



Primogyna®

Bayer S.A.

comprimido revestido

1 mg valerato de estradiol



Primogyna® 1 mg

valerato de estradiol

APRESENTAÇÃO:

Cartucho contendo 1 e 3 blísteres com 28 comprimidos revestidos de 1 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

➤ Farmacodinâmica

Primogyna® (valerato de estradiol) contém o estrogênio valerato de estradiol, um pró-fármaco do 17 β -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 ondas de calor associadas com distúrbios do sono e sudorese excessiva, atrofia urogenital com sintomas de secura vaginal, 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 concentração 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 esteroidal é clivado 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 se torna 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 do comprimido revestido. Dentro de 24 horas após a ingestão do comprimido revestido, 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 hormônios sexuais é de aproximadamente 30 - 40%.

O volume aparente de distribuição do estradiol após uma única administração intravenosa 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 entero-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. Em 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 aproximadamente 8 vezes maiores. 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-clínicos

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.

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 possuam uma combinação de fatores de risco ou apresentem 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 sugeriram um aumento do risco relativo (RR) 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 trauma 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 doença arterial coronariana (DAC) 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 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 a partir de 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 estudos clínicos. Não se sabe se estes dados também se aplicam a outros produtos utilizados em TRH.

➤ Tumores

- Câncer de mama

Estudos observacionais e clínicos relataram aumento do risco de câncer de mama em mulheres que usaram TRH por muitos anos. Estes resultados podem ser devido ao diagnóstico precoce, dos efeitos que promovem o crescimento de tumores preexistentes ou da combinação de ambos.

Estimativas para risco relativo global de diagnóstico de câncer de mama fornecidas em mais de 50 estudos epidemiológicos variaram, 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 (Intervalo de Confiança (IC) de 95%: 0,59 - 1,01) ou de 1,24 (IC de 95%: 1,01 - 1,54) após 6 anos 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, consumo de bebidas alcoólicas ou adiposidade.

O excesso de risco diminui dentro de poucos anos após ter cessado a TRH.

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

- Câncer de ovário

A prevalência de câncer de ovário é menor do que a prevalência de câncer de mama.

Uma metanálise de 52 estudos epidemiológicos relatou que o risco global de ser diagnosticado câncer de ovário é ligeiramente aumentado para as usuárias de TRH em comparação com mulheres que nunca usaram TRH (estudos prospectivos: RR 1,20, IC de 95% 1,15-1,26; todos os estudos combinados: RR 1,14, IC de 95% 1,10-1,19). Em usuárias atuais de TRH o risco de câncer de ovário aumentou ainda mais (RR 1,43, IC de 95% 1,31-1,56).

Essas associações não foram demonstradas em todos os estudos, incluindo ensaios clínicos controlados randomizados, como por exemplo, “Women’s Health Initiative (WHI)”.



Além disso, não foi consistentemente demonstrado um efeito de duração de exposição, mas o risco pode ser mais relevante com o uso prolongado (vários anos).

- Câncer de endométrio

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

- Tumor hepático

Após o uso de hormônios como o contido em Primogyna® (valerato de estradiol) foram observados raros casos de tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores 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.

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

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.

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

Gravidez

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.

Lactação

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

“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento (Categoria X).”

➤ **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.

➤ **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas em usuárias de Primogyna® (valerato de estradiol).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Nota: As informações de medicamentos usados concomitantemente devem ser consultadas para que sejam identificadas potenciais interações.

➤ **Efeitos de outros medicamentos sobre Primogyna® (valerato de estradiol)**

Podem ocorrer interações com medicamentos que induzem as enzimas microssomais as quais podem resultar em aumento da depuração de hormônios sexuais e que podem levar a alterações no perfil do sangramento uterino e/ou redução do efeito terapêutico.

- Substâncias que aumentam a depuração dos hormônios sexuais (eficácia diminuída por indução enzimática), por exemplo: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo erva-de-São-João.

A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias de tratamento e



atinge graus máximos geralmente em poucas semanas. A indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas após a descontinuação da medicação.

- Substâncias com efeitos variáveis na depuração de hormônios sexuais

Quando coadministrados com hormônios sexuais, muitos inibidores de protease e inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV / HCV podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas do estrogênio. Em alguns casos estas alterações podem ser clinicamente relevantes.

- Substâncias que diminuem a depuração de hormônios sexuais (inibidores enzimáticos)

Inibidores potentes e moderados do CYP3A4, tais como antifúngicos azólicos (por exemplo, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol), macrolídeos (por exemplo, claritromicina, eritromicina), verapamil, diltiazem e suco de toranja (“grapefruit”) podem aumentar as concentrações plasmáticas do estrogênio.

Substâncias que sofrem conjugação substancial, como por exemplo, o paracetamol, podem aumentar a biodisponibilidade do estradiol pela inibição competitiva do sistema de conjugação durante a absorção.

➤ **Interações com bebidas alcoólicas**

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

➤ **Outras formas de interação**

- Exames laboratoriais

O uso de esteroides sexuais pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoidiana, adrenal e renal, níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros do metabolismo de carboidratos, da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial normal.

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.”

➤ **Características Organolépticas**

Primogyna® (valerato de estradiol) 1 mg apresenta-se na forma de comprimidos revestidos na cor bege, 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:

A contracepção hormonal deve ser interrompida quando a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) for iniciada e, se necessário, a paciente deve ser orientada a adotar medidas contraceptivas não hormonais.

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

Pacientes histerectomizadas 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 ingerido um comprimido revestido diariamente de 1 mg (comprimido revestido bege).

➤ **Administração**

Cada cartela contém comprimidos revestidos 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 comprimido revestido 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. Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos com um pouco de líquido. Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos preferencialmente no mesmo horário todos os dias.

➤ **Comprimidos revestidos esquecidos:**

Se ocorrer esquecimento da ingestão de um comprimido revestido no horário habitual, a paciente deve tomá-lo assim que possível. Se houver transcorrido mais de 24 horas, não se deve ingerir um comprimido revestido adicional. Caso haja esquecimento de vários comprimidos revestidos, pode ocorrer sangramento.

➤ **Informações adicionais para populações especiais:**

- 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.

- 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 presença ou histórico de tumores hepáticos e com doença hepática grave (vide item “Contraindicações”). Para mulheres com insuficiência hepática, é necessária supervisão cuidadosa e em caso de deterioração dos marcadores da função hepática, o uso de TRH deve ser interrompido (veja item “Advertências e precauções”).

- Pacientes com disfunção renal

Primogyna® (valerato de estradiol) não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção 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”.

A tabela abaixo relata as reações adversas que 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 de peso corporal, diminuição de peso corporal		
Distúrbios psiquiátricos		estados depressivos	ansiedade, aumento da libido, 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
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, aumento das mamas



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.

Descrição das reações adversas selecionadas

Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema (veja item “Advertências e precauções”). Em estudos epidemiológicos, TRH apenas com estrogênio ou com a combinação de estrogênio-progestógeno foram associados com risco levemente aumentado de câncer de ovário. O risco pode ser mais relevante com o uso prolongado (durante vários anos) (veja item “Advertências e precauções”).

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.”

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.

A superdose pode causar náuseas e vômitos e, em algumas mulheres, sangramento por privação.

Não existe um antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS:

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

Ou



Bayer Weimar GmbH und Co. KG
Weimar – Alemanha

Embalado por:
Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.
São Paulo – SP

Ou

Bayer Weimar GmbH und Co. KG
Weimar – Alemanha

Importado por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100
04779-900 – Socorro – São Paulo – SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

Indústria Brasileira

SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/08/2022.



VE0122-CCDS14



Bula Profissional de Saúde - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/06/2014	0508936/14-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	0508936/14-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	Não aplicável	VP/VPS	2 MG DRG / 2 MG + 0,25 MG DRG
14/04/2021	1431075/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2021	1431075/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2021	- Reações adversas	VPS	2 MG DRG / 2 MG + 0,25 MG DRG
09/06/2021	2230260/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2021	2230260/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2021	<u>VP:</u> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? <u>VPS:</u> 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 10. Superdose	VP/VPS	2 MG DRG / 2 MG + 0,25 MG DRG



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/08/2021	3064616/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2021	3064616/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2021	<p><u>VP:</u> Composição 2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p><u>VPS:</u> Composição 2. Resultados de eficácia. 3. Características farmacológicas. 4. Contraindicações. 5. Advertências e precauções. 6. Interações medicamentosas. 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas.</p>	VP/VPS	2 MG DRG / 2 MG + 0,25 MG DRG



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/11/2021	4479324/21-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2021	4479324/21-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2021	<u>VP:</u> Apresentação Composição No texto de bula em geral de “Drágeas para “Comprimido revestido”. Dizeres Legais <u>VPS</u> Apresentação Composição No texto de bula em geral de “Drágeas para “Comprimido revestido”. Dizeres Legais	VP/VPS	2 MG COM REV / 2 MG + 0,25 MG COM REV
05/08/2022	Não aplicável	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2022	Não aplicável	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	<u>Apresentação</u>	VP/VPS	2 MG COM REV / 2 MG + 0,25 MG COM REV



Primogyna[®]

Bayer S.A.
comprimido revestido
2 mg valerato de estradiol



Primogyna® 2 mg

valerato de estradiol

APRESENTAÇÃO:

Cartucho contendo 1 blíster com 28 comprimidos revestidos de 2 mg

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido branco de Primogyna® (valerato de estradiol) contém 2 mg de valerato de estradiol.

Excipientes: lactose monoidratada, amido, povidona, talco, estearato de magnésio, sacarose, macrogol, carbonato de cálcio 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) 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 ondas de calor associadas com distúrbios do sono e sudorese excessiva, atrofia urogenital com sintomas de secura vaginal, 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 concentração 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 esteroidal é clivado 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 se torna 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 do comprimido revestido. Dentro de 24 horas após a ingestão do comprimido revestido, 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 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 entero-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 aproximadamente 8 vezes maiores. 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-clínicos



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.

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 possuam uma combinação de fatores de risco ou apresentem 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 sugeriram um aumento do risco relativo (RR) 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 trauma 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 doença arterial coronariana (DAC) 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 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 a partir de 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 estudos clínicos. Não se sabe se estes dados também se aplicam a outros produtos utilizados em TRH.

➤ **Tumores**

- **Câncer de mama**

Estudos observacionais e clínicos relataram aumento do risco de câncer de mama em mulheres que usaram TRH por muitos anos. Estes resultados podem ser devido ao diagnóstico precoce, dos efeitos que promovem o crescimento de tumores preexistentes ou da combinação de ambos.

Estimativas para risco relativo global de diagnóstico de câncer de mama fornecidas em mais de 50 estudos epidemiológicos variaram, 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 (Intervalo de Confiança (IC) de 95%: 0,59 - 1,01) ou de 1,24 (IC de 95%: 1,01 - 1,54) após 6 anos 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, consumo de bebidas alcoólicas ou adiposidade.

O excesso de risco diminui dentro de poucos anos após ter cessado a TRH.

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

- **Câncer de ovário**

A prevalência de câncer de ovário é menor do que a prevalência de câncer de mama.

Uma metanálise de 52 estudos epidemiológicos relatou que o risco global de ser diagnosticado câncer de ovário é ligeiramente aumentado para as usuárias de TRH em comparação com mulheres que nunca usaram TRH (estudos prospectivos: RR 1,20, IC de 95% 1,15-1,26; todos os estudos combinados: RR 1,14, IC de 95% 1,10-



1,19). Em usuárias atuais de TRH o risco de câncer de ovário aumentou ainda mais (RR 1,43, IC de 95% 1,31-1,56).

Essas associações não foram demonstradas em todos os estudos, incluindo ensaios clínicos controlados randomizados, como por exemplo, “Women’s Health Initiative (WHI)”.

Além disso, não foi consistentemente demonstrado um efeito de duração de exposição, mas o risco pode ser mais relevante com o uso prolongado (vários anos).

- Câncer de endométrio

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

- Tumor hepático

Após o uso de hormônios como o contido em Primogyna® (valerato de estradiol) foram observados raros casos de tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores 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.

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

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.

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



Gravidez

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.

Lactação

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.

➤ Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas em usuárias de Primogyna® (valerato de estradiol).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Nota: As informações de medicamentos usados concomitantemente devem ser consultadas para que sejam identificadas potenciais interações.

➤ Efeitos de outros medicamentos sobre Primogyna® (valerato de estradiol)

Podem ocorrer interações com medicamentos que induzem as enzimas microsossomais as quais podem resultar em aumento da depuração de hormônios sexuais e que podem levar a alterações no perfil do sangramento uterino e/ou redução do efeito terapêutico.

- Substâncias que aumentam a depuração dos hormônios sexuais (eficácia



diminuída por indução enzimática), por exemplo: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo erva-de-São-João.

A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias de tratamento e atinge graus máximos geralmente em poucas semanas. A indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas após a descontinuação da medicação.

- Substâncias com efeitos variáveis na depuração de hormônios sexuais

Quando coadministrados com hormônios sexuais, muitos inibidores de protease e inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa do HIV/HCV podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas do estrogênio. Em alguns casos estas alterações podem ser clinicamente relevantes.

- Substâncias que diminuem a depuração de hormônios sexuais (inibidores enzimáticos)

Inibidores potentes e moderados do CYP3A4, tais como antifúngicos azólicos (por exemplo, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol), macrolídeos (por exemplo, claritromicina, eritromicina), verapamil, diltiazem e suco de toranja (“grapefruit”) podem aumentar as concentrações plasmáticas do estrogênio.

Substâncias que sofrem conjugação substancial, como por exemplo, o paracetamol, podem aumentar a biodisponibilidade do estradiol pela inibição competitiva do sistema de conjugação durante a absorção.

➤ Interações com bebidas alcoólicas

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

➤ Outras formas de interação

- Exames laboratoriais

O uso de esteroides sexuais pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoidiana, adrenal e renal, níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros do metabolismo de carboidratos, da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial normal.

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.”

➤ **Características Organolépticas**

Primogyna® (valerato de estradiol) 2 mg apresenta-se na forma de comprimidos revestidos na cor branca, 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:

A contracepção hormonal deve ser interrompida quando a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) for iniciada e, se necessário, a paciente deve ser orientada a adotar medidas contraceptivas não hormonais.

➤ **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 ingerido um comprimido revestido diariamente de 2 mg (comprimido revestido branco).



➤ **Administração**

Cada cartela contém comprimidos revestidos 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 comprimido revestido 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. Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos com um pouco de líquido.

Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos preferencialmente no mesmo horário todos os dias.

➤ **Comprimidos revestidos esquecidos:**

Se ocorrer esquecimento da ingestão de um comprimido revestido no horário habitual, a paciente deve tomá-lo assim que possível. Se houver transcorrido mais de 24 horas, não se deve ingerir um comprimido revestido adicional. Caso haja esquecimento de vários comprimidos revestidos, pode ocorrer sangramento.

➤ **Informações adicionais para populações especiais:**

- 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.

- 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 presença ou histórico de tumores hepáticos e com doença hepática grave (vide item “Contraindicações”). Para mulheres com insuficiência hepática, é necessária supervisão cuidadosa e em caso de deterioração dos marcadores da função hepática, o uso de TRH deve ser interrompido (veja item “Advertências e precauções”).

- Pacientes com disfunção renal

Primogyna® (valerato de estradiol) não foi especificamente estudado em pacientes com



disfunção 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”.

A tabela abaixo relata as reações adversas que foram observadas em usuárias de TRH classificadas por sistema corpóreo (MedDRA SOCs).

Classificação por sistema corpóreo	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Rara ($< 1/1.000$)
Distúrbios no sistema imunológico		reação de hipersensibilidade	
Distúrbios metabólicos e nutricionais	aumento de peso corporal, diminuição de peso corporal		
Distúrbios psiquiátricos		estados depressivos	ansiedade, aumento da libido, 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
Distúrbios músculo-esqueléticos e nos			cãibras musculares



tecidos conectivos			
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, aumento das mamas
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.

Descrição das reações adversas selecionadas

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

Em estudos epidemiológicos, TRH apenas com estrogênio ou com a combinação de estrogênio-progestógeno foram associados com risco levemente aumentado de câncer de ovário. O risco pode ser mais relevante com o uso prolongado (durante vários anos) (veja item “Advertências e precauções”).

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.”

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.

A superdose pode causar náuseas e vômitos e, em algumas mulheres, sangramento por privação.

Não existe um antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS:



MS - 1.7056.0068

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

Fabricado por:

Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.
São Paulo – SP

Registrado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100
04779-900 – Socorro – São Paulo – SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

Indústria Brasileira

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/11/2021.



VE0421-CCDS14



Bula Profissional - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/06/2014	0508936/14-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	0508936/14-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	Não aplicável	VP/VPS	2 MG DRG / 2 MG + 0,25 MG DRG
14/04/2021	1431075/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2021	1431075/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2021	- Reações adversas	VPS	2 MG DRG / 2 MG + 0,25 MG DRG
09/06/2021	2230260/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2021	2230260/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2021	<p><u>VP:</u></p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p><u>VPS:</u></p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>10. Superdose</p>	VP/VPS	2 MG DRG / 2 MG + 0,25 MG DRG



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/08/2021	3064616/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2021	3064616/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2021	<p><u>VP:</u> Composição 2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p><u>VPS:</u> Composição 2. Resultados de eficácia. 3. Características farmacológicas. 4. Contraindicações. 5. Advertências e precauções. 6. Interações medicamentosas. 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas.</p>	VP/VPS	2 MG DRG / 2 MG + 0,25 MG DRG



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/11/2021	4479324/21-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2021	Não aplicável	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2021	<u>VP:</u> Apresentação Composição No texto de bula em geral de “Drágeas para “Comprimido revestido”. Dizeres Legais <u>VPS</u> Apresentação Composição No texto de bula em geral de “Drágeas para “Comprimido revestido”. Dizeres Legais	VP/VPS	2 MG COM REV / 2 MG + 0,25 MG COM REV