

REPOGEN CICLO
estrogênios conjugados 0,625 mg
acetato de medroxiprogesterona 5 mg
Comprimidos revestidos

USO ORAL
USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos claros com 0,625 mg de estrogênios conjugados.

Comprimidos revestidos escuros com 0,625 mg de estrogênios conjugados e 5 mg de acetato de medroxiprogesterona.

Embalagem com 14 comprimidos claros e 14 comprimidos escuros.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido claro de REPOGEN CICLO contém:

estrogênios conjugados..... 0,625 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido
(hipromelose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, povidona, ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilatometilmetacrílico, talco, dióxido de titânio, corante vermelho eritrosina, corante vermelho eritrosina LA, fosfato de cálcio monobásico, acetato de sódio, dióxido de silício e macrogol)

Cada comprimido revestido escuro de REPOGEN CICLO contém:

estrogênios conjugados..... 0,625 mg
acetato de medroxiprogesterona..... 5 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido
(hipromelose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, povidona, ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilatometilmetacrílico, talco, dióxido de titânio, corante vermelho Ponceau, corante vermelho Ponceau LA, fosfato de cálcio monobásico, acetato de sódio, dióxido de silício e macrogol)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

REPOGEN CICLO é um medicamento que contém acetato de medroxiprogesterona (AMP) e 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 os 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 durante 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 menstrual, 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 a reposição hormonal para seu controle.

O AMP é um derivado sintético da progesterona que, como os estrogênios, é produzido pelos ovários. 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 TH é um tratamento contínuo e a duração é avaliada pelo médico de acordo com sua melhora.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

REPOGEN CICLO contém estrogênios conjugados e AMP e é indicado para o tratamento dos sintomas da deficiência estrogênica:

- 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.
- Falta ou diminuição de estrogênio (devido à baixa produção por remoção cirúrgica dos ovários ou por sua insuficiência).

Se você utiliza REPOGEN CICLO apenas para tratar a secura vaginal ou vulvar, converse com seu médico a respeito da utilização de algum medicamento tópico vaginal próprio para alívio desses sintomas.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

Você não deve utilizar REPOGEN CICLO nas seguintes condições:

- Alergia ou história alérgica a qualquer componente da formulação.
- Suspeita ou diagnóstico de câncer de mama.
- Suspeita ou diagnóstico de tumor hormônio-dependente (por exemplo, câncer do endométrio).
- Histórico atual ou anterior de trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (formação de coágulos de sangue nos vasos sanguíneos das pernas ou dos pulmões).
- Histórico atual ou anterior de eventos tromboembólicos nas artérias (ataque cardíaco ou derrame).

- Presença de doença no fígado ou alteração de sua função.
- Presença de sangramento vaginal anormal de causa indeterminada ou hiperplasia endometrial não tratada.
- Gravidez confirmada ou suspeita e durante amamentação.

Advertências e precauções

A TH 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 seu médico, se os riscos são aceitáveis em comparação aos benefícios. Ao utilizar TH, certifique-se com seu médico de estar utilizando a menor dose efetiva possível e de que você não irá utilizar por um tempo maior do que o necessário. O tempo de duração da TH irá depender dos motivos pelos quais ela será usada.

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 TH estrogênica associada a um progestagênio reduz o risco aumentado de câncer no 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 total), não há perigo de desenvolver câncer uterino.

Câncer de mama: alguns estudos relataram aumento do risco de câncer de mama em usuárias da TH 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 estroprogestativa 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 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 da TH 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 chance mais alta de adquirir uma doença cardiovascular. Converse com seu médico para que ele lhe oriente sobre como reduzir as chances de ter alguma doença cardiovascular.

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

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

Recomendações quando da utilização da TH

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

Reavaliação da manutenção do tratamento hormonal: é recomendada avaliação médica, a cada três a seis meses, sobre a necessidade da manutenção dos hormônios.

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

Avise 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 CICLO ou serem afetados por ele se usados ao mesmo tempo, como por exemplo, se tiver alguma das substâncias: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina e dexametasona, cimetidina, eritromicina e cetoconazol.

O uso concomitante de bromocriptina não é recomendado, pois os progestagênios podem interferir com os seus efeitos.

Observou-se, também, interferência na eficácia de alguns anti-hipertensivos e anticoagulantes orais.

Avise seu médico sobre a utilização de qualquer medicamento durante a TH, principalmente aqueles que não necessitam de receita médica (“venda livre”), vitaminas ou fitoterápicos (à base de plantas) como erva-de-são-joão.

Informe ao seu médico se estiver tomando outros medicamentos. Pode ocorrer alteração de seus efeitos.

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 CICLO não deve ser utilizado por mulheres grávidas, com suspeita de gravidez 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 + AMP para tratamento de sintomas vasomotores causados por hipoestrogenismo em crianças ou em adolescentes não foram estabelecidas.

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

Pacientes com insuficiência renal ou hepática: Como REPOGEN CICLO pode causar algum grau de retenção hídrica, pacientes com doenças que possam ser influenciadas por esse efeito, como asma, epilepsia, enxaqueca, disfunção cardíaca ou renal, requerem cuidadosa observação. Os estrogênios e os progestagênios podem ser pouco metabolizados em pacientes com insuficiência hepática, devendo ser administrados com cautela em tais pacientes.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

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?

A cartela de REPOGEN CICLO contém 14 comprimidos de coloração rosa claro e 14 comprimidos de coloração rosa escuro.

Os comprimidos claros contêm somente estrogênios conjugados e são revestidos, circulares, biconvexos, sem sulco e sem gravação.

Os comprimidos escuros contêm estrogênios conjugados + AMP e são revestidos, circulares, biconvexos, sem sulco e sem gravação.

Você começará o uso de REPOGEN CICLO a qualquer momento, se estiver com ausência de fluxo menstrual. Se você ainda menstruar, deverá começar a tomar REPOGEN CICLO no quinto dia do seu ciclo menstrual.

Você irá iniciar a cartela de REPOGEN CICLO tomando os comprimidos mais claros, com 0,625 mg de estrogênios, e, após o 14º dia do ciclo, passará a tomar os comprimidos mais escuros, que contêm o estrogênio e o progestagênio, até o término da cartela.

Você irá tomar um comprimido de REPOGEN CICLO por dia com uma quantidade suficiente de líquido, 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 TH deve ser feita com a menor dose possível para seu tratamento e apenas pelo período de tempo necessário, conforme as orientações de seu médico. Você e seu médico devem conversar regularmente (como a cada três a seis meses) para reavaliação de seu tratamento e sobre a manutenção da TH.

Pacientes sem útero (histerectomizadas) não necessitam da TH combinada, ou seja, com associação de 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 da TH: 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 podem ser sérias: câncer de mama, câncer de útero ou do 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 do útero; infecção vaginal por fungos.

Avise imediatamente seu médico na ocorrência de alguns desses sintomas ou qualquer outro sintoma que você apresentar.

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

A ingestão de uma grande quantidade (superdose) de REPOGEN CICLO pode causar náuseas, vômitos e sangramento por supressão em mulheres. Em caso de superdose, consulte 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 CICLO é uma mistura de estrogênios conjugados na forma de sais sódicos dos ésteres sulfatados hidrossolúveis de estrona, equilina e 17-alfa-diidroequilina e quantidades menores de 17-alfa-estradiol, equilina, 17-alfa-diidroequilenina, 17-beta-estradiol, delta-8,9-diidroestrona, 17 beta-diidroequilina e 17 beta-diidroequilenina.

O AMP, um derivado de progesterona, é um pó branco, cristalino, inodoro. É altamente solúvel em clorofórmio, acetona e dioxano, com solubilidade menor em álcool e metanol, pouco solúvel em éter e insolúvel na água. É denominado quimicamente como 6-alfa-17-hidroxi-6-metilpregn-4-ona-3,20-diona, com peso molecular de 386,53 e fórmula empírica $C_{24}H_{34}O_4$.

Farmacodinâmica

Os estrogênios são importantes no desenvolvimento do sistema reprodutor feminino e na manutenção dos caracteres sexuais secundários. Promovem o crescimento e o desenvolvimento da vagina, do útero, das trompas uterinas e o aumento das mamas. Indiretamente, contribuem na estrutura óssea, manutenção do vigor e da elasticidade das estruturas urogenitais femininas, mudanças nas epífises dos ossos longos, determinando o surgimento da puberdade e seu término, crescimento de pelos pubianos e axilares e pigmentação dos mamilos e genitais externos. 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 nos ciclos ovulatórios. Entretanto, na fase pré-ovulatória ou nos ciclos anovulatórios, o estrogênio é o determinante principal do início da menstruação. Os estrogênios também afetam a liberação de gonadotrofinas hipofisárias.

Os efeitos farmacológicos dos estrogênios conjugados são similares aos dos estrogênios endógenos. Nos tecidos-alvos (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 proteínas específicas.

O AMP, administrado via oral nas doses recomendadas em mulheres com níveis estrogênicos endógenos adequados, transforma o endométrio proliferativo em secretório. Discretos efeitos androgênicos e anabólicos foram notados, mas o fármaco é aparentemente destituído de atividade estrogênica significativa.

REPOGEN CICLO associa os estrogênios conjugados com o AMP a fim de corrigir a deficiência estrogênica e auxiliar a prevenção da hiperestimulação do endométrio.

A terapia de reposição com estrogênios é a mais eficaz modalidade terapêutica para a prevenção da osteoporose em mulheres. Os estrogênios reduzem a reabsorção óssea e retardam ou impedem a perda de massa óssea pós-menopausa. Estudos controlados mostraram redução de aproximadamente 60% nas fraturas de quadril e punho em mulheres quando a reposição estrogênica foi iniciada nos primeiros anos da menopausa.

Estudos também sugerem que os estrogênios reduzem a taxa de fraturas de vértebras. Mesmo quando iniciados seis anos após a menopausa, os estrogênios previnem a perda de massa óssea futura, porém não restabelecem os níveis pré-menopausa.

Os estrogênios e o cálcio são os principais suportes do tratamento e da prevenção da osteoporose; os exercícios e uma dieta adequada são medidas terapêuticas adicionais.

Farmacocinética

Absorção: os estrogênios conjugados são hidrossolúveis e bem absorvidos pelo 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. O AMP é bem absorvido do trato gastrointestinal, atingindo suas concentrações plasmáticas em cerca de 2,5 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-alvos. O estradiol e outros estrogênios naturais estão ligados 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 SHBG. O AMP apresenta taxa de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 90%, mas não se liga à 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 eliminados na bile; entretanto, são reabsorvidos no intestino, retornando ao fígado pelo sistema venoso portal. O AMP é metabolizado principalmente no fígado por hidroxilação, com subsequente conjugação e eliminação urinária.

Eliminação: os estrogênios conjugados hidrossolúveis são ácidos e encontram-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. A maioria dos metabólitos do AMP é eliminada na forma de conjugados glicorinídios apenas poucas quantidades como sulfatos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

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) comparados 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 (IM) não-fatal, IM 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 versus placebo (ICn ^a de 95 %)	Placebo n = 5.429	THE n = 5.310
		Risco absoluto por 10.000 mulheres/ano	
Eventos de DCC ^b	0,95 (0,79-1,16)	56	53
Infarto do miocárdio não-fatal ^b	0,91 (0,73-1,14)	43	40
Óbito coronariano ^b	1,01 (0,71-1,43)	16	16
Acidente vascular cerebral (AVC) ^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.

Para os resultados incluídos no "índice global" do WHI com significância estatística, o excesso de risco absoluto por 10.000 mulheres/ano no grupo THE foi de mais de 12 eventos de AVCs, enquanto a redução de risco absoluto por 10.000 mulheres/ano foi de menos de seis eventos de fraturas de quadril. O excesso de risco absoluto de eventos incluídos no "índice global" foi não-significativo de dois eventos por 10.000 mulheres/ano. Não houve diferença entre os grupos em termos de mortalidade por todas as causas. Os resultados finais centralmente adjudicados para os eventos de DCC e incidência de câncer de mama invasivo no subestudo com THE após acompanhamento médio de 7,1 anos não reportaram diferença global para eventos de DCC primária (IM não-fatal, IM silencioso e óbito coronariano) e incidência de câncer de mama invasivo no grupo das mulheres da THE em relação ao placebo. O subestudo da THEP também foi precocemente interrompido por causa do risco aumentado de câncer de mama e eventos cardiovasculares após acompanhamento médio de 5,2 anos que excederam os benefícios especificados incluídos no "índice global".

O risco excessivo absoluto de eventos incluídos no “índice global” foi de 19 por 10.000 mulheres/ano (RR = 1,15; ICn de 95%:1,03-1,28). Para os resultados incluídos no “índice global” do WHI que atingiram significância estatística após 5,6 anos de acompanhamento, os riscos excessivos absolutos por 10.000 mulheres/ano no grupo tratado com THEP foram de mais de seis eventos de DCC, mais de sete eventos de AVCs, mais de dez eventos de EPs e mais de oito eventos de câncer de mama invasivo, enquanto as reduções de risco absoluto por 10.000 mulheres/ano foram de menos de sete eventos de câncer colorretal e menos de cinco eventos de fraturas de quadril. Os resultados do subestudo com THEP em 16.608 mulheres (idade média de 63 anos, intervalo de 50 a 79 anos; 83,9% brancas, 6,8% negras, 5,4% hispânicas, 3,9% outras) são apresentados na tabela a seguir:

RISCO RELATIVO E ABSOLUTO OBSERVADOS NO SUBESTUDO COM THEP DO WHI EM MÉDIA DE 5,6 ANOS^a			
Evento	Risco relativo THEP versus placebo (ICn^b de 95 %)	Placebo n = 8.102	EC / AMP n = 8.506
		Risco absoluto por 10.000 mulheres/ano	
Eventos de DCC <i>Infarto do miocárdio não-fatal</i> <i>Óbito coronariano</i>	1,24 (1,00-1,54) 1,28 (1,00-1,63) 1,10 (0,70-1,75)	33 25 8	39 31 8
Todos os acidentes vasculares cerebrais <i>AVC isquêmico</i>	1,31 (1,02-1,68) 1,44 (1,09-1,90)	24 18	31 26
Trombose venosa profunda	1,95 (1,43-2,67)	13	26
Embolia pulmonar	2,13 (1,45-3,11)	8	18
Câncer de mama invasivo ^c	1,24 (1,01-1,54)	33	41
Câncer colorretal invasivo	0,56 (0,38-0,81)	16	9
Câncer endometrial	0,81 (0,48-1,36)	7	6
Câncer cervical	1,44 (0,47-4,42)	1	2
Fratura de quadril	0,67 (0,47-0,96)	16	11
Fraturas vertebrais	0,65 (0,46-0,92)	17	11
Fraturas do antebraço/punho	0,71 (0,59-0,85)	62	44
Fraturas totais	0,76 (0,69-0,83)	199	152

^a Resultados baseados em dados centralmente adjudicados. Dados de mortalidade não fazem parte dos dados adjudicados; entretanto dados de 5,2 anos de acompanhamento não mostraram diferença entre os grupos em termos de mortalidade por todas as causas (RR = 0,98, ICn de 95% 0,82-1,18).

^b Intervalos de confiança nominal não-ajustados para aspectos e comparações múltiplas.

^c Inclui câncer de mama metastático e não-metastático, com exceção de câncer de mama *in situ*.

Estudo Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)

O estudo WHIMS com THE (subestudo do estudo WHI) incluiu 2.947 mulheres pós-menopausadas predominantemente saudáveis com 65 anos ou mais (45% tinham idade entre 65 e 69 anos, 36% tinham entre 70 e 74 anos, e 19% tinham 75 anos ou mais) para avaliar os efeitos da THE (EC 0,625 mg) na incidência de provável demência (consequências primárias) comparados com placebo. Após acompanhamento médio de 5,2 anos, 28 mulheres no grupo com THE (37 por 10.000 mulheres/ano) e 19 no grupo com placebo (25 por 10.000 mulheres/ano) foram diagnosticadas com provável demência.

O risco relativo de provável demência no grupo com THE foi de 1,49 (IC de 95% 0,83-2,66) comparados ao placebo. Não se sabe se esses resultados se aplicam às mulheres mais jovens na pós-menopausa. O subestudo WHIMS com a THEP incluiu 4.532 mulheres pós-menopausadas predominantemente saudáveis com 65 anos ou mais (47% com idade entre 65 e 69 anos, 35% com 70 a 74 anos, e 18% com 75 anos ou mais) para avaliar os efeitos da THEP na incidência de provável demência (consequências primárias) comparados com placebo. Após acompanhamento médio de quatro anos, 40 mulheres no grupo da THEP (45 por 10.000 mulheres/ano) e 21 no grupo com placebo (22 por 10.000 mulheres/ano) foram diagnosticadas com provável demência. O risco relativo de provável demência no grupo com TH foi de 2,05 (IC de 95% 1,21-3,48) comparado ao placebo. Diferenças entre os grupos tornaram-se aparentes no primeiro ano de tratamento. Não se sabe se esses resultados se aplicam às mulheres mais jovens pós-menopausadas. Quando os dados das duas populações foram agrupados como previsto no protocolo WHIMS, o risco relativo global relatado de provável demência foi de 1,76 (IC de 95% 1,19-2,60). Não se sabe se esses resultados se aplicam às mulheres mais jovens na pós-menopausa.

INDICAÇÕES

REPOGEN CICLO é indicado em mulheres com útero intacto para:

- Tratamento dos sintomas vasomotores (moderados a intensos) associados à menopausa.
- Tratamento da atrofia urogenital associada à menopausa. No caso de prescrição apenas para o tratamento desse sintoma, deve-se considerar o uso de produtos vaginais tópicos.
- 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.
- Tratamento de hipoestrogenismo devido ao hipogonadismo, à remoção cirúrgica dos ovários ou à insuficiência ovariana primária.

A THEP reduz o risco de hiperplasia e de câncer endometrial associados à terapia estrogênica. O tratamento com estrogênios isolados está indicado para mulheres hysterectomizadas.

REPOGEN CICLO não é indicado e não deve ser usado na prevenção de doença coronariana do coração. Devido aos riscos aumentados potenciais de eventos cardiovasculares, câncer de mama e eventos tromboembólicos, o uso de REPOGEN CICLO deve ser limitado ao menor período necessário e riscos para cada paciente e reavaliações periódicas.

CONTRAINDICAÇÕES

- Câncer de mama (antecedente pessoal, diagnóstico ou suspeita).
- Neoplasia estrógeno-dependente diagnosticada ou suspeita (câncer do endométrio).
- Sangramento genital anormal de causa indeterminada, hiperplasia endometrial não-tratada.
- História atual ou antecedente de distúrbio tromboembólico venoso (trombose venosa profunda, EP) ou arterial (AVC, IM).
- Gravidez confirmada ou suspeita.
- Disfunção ou doença hepática, desde que os resultados dos testes da função hepática não tenham retornado ao normal.
- Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Os comprimidos de REPOGEN CICLO devem ser administrados por via oral diariamente com uma quantidade suficiente de líquido, preferencialmente sempre no mesmo horário, com ou sem alimento.

Os comprimidos de REPOGEN CICLO devem ser deglutidos inteiros, sem mastigar e mantidos em sua embalagem original até o momento da administração.

POSOLOGIA

Recomenda-se a utilização da menor dose efetiva para o controle dos sintomas.

A administração pode ser iniciada a qualquer momento se a paciente apresentar amenorreia.

Se a paciente ainda menstruar, a administração deve ser iniciada no quinto dia do ciclo menstrual.

Existe o risco de hiperplasia endometrial e carcinoma endometrial com o uso prolongado da THE. A adição de um progestagênio em pelo menos parte do ciclo reduz esse risco significativamente. Estudos morfológicos e bioquímicos do endométrio sugerem que 10 a 14 dias de uso de um progestagênio são necessários para a maturação máxima do endométrio, com o objetivo de impedir quaisquer alterações hiperplásicas. Pacientes hysterectomizadas não necessitam desse complemento progestagênico.

Dose recomendada: recomenda-se, a critério médico, um comprimido diariamente.

A paciente inicia o tratamento com os comprimidos mais claros (rosa claro), que contêm 0,625 mg de estrogênios, e, após o 14º dia do ciclo, passa a tomar os comprimidos mais escuros (rosa), que contêm estrogênio + progestagênio, até o término do ciclo.

É necessária reavaliação periódica das pacientes para continuação ou interrupção da TH.

Esquecimento de dose (dose omitida): no caso de esquecimento de uma dose, orientar a paciente a tomar assim que possível. Se estiver próximo 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.

ADVERTÊNCIAS

A THE ou THEP 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 os riscos para cada paciente nas doses eficazes mais baixas e duração mais curta. Na ausência de dados equivalentes, os riscos da TH devem ser assumidos como semelhantes para todos os estrogênios ou associações de estrogênio com progestagênio. A TH não deve ser iniciada nem mantida para prevenção de doença cardiovascular ou demência. Os riscos e os benefícios da TH 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 usuárias de estrogênios é de 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 num período de cinco a dez anos ou mais, persistindo de 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 precursora 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 também reportaram risco aumentado de câncer de mama durante a THEP e risco aumentado menor para a 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 com placebo, respectivamente. No estudo WHI, os casos de câncer de mama invasivos foram mais numerosos e diagnosticados em estágio mais avançado no grupo de tratamento estrogênio + progestagênio comparado com o grupo placebo. A doença metastática foi rara, sem diferença aparente entre os grupos. Outros fatores prognósticos como subtipo histológico, grau e *status* de receptor hormonal não foram diferentes entre os grupos.

Foi relatado que o uso de estrogênio associado ao progestagênio aumenta o número de mamografias anormais que requerem avaliações posteriores. 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 THEP, mas não foi estatisticamente significativo. Em alguns estudos epidemiológicos, o uso de estrogênios isolados, em particular por dez anos ou mais, foi associado ao risco aumentado de câncer ovariano. Outros estudos epidemiológicos não verificaram essas associações.

Risco cardiovascular

A THE ou THEP está sendo associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, como IM e AVC, bem como tromboembolismo venoso (TVP e 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) do estudo clínico *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)* controlado de prevenção secundária de doença cardiovascular tratadas com THEP (0,625 mg + 2,5 mg/d), não foi demonstrado benefício cardiovascular. Durante 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 estudo WHI, foi relatado aumento do risco de AVC, estatisticamente significativo, nas mulheres que receberam THEP (0,625 mg-2,5 mg/d) 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 (TVP e 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 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* oito 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 de quatro a seis 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 e 79 anos de idade foi randomizada para receber 0,625 mg de estrogênios isolados ou placebo. Em uma segunda população do WHIMS, uma população de 4.532 mulheres pós-menopausadas entre 65 e 79 anos de idade foi randomizada para receber THEP (0,625 mg-2,5 mg/d) ou placebo. No 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.

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 devem 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 TH.

Anormalidades visuais

Pacientes que receberam 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 deverá ser descontinuado.

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.

Precauções

Exames físicos: antes do início ou da continuidade da TH, deve-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: como a terapia estroprogestativa pode causar algum grau de retenção hídrica, os portadores de afecções que possam ser prejudicados por esse efeito, como asma, epilepsia, enxaqueca, 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) que podem evoluir para pancreatite.

Insuficiência hepática: pode haver redução do metabolismo de estrogênios/progestagênios em pacientes com alteração da função hepática, devendo ser administrados com cautela em tais pacientes.

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-histerectomizadas: 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 ao que seria induzida pelo tratamento com estrogênio isolado. A hiperplasia endometrial pode ser precursora do câncer endometrial. Embora estudos não tenham demonstrado risco de câncer endometrial após tratamento com a associação estrogênio + 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 da lipoproteína de alta densidade – HDL, e aumento da lipoproteína de baixa densidade – 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. Efeito generalizado da terapia de estrogênio na pressão sanguínea não foi encontrado em estudo randomizado, placebo-controlado. A pressão arterial deve ser monitorada em intervalos regulares nas pacientes em uso de estrogênios.

Exacerbação de outras condições: a TH 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.

Hipotiroidismo: pacientes em terapia de reposição de hormônio tireoidiano podem necessitar de doses maiores para manutenção dos níveis hormonais tireoidianos (livres) aceitáveis.

Sangramento uterino: algumas pacientes podem desenvolver manifestações indesejáveis pela estimulação estrogênica excessiva, tais como hemorragia uterina anormal ou excessiva, mastodinia etc.

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

Diversos

Mulheres em tratamento anti-hipertensivo ou pacientes com epilepsia, enxaqueca, diabetes, asma ou insuficiência cardíaca devem ser monitoradas regularmente.

Os sintomas de endometriose podem ser exacerbados. Miomas uterinos pré-existentes podem aumentar de tamanho sob a ação dos estrogênios.

Caso ocorra sangramento irregular após o início da terapia, deve-se fazer diagnóstico por meio de exames complementares para excluir a possibilidade de malignidade.

Pacientes em tratamento prolongado devem ser monitoradas regularmente.

Caso ocorra icterícia, cefaleia intensa (do tipo enxaqueca), distúrbios visuais, distúrbios circulatórios venosos ou hipertensão, deve-se suspender imediatamente o tratamento e informar o médico.

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**

Não é indicado o uso de REPOGEN CICLO durante a gravidez. Na ocorrência de gravidez, o tratamento com REPOGEN CICLO deve ser imediatamente interrompido.

A paciente não deve amamentar durante o tratamento com REPOGEN CICLO. A administração de estrogênios durante a amamentação pode diminuir a quantidade e a qualidade do leite. Quantidades detectáveis de progestagênios foram identificadas no leite materno das mães que receberam o fármaco, mas seu efeito no lactente ainda não foi determinado. Não é indicado o uso de REPOGEN CICLO para prevenção pós-parto do engurgitamento mamário.

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

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

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 ao desenvolvimento prematuro das mamas e à 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 números suficientes de mulheres com 65 anos de idade ou mais para determinar se a resposta difere de mulheres mais jovens. Do número total de mulheres no subestudo com THE do estudo WHI, 46% (n = 4.943) tinham 65 anos ou mais, enquanto 7,1% (n = 767) tinham 75 anos ou mais. Houve um risco relativo maior (THE *versus* placebo) de AVC em mulheres com menos de 75 anos comparado às mulheres com 75 anos ou mais. No subestudo WHIMS com THE, uma população de 2.947 mulheres histerectomizadas, de 65 a 79 anos, foi randomizada para receber THE (0,625 mg/d) ou placebo.

Após acompanhamento médio de 5,2 anos, o risco relativo (THE *versus* placebo) de provável demência foi 1,49 (IC de 95%: 0,83-2,66). O risco absoluto de desenvolvimento de provável demência com estrogênio isolado foi 37 *versus* 25 casos por 10.000 mulheres/ano com placebo. Do número total de mulheres no subestudo do estudo WHI com THEP, 44% (n = 7.320) tinham de 65 a 74 anos ou mais, enquanto 6,6% (n = 1.095) tinham 75 anos ou mais. Houve risco relativo maior de AVC não-fatal e câncer de mama invasivo em mulheres com 75 anos ou mais comparado às mulheres com menos de 75 anos de idade (THEP *versus* placebo). Nas mulheres com mais de 75 anos, o risco aumentado de AVC não-fatal e câncer de mama invasivo observado no grupo THEP comparado ao grupo placebo foi 75 *versus* 24 por 10.000 mulheres/ano e 52 *versus* 12 por 10.000 mulheres/ano, respectivamente. No subestudo WHIMS com THEP, uma população de 4.532 mulheres pós-menopausadas, com idade entre 65 e 79 anos, foi randomizada para THEP (EC 0,625 mg-2,5 mg). No grupo THEP, após acompanhamento médio de quatro anos, o risco relativo (THEP *versus* placebo) de provável demência foi 2,05 (IC de 95%: 1,21-3,48). O risco absoluto de desenvolvimento de provável demência com estrogênio + progestagênio foi 45 *versus* 22 casos por 10.000 mulheres/ano com placebo. Setenta e nove por cento dos casos de provável demência ocorreram em mulheres com mais de 70 anos no grupo THE e 82% dos casos de provável demência ocorreram em mulheres que tinham mais de 70 anos no grupo THEP. A classificação mais comum de provável demência em ambos os grupos de tratamento e grupos placebo foi doença de Alzheimer. Quando os dados das duas populações foram agrupados, conforme previsto no protocolo WHIMS, o risco relativo total reportado para provável demência foi 1,76 (IC de 95%: 1,19-2,60). Já que ambos os subestudos foram conduzidos em mulheres com idades entre 65 e 79 anos, não se sabe se esses resultados se aplicam às mulheres mais jovens pós-menopausadas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dados de estudo de interações medicamentosas com estrogênios conjugados e AMP indicam que a disposição farmacocinética desses fármacos não é alterada quando são administrados concomitantemente.

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 os 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.

Erva-de-são-joão: pacientes em terapia hormonal tratadas concomitantemente com erva-de-são-joão relataram ondas de calor e sangramento vaginal. Esse fitoterápico pode induzir as enzimas microsossomais hepáticas que teoricamente podem diminuir a eficácia da terapia hormonal.

Aminoglutetimida administrada concomitantemente com AMP pode deprimir significativamente a biodisponibilidade do AMP.

Alterações em exames laboratoriais

- Tempo de protrombina acelerado, tempo de tromboplastina parcial e tempo de agregação plaquetária; contagem de plaquetas aumentadas; fatores II, antígeno VII, antígeno VIII, atividade coagulante VIII, IX, X, XII, complexo VII-X, complexo II-VII-X e betatromboglobulina 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 tireóide (TBG) aumentada, levando ao aumento do hormônio da tireóide 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 em frequência igual ou maior do que 5% durante estudo clínico de um ano de duração com a associação de 0,625 mg de estrogênios conjugados e 5,0 mg de AMP:

Sistema digestivo: diarreia, dispepsia, flatulência e náusea.

Sistema musculoesquelético: artralgia e câibras nas pernas.

Sistema nervoso: depressão.

Sistema respiratório: faringite, rinite e sinusite.

Pele e apêndices: prurido.

Sistema urogenital: dor mamária, distúrbio do colo uterino, dismenorreia, leucorreia e vaginite.

Outros: dor abdominal, astenia, dor nas costas, sintomas de resfriado, dor de cabeça, infecção e dor pélvica.

Reações relatadas com terapia estroprogestativa

Sistema urogenital: alterações no padrão de sangramento vaginal, sangramento de escape, spotting, alteração na quantidade da secreção cervical, síndrome pré-menstrual, sintomas de cistite, aumento do tamanho do leiomioma uterino, candidíase vaginal, amenorreia, erosão cervical, câncer ovariano.

Mamas: sensibilidade, aumento, galactorreia, secreção, alterações fibrocísticas das mamas.

Sistema gastrointestinal: náusea, icterícia colestática, alterações de apetite, vômitos, câibras abdominais, inchaço, incidência aumentada de doença da vesícula biliar, pancreatite.

Pele: cloasma ou melasma que persiste quando o fármaco foi descontinuado, eritema multiforme, eritema nodoso, erupção hemorrágica, perda de cabelo, hirsutismo, coceira, urticária, prurido, rash generalizado, rash (alérgico) com ou sem prurido, acne.

Sistema cardiovascular: alteração na pressão sanguínea, trombose venosa superficial e profunda/tromboflebite, embolismo pulmonar, IM, tromboembolismo cerebral.

Sistema nervoso central: dor de cabeça, tontura, depressão mental, distúrbios do humor, ansiedade, irritabilidade, nervosismo, enxaqueca, coreia, insônia, sonolência.

Olhos: lesões neuro-oculares, trombose de retina e neurite óptica, acentuação da curvatura córnea, intolerância a lentes de contato.

Outros: alterações de peso, edema, alterações de libido, fadiga, dor nas costas, tolerância reduzida a carboidratos, agravação da porfiria, pirexia, reações anafiláticas incluindo urticária e angioedema.

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: 1.0033.0072

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.

REP.CIC_3