

**Premarin<sup>®</sup>**

**Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.**

**Creme vaginal**

**0,625 mg**



**Premarin® creme vaginal  
estrogênios conjugados**

**I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome comercial:** Premarin®

**Nome genérico:** estrogênios conjugados

**APRESENTAÇÃO**

Premarin® creme vaginal em embalagem com uma bisnaga contendo 26 g de creme vaginal e aplicador.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: SOMENTE PARA USO VAGINAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada grama de Premarin® creme vaginal contém 0,625 mg de estrogênios conjugados.

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

## II. INFORMAÇÕES À PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Premarin® (estrogênios conjugados) creme vaginal é indicado para o tratamento da atrofia vulvar e vaginal.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Premarin® creme vaginal é uma mistura do hormônio sexual feminino chamado estrogênio obtido de fontes exclusivamente naturais (urina de éguas prenhes), importante no desenvolvimento e manutenção do sistema reprodutor feminino, incluindo a vagina e a região da vulva.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Premarin® creme vaginal não deve ser utilizado por mulheres que apresentem suspeita ou certeza de tumores ginecológicos (útero e mama) dependentes de estrogênio, gravidez confirmada ou suspeita de gravidez, sangramento do útero anormal, história atual ou anterior de tromboembolismo (entupimento de veias ou artérias), doença do fígado ativa ou crônica ou alteração de sua função, problemas confirmados de coagulação do sangue, história de alergia a qualquer dos componentes do medicamento.

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

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

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

Existe um risco adicional e/ou aumentado que pode ser associado ao uso da terapia com estrogênio e progestogênio (tipo de hormônio sexual feminino) em relação ao uso de estrogênio isolado. Incluem-se o aumento do risco de infarto do miocárdio, embolia pulmonar (obstrução de veia no pulmão), câncer de mama invasivo e câncer de ovário.

#### **Risco Cardiovascular**

Tem-se relatado que a terapia de reposição de estrogênio aumenta o risco de acidente vascular cerebral (derrame) e trombose venosa profunda (entupimento das veias).

As pacientes com fatores de risco para doenças trombóticas (coagulação do sangue dentro dos vasos) devem ser cuidadosamente observados.

As pacientes que correm risco de desenvolver enxaqueca com aura podem estar sob risco de acidente vascular cerebral isquêmico e devem ser mantidos sob observação cuidadosa.

#### Acidente Vascular Cerebral (Derrame)

Houve relatos de aumento significativo do risco de acidente vascular cerebral (derrame) em mulheres tratadas com estrogênio isolado (princípio ativo do Premarin® creme vaginal). O tratamento com Premarin® creme vaginal deve ser descontinuado imediatamente no caso de ocorrência ou suspeita de acidente vascular cerebral.

#### Tromboembolismo Venoso (Entupimento de veias)

Houve relatos de aumento do risco de trombose venosa profunda (entupimento das veias) e embolia pulmonar (entupimento das veias no pulmão) em pacientes tratadas com estrogênio isolado. A terapia com Premarin® creme vaginal deve ser descontinuada imediatamente no caso de ocorrência ou suspeita de tromboembolismo venoso.

Premarin® creme vaginal deve ser descontinuado, no mínimo, quatro a seis semanas antes de cirurgia associada a aumento do risco de tromboembolismo ou durante períodos de imobilização prolongada.

Se houver anormalidades visuais, descontinuar Premarin® creme vaginal até que se realize uma investigação em caso de perda repentina da visão, parcial ou total, ou início repentino de proptose (olho deslocado para frente), diplopia (visão dupla) ou enxaqueca. Se o exame revelar papiledema (inchaço da papila – região no fundo do

olho) ou lesões vasculares da retina (lesões de vasos da retina), a medicação deve ser descontinuada. Trombose vascular da retina (obstrução de veia do olho) foi relatada em pacientes recebendo estrógenos com ou sem progestinas.

## **Neoplasias Malignas**

### Câncer Endometrial

O uso de estrogênios isolados em mulheres não-histerectomizadas (que tem útero) foi associado ao aumento do risco de câncer de útero.

O risco relatado de câncer de útero entre as usuárias de estrogênio isolado é cerca de 2 a 12 vezes maior do que nas não-usuárias e, aparentemente, depende da duração do tratamento e da dose de estrogênio. O maior risco parece estar associado ao uso prolongado, com risco 15 a 24 vezes maior para terapias de 5 a 10 anos ou mais, persistindo por, no mínimo, 8 a 15 anos após a descontinuação da terapia de reposição de estrogênios. Demonstrou-se que o acréscimo de progestogênio à terapia com estrogênio na pós-menopausa reduz o risco de hiperplasia endometrial, que pode ser um precursor de câncer de útero.

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

### Câncer de Mama

Houve relatos de risco aumentado de câncer de mama após vários anos de uso de terapia com estrogênio isolado. O risco aumentou com a duração do uso e parece retornar à linha basal em aproximadamente 5 anos após a suspensão do tratamento.

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

### Câncer de Ovário

O uso de estrogênios isolados foi associado a um risco aumentado de câncer de ovário após múltiplos anos de uso.

## **Demência**

Relatou-se um risco aumentado para o desenvolvimento de demência provável em mulheres de 65 a 79 anos de idade tratadas com estrogênios conjugados.

## **Doença da Vesícula Biliar**

Relatou-se aumento de 2 a 4 vezes o risco de doença da vesícula biliar com necessidade de cirurgia em mulheres tratadas com Premarin®.

## **Imune**

### Angioedema

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

## **Retenção de Líquido**

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

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

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

## **Comprometimento da Função do Fígado e Histórico de Icterícia Colestática (coloração amarelada da pele e mucosas por acúmulo de pigmentos biliares, devido à obstrução)**

Deve-se ter cuidado com pacientes com antecedentes de icterícia colestática associada a uso anterior de estrogênios ou a gravidez e, no caso de recorrência, o medicamento deve ser descontinuado. Os estrogênios podem ser pouco metabolizados em pacientes com comprometimento da função do fígado.

### **Elevação da Pressão Arterial**

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

### **Piora de Outras Condições**

A terapia de reposição de estrogênios (Premarin® creme vaginal) pode causar piora da asma, epilepsia, enxaqueca com ou sem aura, otosclerose (alteração do ouvido), porfiria (alteração da hemoglobina), lúpus eritematoso sistêmico, hemangiomas hepáticos (tipo de tumor vascular do fígado) e deve ser utilizada com cuidado em mulheres com essas condições.

A endometriose pode ser piorada com a utilização da terapia de reposição de estrogênio. A adição de um progestogênio deve ser considerada em mulheres que tenham endometriose residual pós-histerectomia (retirada cirúrgica do útero). Poucos casos de transformação maligna de implantes endometriais residuais foram relatados em mulheres tratadas pós-histerectomia com terapia com estrogênio isolado.

### **Hipocalcemia (diminuição anormal do cálcio no sangue)**

Premarin® creme vaginal deve ser utilizado com cuidado em pacientes com doenças que podem levar a hipocalcemia grave.

### **Hipotireoidismo (diminuição da função da tireoide)**

Pacientes em terapia de reposição de hormônio tireoidiano podem necessitar de doses maiores para manter os níveis de hormônios tireoidianos livres em um nível aceitável.

### **Monitorização Laboratorial**

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

### **Preservativo de látex**

Premarin® creme vaginal mostrou diminuir a resistência de preservativos de látex. Deve-se considerar o potencial de Premarin® creme vaginal em diminuir a resistência e contribuir para a falha de preservativos masculino ou feminino, diafragma ou capuz cervical feitos de látex ou borracha.

### **Gravidez**

Premarin® creme vaginal não deve ser utilizado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com Premarin® creme vaginal, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

### **Lactação**

Premarin® creme vaginal não deve ser usado durante a lactação.

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

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Avaliações periódicas ginecológicas e gerais completas devem ser realizadas. Converse com o seu médico.

### **Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco**

#### **Pacientes Idosas**

Relatou-se um risco aumentado de acidente vascular cerebral com o uso de estrogênio isolado em mulheres na pós-menopausa de 65 anos ou mais.

Relatou-se um risco aumentado para o desenvolvimento de provável demência em mulheres de 65 a 79 anos com o uso de estrogênio isolado.

## Uso Pediátrico

Premarin® creme vaginal não é indicado para crianças.

## Interações Medicamentosas

Não há alteração nos níveis dos medicamentos no sangue quando estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona são administrados concomitantemente.

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

## Possíveis alterações fisiológicas no resultado de exames laboratoriais

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

Os estrogênios aumentam a globulina ligadora de tiroxina (TBG), resultando em aumento do hormônio tireoideano total circulante, conforme medido pelo iodo ligado a proteína (PBI), níveis de T<sub>4</sub> por coluna ou radioimunoensaio ou níveis de T<sub>3</sub> por radioimunoensaio. A captação de T<sub>3</sub> por resina diminui, refletindo os níveis elevados de TBG. Não há alteração nas concentrações de T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> livres.

Outras proteínas de ligação podem estar elevadas no soro, ou seja, globulina de ligação a corticosteroides (CBG), globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG), levando ao aumento dos corticosteroides e esteroides sexuais circulantes, respectivamente. As concentrações de hormônios biologicamente ativos ou livres podem ser diminuídas. Pode haver aumento de outras proteínas plasmáticas (substrato angiotensinogênio/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

Aumento das concentrações plasmáticas das subfrações de colesterol HDL e HDL<sub>2</sub>, redução das concentrações de colesterol LDL, níveis aumentados de triglicerídeos.

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

A resposta à metirapona pode ser reduzida.

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

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

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

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

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

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

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

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

Características do produto: creme branco, homogêneo, livre de materiais estranhos e grumos.

## 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO

### USO VAGINAL

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

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

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

#### Instruções para uso do aplicador:

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

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

#### Para limpar:

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

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

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

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

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

## 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Reações adversas: sangramento vaginal, cólica menstrual, dor pélvica, dor, aumento da sensibilidade e aumento do volume das mamas e secreção mamária, reações no local da administração, incluindo queimação, irritação e coceira genital, secreção vaginal, corrimento, desenvolvimento excessivo das glândulas mamárias masculinas, aumento do tamanho de mioma uterino, hiperplasia endometrial, náuseas, vômitos, distensão, dor abdominal, pancreatite (inflamação do pâncreas), colite isquêmica (inflamação do intestino grosso por falta de sangue), tontura, dor de cabeça, enxaqueca, nervosismo, acidente vascular cerebral (derrames), exacerbação de coreia (doença neurológica que cursa com movimentos involuntários), artralgia (dor nas articulações (juntas)), câibras nas pernas, alterações na libido (no desejo sexual), alterações de humor, irritabilidade, depressão, demência, embolia pulmonar obstrução de artéria no pulmão), trombose venosa (entupimento das veias), inchaço no local da administração, queda de cabelo, manchas no rosto, crescimento excessivo de pêlos no corpo, coceira, lesões de pele, alterações da função do fígado e vesícula biliar, vaginite (inflamação da vagina), incluindo candidíase vaginal, síndrome do tipo cistite (inflamação da bexiga), câncer de mama, câncer ovariano, alterações fibrocísticas da mama, câncer de útero, aumento de hemangiomas hepáticos (alteração dos vasos sanguíneos no fígado), crescimento potencial de meningioma benigno (tumor na meninge), reações anafiláticas/anafilactoides (alergias graves), incluindo urticária e angioedema (inchaço das partes mais profundas da pele ou da mucosa, geralmente de origem alérgica), hipersensibilidade (alergia), intolerância à glicose, hipocalcemia (diminuição

dos níveis de cálcio no sangue em pacientes com condições preexistentes de hipocalcemia), intolerância a lentes de contato, trombose vascular retiniana (entupimento de vasos na retina – fundo do olho), infarto do miocárdio, alterações no peso, aumento dos triglicerídeos, aumento da pressão arterial e puberdade precoce. Informe seu médico qualquer reação que possa ocorrer.

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

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

A superdosagem pode causar náuseas, vômitos, aumento da sensibilidade das mamas, tontura, dor abdominal, sonolência, fadiga e pode ocorrer sangramento por supressão em mulheres. Não há antídoto específico e o tratamento da superdosagem deve ser sintomático quando necessário. Consulte seu médico.

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





### III. DIZERES LEGAIS

MS - 1.2110.0015

Farmacêutica Responsável: Edina S. M. Nakamura – CRF- SP nº 9258

**Registrado por:**

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1860

CEP 04717-904 – São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

**Fabricado e Embalado por:**

Wyeth, S.de RL. de C.V.

Cidade do México, Distrito Federal, México

**Importado por:**

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Castelo Branco, km 32,5.

CEP 06696-270 – Itapevi – SP

CNPJ nº 61.072.393/0039-06

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

PRMCRV\_06



A Wyeth é uma empresa do Grupo



**Wyeth®**



**Premarin<sup>®</sup>**

**Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.**

**Drágeas**

**0,3 mg ou 0,625 mg**



**Premarin® drágeas  
estrogênios conjugados**

**I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome comercial:** Premarin®

**Nome genérico:** estrogênios conjugados

**APRESENTAÇÕES**

Premarin® 0,3 mg ou 0,625 mg em embalagem contendo 28 drágeas.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada drágea de Premarin® 0,3 mg contém 0,3 mg de estrogênios conjugados.

Excipientes: metilcelulose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, goma laca, macrogol, monooleato de glicerila, sulfato de cálcio anidro, sacarose (açúcar), celulose microcristalina, dióxido de titânio, cera de carnaúba, ácido esteárico, tinta comestível branca e corante Opalux verde.

Cada drágea de Premarin® de 0,625 mg contém 0,625 mg de estrogênios conjugados.

Excipientes: metilcelulose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, goma laca, macrogol, monooleato de glicerila, sulfato de cálcio anidro, sacarose (açúcar), celulose microcristalina, dióxido de titânio, cera de carnaúba, ácido esteárico, tinta comestível branca e corante Opalux marrom.

## II. INFORMAÇÕES À PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Premarin® (estrogênios conjugados) drágeas é indicado para:

- Tratamento de fogachos (sensação de calor) moderados a intensos, associados com a menopausa.
- Tratamento da atrofia vaginal e vulvar (sintomas de secura e coceira).
- Prevenção da osteoporose na pós-menopausa em mulheres com risco de fraturas.
- Tratamento da falta ou diminuição de estrogênio devido à baixa produção por remoção cirúrgica dos ovários ou de sua insuficiência.

O tratamento com estrogênios conjugados isolados está indicado para mulheres sem útero.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Premarin® drágeas é uma mistura do hormônio sexual feminino chamado estrogênio obtido de fontes exclusivamente naturais (urina de éguas prenhes), importante no desenvolvimento e manutenção do sistema reprodutor feminino, incluindo a vagina e a região da vulva.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Premarin® drágeas não deve ser utilizado por mulheres que apresentem suspeita ou certeza de tumores ginecológicos (útero e mama), gravidez confirmada ou suspeita de gravidez, sangramento do útero anormal, história atual ou anterior de tromboembolismo (entupimento de veias ou artérias), doença do fígado ativa ou crônica ou alteração de sua função, problemas confirmados de coagulação do sangue, história de alergia a qualquer dos componentes do medicamento.

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

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

Existe um risco adicional e/ou aumentado que pode ser associado ao uso da terapia com estrogênio e progestogênio (tipo de hormônio sexual feminino) em relação ao uso de estrogênio isolado. Incluem-se o aumento do risco de infarto do miocárdio, embolia pulmonar (obstrução de veia no pulmão), câncer de mama invasivo e câncer de ovário.

#### **Risco Cardiovascular**

Tem-se relatado que a terapia de reposição de estrogênio aumenta o risco de acidente vascular cerebral (derrame) e trombose venosa profunda (entupimento das veias).

As pacientes com fatores de risco para doenças trombóticas (coagulação do sangue dentro dos vasos) devem ser cuidadosamente observados.

As pacientes que correm risco de desenvolver enxaqueca com aura podem estar sob risco de acidente vascular cerebral isquêmico e devem ser mantidos sob observação cuidadosa.

#### Acidente Vascular Cerebral (Derrame)

Houve relatos de aumento significativo do risco de acidente vascular cerebral (derrame) em mulheres tratadas com estrogênio isolado (princípio ativo do Premarin® drágeas). O tratamento com Premarin® drágeas deve ser descontinuado imediatamente no caso de ocorrência ou suspeita de acidente vascular cerebral.

#### Tromboembolismo Venoso (Entupimento de veias)

Houve relatos de aumento do risco de trombose venosa profunda (entupimento das veias) e embolia pulmonar (entupimento das artérias no pulmão) em pacientes tratadas com estrogênio isolado. A terapia com Premarin® drágeas deve ser descontinuada imediatamente no caso de ocorrência ou suspeita de tromboembolismo venoso.

Premarin® drágeas deve ser descontinuado, no mínimo, quatro a seis semanas antes de cirurgia associada a

aumento do risco de tromboembolismo ou durante períodos de imobilização prolongada.

Se houver anormalidades visuais, descontinuar Premarin® drágeas até que se realize uma investigação em caso de perda repentina da visão, parcial ou total, ou início repentino de proptose (olho deslocado para frente), diplopia (visão dupla) ou enxaqueca. Se o exame revelar papiledema (inchaço da papila – região no fundo do olho) ou lesões vasculares da retina (lesões de vasos da retina), a medicação deve ser descontinuada. Trombose vascular da retina (obstrução de veia do olho) foi relatada em pacientes recebendo estrógenos com ou sem progestinas.

## **Neoplasias Malignas**

### Câncer Endometrial

O uso de estrogênios isolados em mulheres não-histerectomizadas (que tem útero) foi associado ao aumento do risco de câncer de útero.

O risco relatado de câncer do útero entre as usuárias de estrogênio isolado é cerca de 2 a 12 vezes maior do que nas não-usuárias e, aparentemente, depende da duração do tratamento e da dose de estrogênio. O maior risco parece estar associado ao uso prolongado, com risco 15 a 24 vezes maior para terapias de 5 a 10 anos ou mais, persistindo por, no mínimo, 8 a 15 anos após a descontinuação da terapia de reposição de estrogênios. Demonstrou-se que o acréscimo de progestogênio à terapia com estrogênio na pós-menopausa reduz o risco de hiperplasia endometrial, que pode ser um precursor de câncer de útero.

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

### Câncer de Mama

Houve relatos de risco aumentado de câncer de mama após vários anos de uso de terapia com estrogênio isolado. O risco aumentou com a duração do uso e parece retornar à linha basal em aproximadamente 5 anos após a suspensão do tratamento.

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

### Câncer de Ovário

O uso de estrogênios isolados foi associado a um risco aumentado de câncer de ovário após múltiplos anos de uso.

## **Demência**

Relatou-se um risco aumentado para o desenvolvimento de demência provável em mulheres de 65 a 79 anos de idade tratadas com estrogênios conjugados.

## **Doença da Vesícula Biliar**

Relatou-se aumento de 2 a 4 vezes o risco de doença da vesícula biliar com necessidade de cirurgia em mulheres tratadas com Premarin®.

## **Imune**

### Angioedema

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

## **Retenção de Líquido**

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

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

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

**Comprometimento da Função do Fígado e Histórico de Icterícia Colestática (coloração amarelada da pele e mucosas por acúmulo de pigmentos biliares, devido à obstrução)**

Deve-se ter cuidado com pacientes com antecedentes de icterícia colestática associada a uso anterior de estrogênios ou a gravidez e, no caso de recorrência, o medicamento deve ser descontinuado. Os estrogênios podem ser pouco metabolizados em pacientes com comprometimento da função do fígado.

**Elevação da Pressão Arterial**

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

**Piora de Outras Condições**

A terapia de reposição de estrogênios (Premarin® drágeas) pode causar piora da asma, epilepsia, enxaqueca com ou sem aura, otosclerose (alteração do ouvido), porfiria (alteração da hemoglobina), lúpus eritematoso sistêmico, hemangiomas hepáticos (tipo de tumor vascular do fígado) e deve ser utilizada com cuidado em mulheres com essas condições.

A endometriose pode ser piorada com a utilização da terapia de reposição de estrogênio. A adição de um progestogênio deve ser considerada em mulheres que tenham endometriose residual pós-histerectomia (retirada cirúrgica do útero). Poucos casos de transformação maligna de implantes endometriais residuais foram relatados em mulheres tratadas pós-histerectomia com terapia com estrogênio isolado.

**Hipocalcemia (diminuição anormal do cálcio no sangue)**

Premarin® drágeas deve ser utilizado com cuidado em pacientes com doenças que podem levar a hipocalcemia grave.

**Hipotireoidismo (diminuição da função da tireoide)**

Pacientes em terapia de reposição de hormônio tireoidiano podem necessitar de doses maiores para manter os níveis de hormônios tireoidianos livres em um nível aceitável.

**Monitorização Laboratorial**

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

**Gravidez**

Premarin® drágeas não devem ser utilizados durante a gravidez. Se ocorrer gravidez durante o tratamento com Premarin® drágeas, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

**Lactação**

Premarin® drágeas não devem ser usadas durante a lactação.

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

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

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

Avaliações periódicas ginecológicas e gerais completas devem ser realizadas. Converse com o seu médico.

## Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco

### Pacientes Idosas

Relatou-se um risco aumentado de acidente vascular cerebral com o uso de estrogênio isolado em mulheres na pós-menopausa de 65 anos ou mais.

Relatou-se um risco aumentado para o desenvolvimento de provável demência em mulheres de 65 a 79 anos.

### Uso Pediátrico

Premarin® drágeas não é indicado para crianças.

### Interações Medicamentosas

Não há alteração nos níveis dos medicamentos no sangue quando estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona são administrados concomitantemente.

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

### Possíveis Alterações Fisiológicas no Resultado de Exames Laboratoriais

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

Os estrogênios aumentam a globulina ligadora de tiroxina (TBG), resultando em aumento do hormônio tireoideano total circulante, conforme medido pelo iodo ligado a proteína (PBI), níveis de T<sub>4</sub> por coluna ou radioimunoensaio ou níveis de T<sub>3</sub> por radioimunoensaio. A captação de T<sub>3</sub> por resina diminui, refletindo os níveis elevados de TBG. Não há alteração nas concentrações de T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> livres.

Outras proteínas de ligação podem estar elevadas no soro, ou seja, globulina de ligação a corticosteroides (CBG), globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG), levando ao aumento dos corticosteroides e esteroides sexuais circulantes, respectivamente. As concentrações de hormônios biologicamente ativos ou livres podem ser diminuídas. Pode haver aumento de outras proteínas plasmáticas (substrato angiotensinogênio/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

Aumento das concentrações plasmáticas das subfrações de colesterol HDL e HDL<sub>2</sub>, redução das concentrações de colesterol LDL, níveis aumentados de triglicerídeos.

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

A resposta à metirapona pode ser reduzida.

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

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

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

Premarin® drágeas deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Guarde-o em sua embalagem original.**

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

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

Características do produto:

Premarin® 0,3 mg: drágea elíptica, biconvexa de cor verde com impressão “0,3” em tinta branca.

Premarin® 0,625 mg: drágea elíptica, biconvexa, marrom, com impressão “0,625” em tinta branca.

## 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

As drágeas de Premarin® são de uso oral. A administração pode ser contínua (sem interrupção do tratamento) ou cíclica (três semanas com medicação e uma semana sem).

Deve-se utilizar a menor dose que controle os sintomas. Converse com o seu médico para a melhor dose para você.

**Uso concomitante de progestogênio (tipo de hormônio sexual feminino):** A adição de um progestogênio durante a administração estrogênica reduz o risco do aumento do número de células da parede do útero e câncer do útero, o qual tem sido associado ao uso prolongado de estrogênios isolados.

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

Recomenda-se, a critério médico, as seguintes doses:

- Sintomas vasomotores (fogachos - calores): 0,625 mg a 1,25 mg por dia.
- Atrofia vulvar e vaginal (secura e coceira): 0,3 mg a 1,25 mg (ou mesmo doses maiores) por dia, dependendo da resposta individual nos tecidos.
- Osteoporose: 0,625 mg por dia.
- Remoção cirúrgica dos ovários e insuficiência ovariana primária: 1,25 mg por dia. Ajustar a dose de acordo com a gravidade dos sintomas e resposta da paciente. Na manutenção, a dose deve ser ajustada para o menor nível que promova o controle efetivo da sintomatologia.
- Hipogonadismo feminino (alteração de desenvolvimento dos ovários): 2,5 mg a 7,5 mg por dia, em doses divididas, por 20 dias, seguidos por um período de 10 dias sem medicação. Se não ocorrer sangramento menstrual até o final deste período, deve-se repetir o mesmo esquema de tratamento. O número de ciclos de tratamento estrogênico necessário para produzir sangramento pode variar dependendo da resposta do endométrio. Se ocorrer sangramento antes do final do período de 10 dias, deve-se iniciar um regime cíclico estrogênio-progestogênio com 2,5 mg a 7,5 mg por dia de **Premarin®** drágeas, em doses divididas por 20 dias. Durante os últimos cinco dias de medicação estrogênica, administrar um progestogênio oral. Se ocorrer sangramento antes do final do período de 20 dias, o tratamento deverá ser interrompido e reiniciado no 5º dia de sangramento.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

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

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

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



## 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Premarin® drágeas pode causar o aparecimento de reações desagradáveis tais como:

**Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):** sangramento vaginal, dor, aumento da sensibilidade e do volume mamário e secreção da mama, corrimento, dor das juntas, câibras nas pernas, queda de cabelo, alterações no peso (aumento ou diminuição), aumento dos triglicerídeos.

**Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** alteração do fluxo menstrual, alteração do colo uterino e secreção cervical, náuseas, distensão, dor abdominal, tontura, cefaleia, enxaqueca, nervosismo, alterações no desejo sexual, distúrbios de humor, depressão, demência, entupimento das veias, obstrução de artérias pulmonares, inchaço, manchas no rosto, crescimento exagerado de pêlos no corpo, prurido (coceira), manchas vermelhas pelo corpo, doença da vesícula biliar, vaginite (inflamação da vagina), incluindo candidíase vaginal, sensibilidade anormal, intolerância a lentes de contato.

**Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** dor menstrual/pélvica, saída espontânea de leite pela mama, sem estar grávida ou ter tido bebê, aumento do tamanho de mioma uterino, vômitos, pancreatite (inflamação do pâncreas), colite isquêmica (inflamação do intestino grosso por falta de sangue), acidente vascular cerebral (derrame), exacerbação da epilepsia, irritabilidade. Inflamação e entupimento de veia superficial, câncer de mama, câncer de ovário, alteração fibrocística da mama, crescimento potencial de meningioma benigno (tumor na meninge), urticária, edema dos vasos sanguíneos, reações alérgicas intensas e gravíssimas, intolerância à glicose, infarto do miocárdio, exacerbação da asma.

**Reações muito raras: (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento) (converse com o seu médico para essas doenças raras):** hiperplasia endometrial (aumento da endometrio), exacerbação de coreia (doença neurológica que cursa com movimentos involuntários), eritema multiforme (manchas avermelhadas, bolhas e feridas na pele), eritema nodoso (manchas avermelhadas na pele), icterícia colestática (coloração amarelada da pele e mucosas por acúmulo de pigmentos biliares, devido a obstrução), câncer do útero, aumento de hemangiomas hepáticos (alterações dos vasos sanguíneos no fígado), exacerbação da porfiria (alteração na hemoglobina – molécula presente nas células sanguíneas), redução do nível de cálcio (em pacientes com doença que pode predispor à redução grave do nível de cálcio), trombose vascular retiniana (entupimento de vasos na retina – fundo do olho), aumento da pressão arterial.

**Frequência desconhecida:** desenvolvimento excessivo das glândulas mamárias masculinas.

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

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

A superdosagem pode causar náuseas, vômitos, aumento da sensibilidade das mamas, tontura, dor abdominal, sonolência, fadiga e pode ocorrer sangramento por supressão em mulheres. Não há antídoto específico e o tratamento da superdosagem deve ser sintomático quando necessário. Consulte seu médico.

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



### III. DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0015

Farmacêutica Responsável: Edina S. M. Nakamura – CRF- SP nº 9258

**Registrado por:**

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1860

CEP 04717-904 – São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

**Fabricado por:**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Newbridge – County Kildare – Irlanda

**Importado e embalado por:**

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Castelo Branco, km 32,5.

CEP 06696-270 – Itapevi – SP

CNPJ nº 61.072.393/0039-06

Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

PRMDRA\_07



A Wyeth é uma empresa do Grupo



**Wyeth®**





## HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
12/08/2014		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2014		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"><li>DIZERES LEGAIS</li></ul>	VP/VPS	0,3 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 28 0,625 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 28 0,625 MG/G CREM VAG CT BG AL X 26 G + APLIC
27/06/2014		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"><li>IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</li><li>APRESENTAÇÕES</li><li>COMPOSIÇÃO</li><li>QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</li><li>O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li><li>ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</li><li>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li><li>O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?</li><li>RESULTADOS DE EFICÁCIA</li><li>CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li><li>CONTRAINDICAÇÕES</li></ul>	VP/VPS	0,3 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 28 0,625 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 28 0,625 MG/G CREM VAG CT BG AL X 26 G + APLIC



							<ul style="list-style-type: none"><li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li><li>• INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</li><li>• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</li><li>• REAÇÕES ADVERSAS</li><li>• DIZERES LEGAIS</li></ul>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--