



Science for a Better Life

Primogyna[®]

Bayer S.A.

Drágeas

1 mg valerato de estradiol e 2 mg valerato de estradiol



Science for a Better Life

Primogyna® valerato de estradiol

APRESENTAÇÃO:

Cartucho contendo 1 blíster com 28 drágeas de 1 mg

Cartucho contendo 1 blíster com 28 drágeas de 2 mg

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada drágea bege de Primogyna® (valerato de estradiol) contém 1 mg de valerato de estradiol.

Excipientes: lactose, amido, povidona, talco, estearato de magnésio, sacarose, macrogol, carbonato de cálcio, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e cera montanglicol

Cada drágea azul de Primogyna® (valerato de estradiol) contém 2 mg de valerato de estradiol.

Excipientes: lactose, amido, povidona, talco, estearato de magnésio, sacarose, macrogol, carbonato de cálcio, glicerol, dióxido de titânio, laca indigotina e cera montanglicol

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE:

1. INDICAÇÕES:

Este medicamento é indicado à terapia de reposição hormonal (TRH) para o tratamento dos sintomas da menopausa em mulheres com útero intacto ou histerectomizadas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

O uso de medicamentos contendo valerato de estradiol para a melhora dos sintomas da menopausa é reconhecido cientificamente.

Na maioria das mulheres de 1 a 2 mg de valerato de estradiol ou estradiol são suficientes para obter efeito terapêutico. Primogyna® (valerato de estradiol) 1 mg contém 1 mg de valerato de estradiol, que corresponde a 0,764 mg de estradiol. Primogyna® (valerato de estradiol) 2 mg contém 2 mg de valerato de estradiol, que corresponde a 1,528 mg de estradiol.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

➤ Farmacodinâmica

Primogyna® (valerato de estradiol) contém o estrogênio valerato de estradiol, um pró-fármaco do 17β-estradiol natural humano.

A ovulação não é inibida durante o uso de Primogyna® (valerato de estradiol) e a produção endógena de hormônios dificilmente é afetada.

Durante o climatério, a redução e posterior perda da secreção do estradiol ovariano pode resultar em uma instabilidade na termorregulação, causando fogachos associados com distúrbios do sono, sudorese excessiva, atrofia urogenital com sintomas de secura vaginal,



Science for a Better Life

dispareunia e incontinência urinária. Menos específicos, mas frequentemente mencionados como parte da síndrome do climatério, são os sintomas como queixas anginosas, palpitações, irritabilidade, nervosismo, falta de energia e de capacidade de concentração, esquecimento, perda da libido, dores musculares e nas articulações. A terapia de reposição hormonal (TRH) alivia muitos desses sintomas provocados pela deficiência de estradiol em mulheres na menopausa.

A TRH com dosagem adequada de estrogênio, como em Primogyna® (valerato de estradiol), reduz a reabsorção óssea e retarda ou cessa a perda de massa óssea na pós-menopausa. Quando o tratamento é interrompido, a massa óssea reduz-se a uma razão comparável àquela encontrada no período da pós-menopausa imediata. Não há evidência de que a TRH restaure a massa óssea aos níveis da pré-menopausa. A reposição hormonal também tem um efeito positivo sobre o conteúdo do colágeno e a espessura da pele e consegue retardar o processo de formação de rugas da pele.

A TRH altera o perfil lipídico: diminui o colesterol total e o LDL-colesterol e pode aumentar o HDL-colesterol e os níveis de triglicérides. Os efeitos metabólicos podem ser anulados em parte pela adição de um progestógeno.

É recomendada a adição de um progestógeno a um regime de reposição estrogênica, como com Primogyna® (valerato de estradiol), por no mínimo 10 dias por ciclo, para mulheres com o útero intacto. Desta forma, reduz-se o risco de hiperplasia endometrial e o risco contínuo de adenocarcinoma nessas mulheres. A adição de um progestógeno ao regime de reposição estrogênica não mostrou interferência na eficácia do estrogênio para o uso indicado.

Estudos observacionais e o estudo “Women’s Health Initiative (WHI)” com estrogênios equinos conjugados (EEC) e acetato de medroxiprogesterona (MPA) sugerem uma redução na morbidade do câncer de colo na pós-menopausa em mulheres que usam TRH. No estudo da WHI com monoterapia de EEC não foi observada redução no risco. Não se sabe se estes dados também se estendem para outros medicamentos e esquemas terapêuticos para TRH.

➤ **Farmacocinética**

Absorção:

O valerato de estradiol é rápida e completamente absorvido. O éster esteroideal divide-se em estradiol e ácido valérico durante a absorção e o metabolismo de primeira passagem no fígado. Ao mesmo tempo, o estradiol passa por um metabolismo intenso até transformar-se, em estrona, estriol e sulfato de estrona. Somente cerca de 3% do estradiol torna-se biodisponível após a administração oral do valerato de estradiol. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade do estradiol.

Distribuição:

Concentrações séricas máximas de estradiol, de aproximadamente 15 pg/ml (ou 30 pg/ml), são geralmente esperadas entre 4 a 9 horas após a ingestão da drágea. Dentro de 24 horas após a ingestão da drágea, espera-se que os níveis séricos do estradiol diminuam até concentrações de cerca de 8 pg/ml (ou 15 pg/ml). O estradiol liga-se à albumina e às proteínas transportadoras de hormônios sexuais (SHBG). A fração do estradiol não-ligado no soro é de cerca de 1 a 1,5% e a fração ligada às proteínas transportadoras de hormônio sexuais é de aproximadamente 30 - 40%.

O volume aparente de distribuição do estradiol após uma única administração intravenosa



Science for a Better Life

é de cerca de 1 l/kg.

Metabolismo:

Após a clivagem do éster exógeno administrado, valerato de estradiol, o metabolismo do fármaco segue os caminhos de biotransformação do estradiol endógeno: é metabolizado principalmente pelo fígado e também por vias extra-hepáticas como, por exemplo, no intestino, rins, músculos esqueléticos e órgãos-alvo. Estes processos envolvem a formação da estrona, estriol, catecolestrogênios e sulfatos e glicuronídeos conjugados destes compostos, os quais são todos claramente menos estrogênicos ou mesmo não-estrogênicos em relação ao estradiol.

Eliminação:

A eliminação sérica total do estradiol, após dose única administrada via intravenosa, mostra grande variabilidade em um intervalo de 10 a 30 ml/min/kg. Uma certa proporção de metabólitos do estradiol é excretada na bile e passa pela circulação êntero-hepática. Enfim, os metabólitos do estradiol são principalmente excretados por via renal como sulfatos e glicuronídeos na urina.

Condições de equilíbrio:

São esperados, aproximadamente, níveis séricos do estradiol duas vezes maiores após múltiplas administrações em relação a uma dose única. Na média, a concentração do estradiol varia entre 15 (ou 30 pg/ml) (nível mínimo) e 30 (ou 60 pg/ml) (nível máximo). A estrona, como um metabólito menos estrogênico, alcança concentrações séricas 8 vezes maiores, aproximadamente. O sulfato de estrona alcança, aproximadamente, concentrações 150 vezes mais altas. Após a interrupção do tratamento, os níveis de pré-tratamento de estradiol e estrona são atingidos dentro de 2 a 3 dias.

➤ Dados de segurança pré-clínico

O perfil toxicológico do estradiol é bem conhecido. Não existem dados pré-clínicos relevantes adicionais àqueles descritos nos demais itens.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

A terapia de reposição hormonal (TRH) não deve ser iniciada na presença de qualquer uma das condições listadas abaixo. Se alguma dessas condições surgir durante a TRH, deve-se descontinuar imediatamente o uso do produto.

- gravidez e lactação;
- sangramento vaginal não-diagnosticado;
- diagnóstico ou suspeita de câncer de mama;
- diagnóstico ou suspeita de condições pré-malignas ou malignas dependentes de esteroides sexuais;
- presença ou história de tumor hepático (benigno ou maligno);
- doença hepática grave;
- tromboembolismo arterial agudo (p.ex., infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral)
- presença ou história de trombose venosa profunda, distúrbios tromboembólicos;
- alto risco de trombose venosa ou arterial;
- hipertrigliceridemia grave;
- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.



Science for a Better Life

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

Antes de iniciar o tratamento, todas as condições/fatores de risco mencionados abaixo devem ser considerados para determinar a relação risco/benefício individual do tratamento para a paciente.

Durante o uso da TRH, a terapia deve ser descontinuada imediatamente caso ocorra pela primeira vez uma contraindicação, assim como, nas seguintes situações:

- ocorrência pela primeira vez de enxaquecas ou cefaleias com intensidade e frequência fora do habitual ou ocorrência de outros sintomas que sejam possíveis sinais prodrômicos de acidente cerebrovascular;
- recorrência de icterícia colestática ou prurido colestático que tenham ocorrido inicialmente durante uma gravidez ou durante uso anterior de esteroides sexuais;
- sintomas ou suspeita de um evento trombótico.

Em caso de ocorrência ou agravamento das seguintes condições ou fatores de risco, deve-se reavaliar a relação risco/benefício individual, considerando a possível necessidade de descontinuar a terapia.

O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentam uma severidade maior de um fator de risco isolado. Este risco aumentado pode ser ainda maior que a simples soma do risco de cada fator. A TRH não deve ser prescrita quando a avaliação risco/benefício for desfavorável.

➤ Tromboembolismo venoso

Estudos epidemiológicos e estudos controlados randomizados sugerem um aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), isto é, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Portanto, a relação risco-benefício deve ser cuidadosamente avaliada, em conjunto com a paciente, quando se prescrever TRH para mulheres que apresentem fator de risco para TEV.

Fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem histórico pessoal ou familiar (a ocorrência de TEV em um familiar em primeiro grau em idade relativamente precoce pode indicar predisposição genética) e obesidade grave. O risco de TEV também aumenta com a idade. Não há consenso sobre a possível influência de veias varicosas no desenvolvimento de TEV.

O risco de TEV pode estar temporariamente aumentado em casos de imobilização prolongada, cirurgia eletiva ou pós-traumática de grande porte ou traumatismo extenso. Dependendo da natureza da ocorrência e da duração da imobilização, deve-se considerar a interrupção temporária da TRH.

➤ Tromboembolismo arterial

Dois grandes estudos clínicos realizados com estrogênios equinos conjugados (EEC) e acetato de medroxiprogesterona (AMP), em esquema de administração contínua, mostraram um possível aumento no risco de cardiopatia coronariana no primeiro ano de uso e nenhum benefício após este período. Um grande estudo clínico com EEC isoladamente demonstrou potencial redução nas taxas de cardiopatia coronariana em mulheres com idade entre 50 e 59 anos e nenhum benefício geral no total da população estudada. Como resultado secundário, verificou-se um aumento de 30 a 40% no risco de acidente vascular cerebral em dois grandes estudos clínicos



Science for a Better Life

utilizando EEC isoladamente ou combinado com MPA. Não se sabe se estes dados também se aplicam a outros produtos utilizados na TRH ou para formas não-orais de administração.

➤ **Doença da vesícula biliar**

É conhecido o aumento da litogenicidade da bile provocado por estrogênios.

Algumas mulheres são predispostas a desenvolver doenças da vesícula biliar durante a terapia estrogênica.

➤ **Demência**

Existe evidência limitada observada em estudos clínicos realizados com produtos contendo estrogênios equinos conjugados (EEC), de que a terapia hormonal pode aumentar o risco de provável demência se iniciada em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos. O risco pode ser diminuído se o tratamento for iniciado no início da menopausa, como observado em outros estudo clínicos. Não se sabe se estes dados também se aplicam a outros produtos utilizados em TRH.

➤ **Tumores**

- Câncer de mama

Estudos observacionais e estudos clínicos relataram um aumento no risco de se ter câncer de mama diagnosticado em mulheres que usaram TRH por muitos anos. Estes resultados podem ser devido ao diagnóstico precoce, aos efeitos da promoção do crescimento de tumores preexistentes ou à combinação de ambos.

A estimativa para risco relativo global de diagnóstico de câncer de mama fornecido em mais de 50 estudos epidemiológicos variou, na maioria dos estudos, entre 1 e 2. O risco relativo aumenta com a duração do tratamento e pode ser mais baixo, ou possivelmente neutro, com a utilização de produtos contendo somente estrogênios. Dois grandes estudos randomizados realizados com EEC administrados isoladamente ou em combinação contínua com AMP mostraram um risco estimado de 0,77 (IC 95%: 0,59 - 1,01) ou de 1,24 (IC 95%: 1,01 - 1,54) após 6 anos de uso de TRH. Não se sabe se o aumento do risco também se aplica a outros produtos utilizados na TRH.

Aumentos similares no diagnóstico de câncer de mama são observados, por exemplo, com o atraso da menopausa natural e em casos de ingestão de bebidas alcoólicas ou adiposidade.

Este risco elevado desaparece nos primeiros anos após ter cessado a TRH.

A maioria dos estudos relata que os tumores diagnosticados em usuárias atuais ou recentes de TRH tendem a ser melhor diferenciados do que aqueles verificados em não-usuárias. Dados referentes à localização para além da área da mama não são conclusivos.

A TRH aumenta a densidade de imagens mamográficas, o que pode afetar adversamente a detecção radiológica do câncer de mama em alguns casos.

- Câncer endometrial



Science for a Better Life

A exposição prolongada a estrogênios administrados isoladamente aumenta o risco de desenvolvimento de hiperplasia ou carcinoma endometrial. Estudos sugerem que a adição apropriada de progestógeno na terapia elimina esse aumento no risco.

- Câncer ovariano

Um estudo epidemiológico encontrou um pequeno aumento no risco de câncer ovariano em mulheres que usaram a terapia de reposição estrogênica (TRE) por longo período (mais que 10 anos), enquanto que em uma metanálise de 15 estudos não foi encontrado aumento no risco em mulheres que usavam TRE. Portanto, a influência da TRE no câncer ovariano não está clara.

- Tumor hepático

Após o uso de hormônios como o contido em Primogyna® (valerato de estradiol) foram observados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, malignos que, em casos isolados, ocasionaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da paciente. Se ocorrerem dores no abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal deve-se incluir tumor hepático nas considerações diagnóstico-diferenciais.

➤ Outras condições

Não foi estabelecida uma associação geral entre o uso da TRH e o desenvolvimento de hipertensão clínica. Foram relatados discretos aumentos na pressão arterial em usuárias de TRH; os aumentos clinicamente relevantes são raros. Entretanto, se em casos individuais ocorrer desenvolvimento de hipertensão clinicamente significativa e persistente durante a TRH, deve-se considerar a descontinuação do tratamento. Distúrbios moderados da função hepática, incluindo hiperbilirrubinemias como a síndrome de Dubin-Johnson ou de Rotor, necessitam de rigorosa supervisão, sendo que a função hepática deve ser monitorada periodicamente. Em caso de piora nos indicadores da função hepática, deve-se descontinuar a TRH.

Mulheres com níveis de triglicérides moderadamente elevados necessitam de acompanhamento especial. A TRH, nestes casos, pode estar associada a um aumento adicional no nível de triglicérides ocasionando risco de pancreatite aguda.

Embora a TRH possa ter efeito na resistência insulínica periférica e na tolerância à glicose, geralmente não há necessidade de alterar o regime terapêutico para pacientes diabéticas que estiverem usando TRH. Entretanto, estas pacientes devem ser cuidadosamente monitoradas durante a terapia.

Algumas pacientes podem desenvolver manifestações indesejáveis geradas pela estimulação estrogênica durante a TRH, como sangramento uterino anormal. Se durante a terapia ocorrer sangramento uterino anormal de forma frequente ou persistente, recomenda-se uma avaliação endometrial.

Leiomiomas uterinos (miomas) podem aumentar de tamanho sob a influência de estrogênios. Caso seja observado este aumento, o tratamento deve ser descontinuado.

Se ocorrer reativação da endometriose durante a TRH, recomenda-se a descontinuação do tratamento.



Science for a Better Life

Se a paciente apresentar diagnóstico de prolactinoma, é necessário um acompanhamento médico rigoroso, incluindo avaliação periódica dos níveis de prolactina.

Ocasionalmente pode ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com história de cloasma gravídico. Mulheres com tendência a cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem em tratamento com TRH.

A ocorrência ou agravamento dos quadros abaixo foram relatados com o uso de TRH. Embora não exista evidência conclusiva da associação com a TRH, as mulheres que apresentarem alguma das condições abaixo e que estiverem sob terapia de reposição hormonal devem ser cuidadosamente monitoradas.

- epilepsia;
- doença benigna da mama;
- asma;
- enxaqueca;
- porfiria;
- otosclerose;
- lúpus eritematoso sistêmico;
- coreia menor.

Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema.

➤ **Gravidez e lactação**

Primogyna® (valerato de estradiol) não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação (veja o item “Contraindicações”). Se ocorrer gravidez durante o uso de Primogyna® (valerato de estradiol), o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

Estudos epidemiológicos extensivos realizados com hormônios esteroides utilizados para contracepção e para terapia de reposição hormonal não revelaram aumento no risco de malformação congênita em crianças cujas mães utilizaram hormônios sexuais antes da gravidez ou efeitos teratogênicos quando hormônios sexuais foram administrados de forma inadvertida durante a fase inicial da gestação.

Pequenas quantidades de hormônios sexuais podem ser excretadas com o leite materno.

➤ **Consultas/exames médicos**

Antes de iniciar ou retomar o uso da TRH, é necessário obter o histórico clínico detalhado e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em “Contraindicações” e “Advertências e precauções”; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente. A frequência e a natureza destas avaliações devem basear-se nas condutas médicas estabelecidas e ser adaptadas a cada usuária, mas, em geral, devem incluir órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical, abdome, mamas e pressão sanguínea.



Science for a Better Life

- **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**
Não foram observados efeitos.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

A contracepção hormonal deve ser descontinuada quando se inicia a TRH e, se necessário, a paciente deve ser orientada a utilizar métodos contraceptivos não-hormonais.

- **Interações com outros medicamentos**

Tratamentos de longa duração com fármacos indutores de enzimas hepáticas (p.ex., vários anticonvulsivantes e antimicrobianos) podem aumentar a depuração de hormônios sexuais e reduzir a eficácia clínica. Tais propriedades indutoras de enzimas hepáticas foram estabelecidas para hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina e rifampicina, assim como suspeita-se da existência dessas propriedades também para oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina. A indução enzimática máxima geralmente não ocorre antes da segunda ou terceira semana, mas pode ser mantida por, no mínimo, quatro semanas após ter cessada a terapia com algum desses fármacos.

Em casos raros, níveis reduzidos de estradiol foram observados com o uso concomitante de certos antibióticos como, por exemplo, penicilinas e tetraciclina. Substâncias que passam por conjugação extensa como, por exemplo, o paracetamol, podem aumentar a biodisponibilidade do estradiol pela inibição competitiva do sistema de conjugação durante a absorção.

Em casos individuais, as necessidades de hipoglicemiantes orais ou insulina podem ser alteradas como resultado do efeito sobre a tolerância à glicose.

- **Interações com bebidas alcoólicas**

A ingestão aguda de bebidas alcoólicas durante a TRH pode ocasionar elevação nos níveis circulantes de estradiol.

- **Alterações em exames laboratoriais**

O uso de esteroides sexuais pode influenciar parâmetros bioquímicos tais como das funções hepática, tireoideana, adrenal e renal, níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), como as globulinas de ligação aos corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

Primogyna® (valerato de estradiol) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade de Primogyna® (valerato de estradiol) é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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



Science for a Better Life

➤ **Características Organolépticas**

Primogyna® (valerato de estradiol) 1 mg apresenta-se na forma de drágeas na cor bege, sem cheiro (odor) ou gosto característico.

Primogyna® (valerato de estradiol) 2 mg apresenta-se na forma de drágeas na cor azul, sem cheiro (odor) ou gosto característico.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:

➤ **Início do uso de Primogyna® (valerato de estradiol)**

Pacientes hysterectomizadas podem iniciar o uso de Primogyna® (valerato de estradiol) a qualquer momento.

Se a paciente apresentar útero intacto e ainda estiver menstruando, o tratamento deve ser iniciado dentro dos primeiros cinco dias da menstruação, com um regime combinado de Primogyna® (valerato de estradiol) e um progestógeno.

Em pacientes amenorreicas, ou com períodos menstruais muito pouco frequentes ou na pós-menopausa, o tratamento pode ser iniciado com um regime combinado em qualquer tempo, desde que seja excluída a existência de gravidez.

➤ **Mudando de outra Terapia de Reposição Hormonal (cíclica, sequencial ou combinada contínua)**

Se a paciente estiver mudando de outra TRH, deve completar o ciclo com o medicamento em uso antes de iniciar a terapia com Primogyna® (valerato de estradiol).

➤ **Posologia**

Deve ser ingerida uma drágea diariamente de 1 mg (drágea bege) ou de 2 mg (drágea azul).

➤ **Administração**

Cada cartela contém drágeas para 28 dias de tratamento. O tratamento é contínuo, ou seja, a próxima cartela deve ser iniciada imediatamente sem intervalo de pausa entre o término de uma cartela e o início de outra.

- Regime combinado:

Para mulheres com útero intacto, recomenda-se o uso de um progestógeno apropriado durante 10-14 dias a cada 4 semanas (TRH combinada sequencial ou cíclica) ou conjuntamente com cada drágea de estrogênio (TRH combinada contínua).

A paciente deve ser adequadamente orientada por seu médico sobre o regime combinado de administração, a fim de facilitar e assegurar o uso correto pela paciente.

As drágeas devem ser ingeridas com um pouco de líquido.

As drágeas devem ser ingeridas preferencialmente no mesmo horário todos os dias.

➤ **Drágeas esquecidas:**

Se ocorrer esquecimento da ingestão de uma drágea no horário habitual, a paciente deve tomá-la assim que possível. Se houver transcorrido mais de 24 horas, não se deve ingerir uma drágea adicional. Caso haja esquecimento de várias drágeas, pode ocorrer sangramento.

➤ **Informações adicionais para populações especiais:**



Science for a Better Life

- Crianças e adolescentes

Primogyna[®] (valerato de estradiol) não é indicado para o uso em crianças e adolescentes.

- Pacientes idosas

Não existem dados que sugiram a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosas. Para mulheres com 65 anos ou mais, vide item “Advertências e Precauções”.

- Pacientes com disfunção hepática

Primogyna[®] (valerato de estradiol) não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção hepática. Primogyna[®] (valerato de estradiol) é contraindicado em mulheres com doença hepática grave (vide item “Contraindicações”).

- Pacientes com disfunção renal

Não foram conduzidos estudos em mulheres com insuficiência renal.

“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”

9. REAÇÕES ADVERSAS:

As reações adversas mais graves associadas à TRH estão listadas no item “Advertências e precauções”.

As seguintes reações adversas foram observadas em usuárias de TRH classificadas por sistema corpóreo (MedDRA SOCs).

| Classificação por sistema corpóreo | Comum (≥1/100 a <1/10) | Incomum (≥1/1.000 a <1/100) | Rara (<1/1.000) |
|--|---|---------------------------------------|---|
| Distúrbios no sistema imunológico | | reação de hipersensibilidade | |
| Distúrbios metabólicos e nutricionais | Aumento ou diminuição de peso corporal | | |
| Distúrbios psiquiátricos | | estados depressivos | ansiedade, aumento ou diminuição da libido |
| Distúrbios no sistema nervoso | cefaleia | vertigem | enxaqueca |
| Distúrbios nos olhos | | distúrbios visuais | intolerância a lentes de contato |
| Distúrbios cardíacos | | palpitações | |
| Distúrbios gastrintestinais | dor abdominal, náusea | dispepsia | distensão abdominal, vômito |
| Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos | erupção cutânea, prurido | eritema nodoso, urticária | hirsutismo, acne |



Science for a Better Life

| | | | |
|---|---|---|---|
| Distúrbios músculo-esqueléticos e nos tecidos conectivos | | | cãibras musculares |
| Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas | sangramento uterino/vaginal, incluindo gotejamento | dor nas mamas, hipersensibilidade dolorosa nas mamas | dismenorreia, secreção vaginal, síndrome semelhante à pré-menstrual, hipertrofia mamária |
| Distúrbios gerais e condições no local de administração | | edema | fadiga |

Foi utilizado o termo MedDRA (versão 8.1) mais apropriado para descrever uma determinada reação e seus sinônimos e condições relacionadas.

Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema (veja item “Advertências e precauções”).

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE:

Estudos de toxicidade aguda não indicaram risco de reações adversas agudas em caso de ingestão inadvertida de uma quantidade múltipla da dose terapêutica diária.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

MS - 1.7056.0068

Farm. Resp.: Dra.Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

Delpharm Lille S.A.S.

Lys Lez Lannoy – França

Embalado por:

Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.

São Paulo – SP

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100 – Socorro



Science for a Better Life

04779-900 – São Paulo - SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
Indústria Brasileira
www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

VE0114-CCDS11





Science for a Better Life

Histórico de alteração da bula

Bula Profissional

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---------------|-------------------|-------------------------------|------------------|--|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| Não aplicável | Não aplicável | Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | VP/VPS | Drágeas 1 mg valerato de estradiol e 2 mg valerato de estradiol |