitorizada a intervalos regulares nas pacientes em uso de estrogênios.

Exacerbação de outras condições: a terapia hormonal pode causar exacerbação da asma, epilepsia, enxaqueca, diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, hemangiomas hepáticos e deve ser utilizada com cuidado em mulheres com essas condições. A endometriose pode ser exacerbada com a utilização de estrogênios.

Hipocalcemia: os estrogênios devem ser utilizados com cuidado em pacientes com hipocalcemia grave.

Hipotireoidismo: pacientes em terapia de reposição de hormônio tireoideano podem necessitar de doses maiores para manutenção dos níveis hormonais tireoideanos (livres) aceitáveis.

Sangramento uterino: algumas pacientes podem desenvolver sangramento uterino anormal.

Testes laboratoriais: a administração de estrogênio deve ser conduzida, geralmente, pela resposta clínica na menor dose, preferivelmente à monitorização laboratorial, para alívio dos sintomas das indicações em que são observáveis.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade

A administração contínua e prolongada de estrogênios sintéticos e naturais em algumas espécies de animais aumentou a incidência de carcinomas de mama, útero, colo, vagina, testículo e fígado.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: **X**

Os estrogênios podem passar para o leite materno, diminuindo a quantidade e a qualidade do leite.

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

Uso pediátrico: não foram estabelecidas eficácia e segurança dos estrogênios em pacientes pediátricos. Embora a terapêutica hormonal estrogênica venha sendo utilizada para a indução da puberdade em adolescentes com algumas formas de retardo de transição para essa fase, a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas. O tratamento de meninas pré-púberes com estrogênio também induz o desenvolvimento prematuro das mamas e a cornificação vaginal, além de poder induzir sangramento vaginal.

A terapêutica hormonal não deve ser iniciada antes do fechamento epifisário completo para não haver comprometimento do crescimento global, pois foi demonstrado que doses elevadas e repetidas de estrogênio por período de tempo prolongado aceleram o fechamento epifisário.

Uso em idosos: estudos clínicos com estrogênios conjugados sintéticos não incluíram número suficiente de mulheres com 65 anos de idade ou mais para determinar se a resposta difere de mulheres mais jovens.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Indutores do CYP3A4 (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, dexametasona): estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o componente 17-beta-estradiol é metabolizado parcialmente pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), sendo assim indutores do CYP3A4 podem diminuir as concentrações plasmáticas do 17-beta-estradiol. Com essa diminuição, o efeito e/ou as alterações do perfil de sangramento uterino podem ser reduzidos.

Inibidores do CYP3A4 (cimetidina, eritromicina, cetoconazol): podem aumentar as concentrações plasmáticas do 17-beta-estradiol e resultar em efeitos adversos.

Hipérico (erva-de-são-joão): pacientes em terapia hormonal tratadas concomitantemente com hipérico (erva-de-são-joão) relataram ondas de calor e sangramento vaginal. Essa erva pode induzir as enzimas microsossomais hepáticas que, teoricamente, podem diminuir a eficácia da terapia hormonal.

Alterações em exames laboratoriais

Tempo de protrombina acelerado, tempo de tromboplastina parcial e tempo de agregação plaquetária; contagem de plaquetas aumentadas; fator II, antígeno VII, antígeno VIII, atividade coagulante VIII, IX, X, XII, complexo VII-X, complexo II-VII-X e beta-tromboglobulina aumentados; níveis de antifator ou aX e antitrombina III diminuídos, atividade antitrombina III diminuída; níveis de fibrinogênio e atividade fibrinogênica aumentada; antígeno e atividade do plasminogênio aumentados. Globulina de ligação à tireoide (TBG) aumentada levando ao aumento do hormônio da tireoide total circulante, como mensurado pelo iodo ligado à proteína (PBI), níveis de T4 (por coluna ou radioimunoensaio) ou níveis de T3 por radioimunoensaio. A captação de T3 por resina diminui, refletindo a TBG elevada. Não há alteração nas concentrações de T4 e T3 livres. Outras proteínas de ligação podem estar elevadas no soro, como por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides (CBG), globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG), resultando no aumento dos corticosteroides e esteroides sexuais circulantes, respectivamente. As concentrações de hormônios biologicamente ativos ou livres não são alteradas. Pode haver aumento de outras proteínas plasmáticas (substrato angiotensinogênio/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina). Concentrações de subfração de HDL e HDL-2 aumentada no plasma, concentração de colesterol LDL reduzido, níveis de triglicerídios aumentados. Diminuição da tolerância à glicose. Resposta reduzida ao teste de metirapona. Concentração de folato sérico reduzido.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As seguintes reações adversas foram observadas durante a terapêutica hormonal estrogênica (THE):

Sistema urogenital: **Comuns:** sangramento genital (*spotting*), dor mamária, aumento da sensibilidade e volume das mamas, descarga papilar. **Incomuns:** alteração do fluxo menstrual, alteração de ectrópio, alteração da secreção cervical, vaginite incluindo candidíase vaginal. **Raras:** dismenorria, galactorreia, aumento do tamanho de leiomioma uterino, câncer de mama, câncer de ovário, alteração fibrocística da mama. **Muito raras:** hiperplasia endometrial, câncer endometrial.

Sistema musculoesquelético: **Comuns:** dor nas costas, artralgia, câibras nas pernas.

Pele e anexos: **Comuns:** alopecia. **Incomuns:** cloasma/melasma, hirsutismo, prurido, erupção cutânea. **Raras:** urticária. **Muito raras:** eritema multiforme, eritema nodoso.

Metabólicas: **Comuns:** aumento de triglicérides, edema (retenção hídrica). **Raras:** intolerância à glicose. **Muito raras:** exacerbação da porfiria, hipocalcemia.

Gastrointestinal: **Comuns:** dispepsia. **Incomuns:** náuseas, distensão, dor abdominal. **Raras:** vômitos, pancreatite.

SNC: Comuns: parestesia, vertigem. **Incomuns:** tontura, nervosismo, enxaqueca, cefaleia, distúrbios de humor, depressão, demência. **Raras:** acidente vascular cerebral, exacerbação de epilepsia, irritabilidade. **Muito raras:** exacerbação da coreia.

Cardiovascular: Comuns: palpitação. **Incomuns:** trombose venosa. **Raras:** tromboflebite superficial, embolia pulmonar, angioedema, infarto do miocárdio. **Muito raros:** aumento da pressão arterial.

Hepatobiliar: Incomuns: doença da vesícula biliar. **Muito raras:** icterícia colestática, aumento de hemangiomas hepáticos.

Visuais: Incomuns: intolerância a lentes de contato. **Muito raras:** trombose vascular retiniana.

Respiratório: Raras: exacerbação da asma.

Imunológico: Raras: reações anafiláticas/anafilatóides.

Outras reações reportadas com a terapêutica hormonal: alterações de libido, aumento ou diminuição de peso corporal.

SUPERDOSE

Não foram reportados efeitos adversos graves após ingestão aguda de altas doses de estrogênios conjugados. Doses altas podem causar náuseas e vômitos, e poderá ocorrer sangramento por supressão em mulheres. Não há antídoto específico no caso de superdose, devendo ser empregado tratamento de suporte.

ARMAZENAGEM

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegido da luz e umidade. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses após a data de fabricação impressa no cartucho (embalagem externa).

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS nº: 1.0033.0068

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Raul Pompeia, 1071 – São Paulo – SP

CEP: 05025-011

CNPJ: 61.230.314/0001-75

UNIDADE EMBU: Rua Alberto Correia Francfort, 88

Embu – SP – CEP 06807-461

CNPJ: 61.230.314/0005-07

INDÚSTRIA BRASILEIRA

www.libbs.com.br



Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

REPO_4_730263/1