

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 1 envelope contendo 1 blister com 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: lactose monoidratada, celulose microcristalina, hipromelose, estearato de magnésio, sacarose (açúcar), hiprolose, macrogol, cera de carnaúba, Opacode® tinta branca* e Opadry® verde**.

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

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, hipromelose, estearato de magnésio, sacarose (açúcar), hiprolose, macrogol, cera de carnaúba, Opacode® tinta branca* e Opadry® marrom***.

*Composição de Opacode® tinta branca: dióxido de titânio, álcool isopropílico, propilenoglicol e hipromelose. Aproximadamente 0,2 mg de traço de sólidos.

** Composição do corante Opadry® verde: hipromelose, quinolina amarelo alumínio laca, macrogol, corante FD&C azul #2/ Laca de alumínio índigo carmim, dióxido de titânio e polissorbato 80.

*** Composição do corante Opadry® marrom: hipromelose, dióxido de titânio, corante FD&C vermelho #40 Laca de alumínio, macrogol e corante FD&C azul #2/ Laca de alumínio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Premarin® (estrogênios conjugados) drágeas é indicado para:

- Tratamento de sintomas vasomotores moderados a intensos, associados com a menopausa.
- Tratamento da atrofia vaginal e vulvar. No caso de prescrição apenas para o tratamento dos sintomas de atrofia vulvar e vaginal, deve-se considerar o uso de produtos vaginais tópicos.
- Prevenção da osteoporose na pós-menopausa em mulheres com risco de fraturas.
- Tratamento de hipogonadismo devido a hipogonadismo, remoção cirúrgica dos ovários ou insuficiência ovariana primária.

O tratamento com estrogênios conjugados isolados está indicado para mulheres histerectomizadas. O tratamento com a associação estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona é indicado para mulheres com útero para reduzir o risco de hiperplasia endometrial e câncer de endométrio associados à terapia de reposição de estrogênio.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efeitos sobre os sintomas vasomotores¹

No primeiro ano do estudo “Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen” (HOPE), um total de 2.805 mulheres na pós-menopausa (idade média de 53,3 ± 4,9 anos) foram randomizadas em um dos oito grupos do tratamento, recebendo placebo ou estrogênios conjugados, com ou sem acetato de medroxiprogesterona. Avaliou-se a eficácia sobre os sintomas vasomotores durante as primeiras 12 semanas de tratamento em um subconjunto de mulheres sintomáticas (n = 241) que apresentaram pelo menos sete episódios de fogachos moderados a graves diariamente, ou pelo menos 50 episódios de fogachos moderados a graves durante a semana anterior à randomização. Demonstrou-se que o alívio da frequência e da gravidade dos sintomas vasomotores moderados a graves foi estatisticamente superior com estrogênios conjugados (0,3 mg, 0,45 mg e 0,625 mg) em relação ao placebo nas semanas 4 e 12.

Os resultados das taxas de maturação vaginal nos ciclos 6 e 13 mostraram que as diferenças com placebo foram estatisticamente significativas (p<0,001) para todos os grupos de tratamento.

Efeitos na densidade mineral óssea²

- **Estudo “Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen” (HOPE)**

HOPE foi um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo/substância ativa, multicêntrico de mulheres saudáveis na pós-menopausa, com útero intacto. As mulheres (idade média 53,3 ± 4,9 anos) estavam, em média, 2,3 ± 0,9 anos em menopausa e tomavam comprimidos de 600 mg de cálcio (Caltrate®) diariamente e não recebiam suplementos de vitamina D. Elas foram tratadas com 0,625 mg, 0,45 mg, 0,3 mg de estrogênios conjugados ou placebo. A prevenção da perda óssea foi avaliada pela medida da densidade mineral óssea (BMD), primeiramente na coluna lombar anteroposterior (L₂ a L₄). Secundariamente, foram analisadas também as medidas de BMD do corpo inteiro, do colo e do trocânter femoral. Osteocalcina sérica, cálcio urinário, e N-telopeptídeo foram usados como marcadores do turnover ósseo (BTM) nos ciclos 6, 13, 19, e 26.

- **Pacientes com intenção de tratar**

Todos os grupos de tratamento ativo apresentaram diferenças significativas em relação ao placebo em cada um dos quatro desfechos de DMO nos ciclos 6, 13, 19, e 26. Os marcadores do turnover ósseo osteocalcina sérica e N-telopeptídeo urinário diminuíram significativamente (p<0,001) em todos os grupos de tratamento ativo nos ciclos 6, 13, 19, e 26 em comparação ao grupo placebo. Foram observadas diminuições médias do valor basal mais acentuadas com os grupos ativos do que com o grupo placebo. No placebo foram observadas diferenças significativas menos frequentes no cálcio urinário.

Efeitos no hipogonadismo feminino^{3,4}

Em estudos clínicos de atraso na puberdade devido ao hipogonadismo feminino, o desenvolvimento da mama foi induzido por doses tão baixas como 0,15 mg. A dosagem pode ser gradualmente ajustada para mais em intervalos de 6 a 12 meses, conforme necessário, para atingir o avanço adequado da idade óssea e o fechamento epifisário eventual. Os dados disponíveis sugerem que a dose crônica de 0,625 mg é suficiente na indução de menstruações cíclicas artificiais com tratamento sequencial do progestogênio e na manutenção da densidade mineral óssea após a maturidade esquelética ser alcançada.

Estudos “Women’s Health Initiative” (WHI)

Os Estudos “Women’s Health Initiative” (WHI) recrutaram aproximadamente 27.000 mulheres na pós-menopausa, predominantemente saudáveis, em dois subestudos para avaliar os riscos e benefícios dos estrogênios conjugados (0,625 mg diariamente) isolados ou em associação ao acetato de medroxiprogesterona (0,625 mg/2,5 mg diariamente) em comparação ao placebo. O desfecho primário foi incidência de doença cardíaca coronariana [(DCC), definida como infarto do miocárdio (IM) não-fatal, infarto do miocárdio silencioso e óbito coronariano]. O parâmetro final primário de segurança foi incidência de câncer de mama invasivo. O estudo não avaliou os efeitos da terapia de reposição hormonal (TRH) sobre os sintomas da menopausa.

- **Subestudo com estrogênio isolado do WHI**

O subestudo com estrogênio isolado do WHI foi interrompido precocemente porque foi observado um risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC) e foi considerado que nenhuma outra informação seria obtida a respeito dos riscos e benefícios de estrogênios isolados nos desfechos primários predeterminados.

Nenhum efeito sobre eventos relacionados a doença cardíaca coronariana (DCC) (definidos como IM não-fatal, IM silencioso ou óbito devido a DCC) foi relatado em mulheres que receberam o estrogênio isoladamente quando comparado ao placebo. Os resultados do subestudo de estrogênio isoladamente que incluiu 10.739 mulheres (idade média de 63 anos; intervalo de 50 a 79 anos; 75,3% brancas, 15,1% negras, 6,1% hispânicas, 3,6% outras) após um seguimento médio de 6,8 anos são apresentados na tabela a seguir.

No subestudo com estrogênio isolados do WHI, não houve efeito global significativo sobre o risco relativo (RR) de DCC [RR 0,95 intervalo de confiança nominal (ICn) de 95% 0,78-1,16]; foi relatado um leve aumento no RR de DCC no período de acompanhamento inicial que diminuiu com o tempo. Não foi relatado efeito significativo sobre o RR de câncer de mama invasivo (RR 0,80; ICn de 95% 0,62-1,04) ou câncer colorretal (RR 1,08; ICn de 95% 0,75-1,55). O uso de estrogênio foi associado a um aumento estatisticamente significativo do risco de AVC (RR 1,33; ICn de 95% 1,05-1,68) e trombose venosa profunda (TVP) (RR 1,47; ICn de 95% 1,06-2,06). O RR de embolia pulmonar (EP) (RR 1,37; ICn de 95% 0,90-2,07) não aumentou significativamente. Uma redução estatisticamente significativa do risco de fraturas do quadril, vertebrais e totais foi observada com o uso de estrogênio [(RR 0,65; ICn de 95% 0,45-0,94), (RR 0,64; ICn de 95% 0,44-0,93) e (RR 0,71; ICn de 95% 0,64-0,80), respectivamente]. O subestudo com estrogênio isolado não relatou efeito estatisticamente significativo sobre o óbito devido a outras causas (RR 1,08; ICn de 95% 0,88-1,32) ou sobre o risco de mortalidade global (RR 1,04; ICn de 95% 0,88-1,22). Esses intervalos de confiança não são ajustados para múltiplos aspectos e comparações múltiplas.

TABELA 1: RISCO RELATIVO E ABSOLUTO OBSERVADOS NO SUBESTUDO COM ESTROGÊNIOS ISOLADOS DO WHI^a			
Evento	Risco Relativo EC vs. Placebo (ICn^b de 95%)	Placebo	EC
		N = 5.429	N = 5.310
		Risco Absoluto por 10.000 mulheres-ano	
Eventos de DCC ^c	0,95 (0,78-1,16)	57	54
Infarto do miocárdio não-fatal ^c	0,91 (0,73-1,14)	43	40
Óbito por DCC ^c	1,01 (0,71-1,43)	16	16
Todos os acidentes vasculares cerebrais ^b	1,33 (1,05-1,68)	33	45
Acidente vascular cerebral isquêmico ^c	1,55 (1,19-2,01)	25	38
Trombose venosa profunda ^{c,d}	1,47 (1,06-2,06)	15	23
Embolia pulmonar ^c	1,37 (0,90-2,07)	10	14
Câncer de mama invasivo ^c	0,80 (0,62-1,04)	34	28
Câncer colorretal ^c	1,08 (0,75-1,55)	16	17
Fratura de quadril ^c	0,65 (0,45-0,94)	19	12
Fraturas vertebrais ^{c,d}	0,64 (0,44-0,93)	18	11
Fraturas de antebraço/pulso ^{c,d}	0,58 (0,47-0,72)	59	35
Fraturas totais ^{c,d}	0,71 (0,64-0,80)	197	144
Óbito por outras causas ^{e,f}	1,08 (0,88-1,32)	50	53
Mortalidade global ^{c,d}	1,04 (0,88-1,22)	75	79
Índice Global ^g	1,02 (0,92-1,13)	201	206

^a Adaptado das várias publicações do WHI. As publicações do WHI podem ser consultadas no sítio

www.nhlbi.nih.gov/whi.

- ^b Intervalos de confiança nominais não-ajustados para múltiplos aspectos e comparações múltiplas.
- ^c Os resultados baseiam-se em dados avaliados centralmente para um acompanhamento médio de 7,1 anos.
- ^d Não incluídos no índice global.
- ^e Os resultados baseiam-se em acompanhamento médio de 6,8 anos.
- ^f Todos os óbitos, exceto por câncer de mama ou colorretal, DCC definitiva/provável, embolia pulmonar (EP) ou doença vascular cerebral.
- ^g Uma subclasse de eventos foi combinada em um “Índice Global” definido como a primeira ocorrência de eventos de DCC, câncer de mama invasivo, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, câncer colorretal, fratura de quadril ou morte devido a outras causas.

A Tabela 2 descreve os principais resultados do subestudo estrogênio isolado estratificado pela idade na linha de base.

TABELA 2: RESULTADOS ESTRATIFICADOS POR IDADE NO VALOR BASAL DO SUBESTUDO WHI COM ESTROGÊNIO ISOLADO

Desfecho	IDADE					
	50 - 59 anos		60 - 69 anos		70 - 79 anos	
	EC (N=1.637)	Placebo (N=1.673)	EC (N=2.387)	Placebo (N=2.465)	EC (N=1.286)	Placebo (N=1.291)
DCC^{a,b}						
Número de casos	21	34	96	106	84	77
Risco absoluto (N) ^c	17	27	58	62	98	88
Proporção de risco (IC 95%)	0,63 (0,36-1,09)		0,94 (0,71-1,24)		1,13 (0,82-1,54)	
AVC^b						
Número de casos	18	21	84	54	66	52
Risco absoluto (N) ^c	15	17	51	31	76	59
Proporção de risco (IC 95%)	0,89 (0,47-1,69)		1,62 (1,15-2,27)		1,21 (0,84-1,75)	
TVP^b						
Número de casos	16	10	39	29	30	20
Risco absoluto (N) ^c	13	8	23	17	34	22
Proporção de risco ^d (IC 95%)	1,64 (0,74-3,60)		3,02 (1,51-6,06)		4,54 (2,22-9,31)	
TEV^b						
Número de casos	20	15	54	43	37	28
Risco absoluto (N) ^c	16	12	32	25	42	31
Proporção de risco ^d (IC 95%)	1,37 (0,70-2,68)		2,82 (1,59-5,01)		3,77 (2,07-6,89)	
Embolia pulmonar^b						
Número de casos	12	8	28	17	12	14
Risco absoluto (N) ^c	10	6	17	10	14	16
Proporção de risco ^d (IC 95%)	1,54 (0,63-3,77)		2,80 (1,28-6,16)		2,36 (0,96-5,80)	
Câncer de mama invasivo						
Número de casos	25	35	42	60	27	29
Risco absoluto (N) ^c	21	29	26	36	32	34
Proporção de risco (IC 95%)	0,72 (0,43-1,21)		0,72 (0,49-1,07)		0,94 (0,56-1,60)	
Câncer colorretal						
Número de casos	8	14	26	31	27	13
Risco absoluto (N) ^c	7	12	16	19	32	15
Proporção de risco (IC 95%)	0,59 (0,25-1,41)		0,88 (0,52-1,48)		2,09 (1,08-4,04)	
Fratura de quadril^b						
Número de casos	5	1	9	20	32	52
Risco absoluto (N) ^c	4	1	5	12	37	58

Proporção de risco (IC 95%)	5,02 (0,59-43,02)		0,47 (0,22-1,04)		0,64 (0,41-0,99)	
Fraturas totais^b						
Número de casos	153	173	220	348	167	240
Risco absoluto (N) ^c	126	139	132	201	191	269
Proporção de risco (IC 95%)	0,90 (0,72-1,12)		0,63 (0,53-0,75)		0,70 (0,57-0,85)	
Mortalidade geral^b						
Número de casos	34	48	129	131	134	113
Risco absoluto (N) ^c	28	38	77	75	153	127
Proporção de risco (IC 95%)	0,71 (0,46-1,11)		1,02 (0,80-1,30)		1,20 (0,93-1,55)	

^a DCC definido como infarto do miocárdio ou morte coronariana

^b Baseado em dados adjudicados ao longo de um período médio de tratamento de 7,1 anos

^c Risco absoluto calculado por 10.000 pessoas-ano.

^d Proporção de risco de TEV comparado com mulheres com idades de 50-59 anos de idade tratadas com placebo

O tempo de início da terapia com estrogênio desde o começo da menopausa pode afetar o perfil global de risco-benefício. O subestudo com estrogênio isolado do WHI estratificado pela idade mostrou uma tendência não significativa de risco reduzido de DCC e mortalidade total comparado com o placebo nas mulheres que iniciaram a terapia hormonal mais próximo da menopausa do que aquelas que iniciaram a terapia mais distante da menopausa.

Estudo “Women’s Health Initiative Memory Study” (WHIMS)

No Estudo “Women’s Health Initiative Memory Study” (WHIMS), um estudo complementar do WHI, 2.947 mulheres histerectomizadas, predominantemente saudáveis, pós-menopausadas de 65 a 79 anos de idade foram randomizadas para receberem estrogênios conjugados (0,625 mg diariamente) ou placebo. O risco relativo foi de 1,49 (IC de 95% 0,83-2,66) para provável demência em comparação ao placebo. O risco absoluto para provável demência para estrogênio isolado vs. placebo foi de 37 vs.25 casos por 10.000 mulheres-ano. Provável demência foi definida neste estudo incluindo doença de Alzheimer (DA), demência vascular (DVa) e tipos mistos (tendo características de ambas, DA e DVa). A classificação mais comum para provável demência para ambos os grupos de tratamento e placebo, foi DA. Não se sabe se o resultado se aplica a mulheres mais jovens na pós-menopausa, já que o subestudo foi conduzido em mulheres de 65 a 79 anos (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas).

Referências

- 1 Interim Report: A Prospective, Double-Blind, Randomized Study of the Safety and Efficacy of Lower Doses of Premarin and Medroxyprogesterone Acetate in Postmenopausal Women. Wyeth GMR-38605, May 2000.
- 2 Final Report: A Prospective, Double-Blind, Randomized Study of the Safety and Efficacy of Lower Doses of Premarin and Medroxyprogesterone Acetate in Postmenopausal Women. Wyeth CSR-41303, Jun 2001.
- 3 Lin T, et al. Adult height in girls with Turner syndrome treated with low-dose estrogens and androgens. *Ann Pharmacother.* 1994;28:570-571.
- 4 Lanes R, et al. Decreased bone mass despite long-term estrogen replacement therapy in young women with Turner’s syndrome and previously normal bone density. *Fertil Steril.* 1999(5) 896-899.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Premarin[®] drágeas é uma mistura de estrogênios obtidos de fontes exclusivamente naturais (urina de éguas prenhes). Contém sais sódicos dos ésteres sulfatados hidrossolúveis de estrona, equilina e 17-alfa-diidroequilina, bem como quantidades menores de 17-alfa-estradiol, equilenina, 17-alfa-diidroequilenina, 17-beta-estradiol, delta-8,9-diidroestrona, 17-beta-diidroequilina e 17-beta-diidroequilenina.

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

Os estrogênios endógenos são em grande parte responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção do sistema reprodutor feminino e características sexuais secundárias. Apesar de estrogênios circulantes existirem num equilíbrio dinâmico de interconversões metabólicas, o estradiol é o principal estrogênio humano intracelular e é substancialmente mais potente do que os seus metabolitos, estrona e estriol, ao nível do receptor.

A principal fonte de estrogênio em mulheres adultas em ciclicação normal é o folículo ovariano, que secreta 70-500 mcg de estradiol por dia, dependendo da fase do ciclo menstrual. Após a menopausa, a maioria do estrogênio endógeno é produzida pela conversão de androstenediona, que é secretado pelo córtex suprarrenal, para estrona nos tecidos periféricos. Deste modo, a estrona e a forma conjugada sulfato, sulfato de estrona, são os estrogênios circulantes mais abundantes nas mulheres na pós-menopausa.

Os estrogênios normalmente atuam por meio da ligação aos receptores nucleares nos tecidos estrogênio-responsivos. Identificaram-se até hoje, dois receptores de estrogênio. Estes variam na proporção de tecido para tecido. Os estrogênios circulantes modulam a secreção pituitária de gonadotrofinas, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), através de um mecanismo de retroalimentação negativa. Os estrogênios atuam na redução dos níveis elevados de gonadotrofinas observados em mulheres na pós-menopausa.

Propriedades Farmacocinética

Absorção

Os estrogênios conjugados são solúveis em água e bem absorvidos do trato gastrointestinal após a liberação pela formulação do medicamento. A drágea de estrogênios conjugados libera estrogênios conjugados lentamente por várias horas. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas cerca de 6-10 horas após a administração da drágea de estrogênios conjugados. Os estrogênios são normalmente eliminados de forma quase paralela, com meias-vidas variando de 10-20 horas, quando corrigidos para as concentrações endógenas, conforme a necessidade.

Distribuição

A distribuição de estrogênios exógenos é similar àquela dos estrogênios endógenos. Os estrogênios são amplamente distribuídos no organismo e geralmente encontram-se em concentração mais elevada nos órgãos-alvo do hormônio sexual. Os estrogênios circulam no sangue em grande parte ligados à globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) e à albumina.

Metabolismo

Os estrogênios exógenos são metabolizados da mesma forma que os estrogênios endógenos. Os estrogênios circulantes existem em um equilíbrio dinâmico de interconversões metabólicas. Estas transformações ocorrem principalmente no fígado. O estradiol é convertido de forma reversível à estrona, e ambos podem ser convertidos ao estriol, que é o principal metabólito na urina. Os estrogênios submetem-se também à recirculação entero-hepática através da conjugação com sulfato e glicuronídeo no fígado, conjugados de secreção biliar no intestino, e hidrólise no intestino seguidos pela reabsorção. Em mulheres na pós-menopausa, uma proporção significativa dos estrogênios circulantes fica na forma conjugada com sulfato, principalmente sulfato de estrona, que serve como um reservatório circulante para a formação de estrogênios mais ativos.

Excreção

O estradiol, a estrona e o estriol são excretados na urina, juntamente com os conjugados de glicuronídeo e de sulfato.

Populações especiais

Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos em populações especiais, incluindo pacientes com comprometimento das funções renal e hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Histórico, diagnóstico ou suspeita de câncer de mama.
- Neoplasia estrogênio-dependente diagnosticada ou suspeita (por exemplo, câncer endometrial, hiperplasia endometrial).
- Gravidez confirmada ou suspeita.
- Sangramento uterino anormal de causa indeterminada.
- Doença ativa ou histórico de doença tromboembólica arterial (por exemplo, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio) ou tromboembolismo venoso (tais como trombose venosa, embolia pulmonar).
- Disfunção ou doença hepática ativa ou crônica.
- Distúrbios trombofílicos conhecidos (por exemplo, deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina).
- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

Premarin® é um medicamento classificado na categoria X de risco na gravidez. Portanto, este

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Existe um risco adicional e/ou aumentado que pode ser associado ao uso da terapia com estrogênio e progestogênio em relação ao uso de estrogênio isolado. Incluem-se o aumento do risco de infarto do miocárdio, embolia pulmonar, câncer de mama invasivo e câncer de ovário.

Risco Cardiovascular

Tem-se relatado que a terapia de reposição estrogênica (TRE) aumenta o risco de acidente vascular cerebral e trombose venosa profunda (TVP).

As pacientes com fatores de risco para distúrbios tromboembólicos devem ser mantidas sob observação cuidadosa.

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

- **Acidente Vascular Cerebral**

No subestudo com estrogênio isolado do WHI, relatou-se aumento estatisticamente significativo do risco de acidente vascular cerebral em mulheres de 50 a 79 anos de idade tratadas com estrogênio isolado (0,625 mg) em comparação às que receberam placebo (45 vs. 33 por 10.000 mulheres-ano). O aumento do risco foi observado no primeiro ano e se manteve.

Análises de subgrupos de mulheres de 50 a 59 anos de idade, não sugerem risco aumentado de acidente vascular cerebral para aquelas mulheres que receberam estrogênio conjugado (0,625 mg) versus aquelas que receberam placebo (18 vs. 21 por 10.000 mulheres-ano).

A terapia com Premarin[®] drágeas deve ser descontinuada imediatamente no caso de ocorrência ou suspeita de acidente vascular cerebral (vide item 2. Resultados de Eficácia).

- **Tromboembolismo Venoso**

No subestudo com estrogênio isolado do WHI, relatou-se aumento do risco de trombose venosa profunda (TVP) estatisticamente significativa (23 vs. 15 por 10.000 mulheres-ano). Relatou-se aumento do risco de embolia pulmonar (EP), embora não tenha atingido significância estatística. O aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV), TVP e EP, foi demonstrado durante os primeiros dois anos (30 vs. 22 por 10.000 mulheres-ano).

A terapia com Premarin[®] drágeas deve ser descontinuada imediatamente no caso de ocorrência ou suspeita de TEV (vide item 2. Resultados de Eficácia).

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, diplopia ou enxaqueca. Se o exame revelar papiledema ou lesões vasculares da retina, a medicação deve ser descontinuada. Trombose vascular da retina foi relatada em pacientes recebendo estrógenos com ou sem progestinas.

Se possível, 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.

Neoplasias Malignas

- **Câncer Endometrial**

O uso de estrogênios isolados em mulheres não-histerectomizadas foi associado ao aumento do risco de câncer endometrial (vide Exacerbação de Outras Condições e item 2. Resultados de Eficácia).

O risco relatado de câncer endometrial entre as pacientes tratadas com estrogênio isolado é cerca de 2 a 12 vezes maior do que nas não-tratadas e, aparentemente, depende da duração do tratamento e da dose de estrogênio. O maior risco parece estar associado ao uso prolongado, com aumento do risco de 15 a 24 vezes para terapias de 5 a 10 anos ou mais, persistindo por, no mínimo, 8 a 15 anos após a descontinuação da terapia de reposição estrogênica. 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 endometrial.

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 uterino anormal persistente ou recorrente não-diagnosticado.

- **Câncer de Mama**

Estudos envolvendo o uso de estrogênio em mulheres na pós-menopausa relataram resultados inconsistentes quanto ao risco de câncer de mama. O estudo clínico randomizado mais importante que fornece informação sobre este assunto é do “Women’s Health Initiative” (WHI) (vide item 2. Resultados de Eficácia). No subestudo com estrogênio isolado do WHI, após um acompanhamento médio de 7,1 anos, não se associou o uso de estrogênios conjugados (0,625 mg/dia) ao aumento do risco de câncer de mama invasivo.

Análises de resultados de saúde após a intervenção de estrogênios conjugados através de uma média de 10,7 anos de acompanhamento, demonstraram que o risco de câncer de mama invasivo em mulheres hysterectomizadas, randomizado para estrogênios conjugados versus placebo, foi semelhante durante a intervenção e fases pós-intervenção. Uma incidência de câncer de mama cumulativo menor estatisticamente significativa, de 0,27% (HR 0,77, 95% CI, 0,62-0,95) foi observada no grupo de estrogênios conjugados (n = 151) em comparação com 0,35% no grupo placebo (N = 199).

Alguns estudos observacionais relataram aumento no risco 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 (somente os estudos observacionais têm dados substanciais sobre o risco após a interrupção).

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

- **Câncer de Ovário**

Em alguns estudos epidemiológicos, o uso de estrogênios isolados foi associado a um risco aumentado de câncer de ovário após múltiplos anos de uso. Outros estudos epidemiológicos não verificaram essas associações.

Demência

No braço com estrogênio isolado do “Women’s Health Initiative Memory Study” (WHIMS), um estudo complementar do WHI que incluiu mulheres na pós-menopausa de 65 a 79 anos de idade, relatou-se um risco relativo (RR) para o desenvolvimento de demência provável para estrogênio conjugado isolado versus placebo (vide item 2. Resultados de Eficácia).

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 terapia de reposição estrogênica.

Imune

- **Angioedema**

Os estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar sintomas de angioedema, particularmente em mulheres com angioedema hereditário.

Retenção de Líquido

Como estrogênios podem causar certo grau de retenção líquida, pacientes com condições que possam ser influenciadas por esse fator, como disfunção cardíaca ou renal, devem ser observadas cuidadosamente quando receberem estrogênios.

Hipertrigliceridemia

Deve-se ter cuidado com pacientes com hipertrigliceridemia preexistente, uma vez que casos raros de aumentos excessivos de triglicerídeos plasmáticos evoluindo para pancreatite foram relatados com terapia estrogênica nessa população.

Comprometimento da Função Hepática e Histórico de Icterícia Colestática

Deve-se ter cuidado com pacientes com histórico 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 insuficientemente metabolizados em pacientes com comprometimento da função hepática.

Elevação da Pressão Arterial

Em um pequeno número de casos relatados, aumentos consideráveis da pressão arterial durante a terapia de reposição estrogênica foram atribuídos a reações idiossincráticas aos estrogênios. Em um estudo clínico amplo, randomizado, controlado por placebo não se observou efeito generalizado da terapia de reposição estrogênica sobre a pressão arterial.

Exacerbação de Outras Condições

A terapia de reposição estrogênica pode causar exacerbação da asma, epilepsia, enxaqueca com ou sem aura, otosclerose, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico e hemangiomas hepáticos e, deve ser utilizada com cuidado em mulheres com essas condições.

A endometriose pode ser exacerbada com a utilização da terapia estrogênica. Poucos casos de transformação maligna de implantes endometriais residuais foram relatados em mulheres tratadas pós-histerectomia com terapia de reposição estrogênica apenas. Para as mulheres com endometriose residual pós-histerectomia conhecida, a adição de progestogênio deve ser considerada.

Hipocalcemia

Os estrogênios devem ser utilizados com cuidado em indivíduos com doenças que podem predispor a hipocalcemia grave.

Hipotireoidismo

A administração de estrogênio leva ao aumento dos níveis de globulina ligadora de tiroxina (TBG). Pacientes em terapia de reposição de hormônio tireoidiano, que recebem estrogênios, podem necessitar de doses maiores de hormônios tireoidianos. Essas mulheres devem ter a função tireoidiana monitorada para manter os níveis de hormônios tireoidianos livres em um nível aceitável (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Monitorização Laboratorial

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

Gravidez

Premarin[®] não deve ser utilizado durante a gravidez (vide item 4. Contraindicações).

Se ocorrer uma gravidez durante a medicação com Premarin[®] drágeas, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

Lactação

Premarin[®] não deve ser usado durante a lactação.

A administração de estrogênios a mulheres lactantes mostrou diminuir a quantidade e qualidade do leite materno. Identificaram-se quantidades detectáveis de estrogênios no leite de mulheres recebendo o medicamento. Deve-se ter cautela ao administrar estrogênios a lactantes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir veículos ou utilizar máquinas.

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes Idosas

Não houve número suficiente de pacientes idosas envolvidas nos estudos clínicos que utilizam Premarin[®] drágea para determinar se a resposta ao Premarin[®] drágea daquelas acima de 65 anos de idade difere das mais novas.

- **Estudo “Women’s Health Initiative” (WHI)**

No subestudo com estrogênio isolado do WHI (estrogênios conjugados [0,625 mg] diariamente versus placebo), houve um aumento no risco relativo de acidente vascular cerebral em mulheres acima de 65 anos de idade (vide item 2. Resultados de Eficácia).

- **Estudo “Women’s Health Initiative Memory Study” (WHIMS)**

No estudo WHIMS com mulheres de 65 a 79 anos de idade na pós-menopausa, houve aumento no risco de desenvolvimento de demência provável em mulheres recebendo estrogênio isolado em comparação ao placebo. Não se sabe se esse achado se aplica a mulheres mais jovens na pós-menopausa (vide Demência e item 2. Resultados de Eficácia).

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. O tratamento de meninas pré-púberes com estrogênios induz ao desenvolvimento prematuro das mamas e à cornificação vaginal, além de poder induzir sangramento uterino.

Uma vez que as doses elevadas e repetidas de estrogênio durante um período de tempo prolongado têm demonstrado acelerar o fechamento da epífise, a terapia hormonal não deve ser iniciada antes que o fechamento epifisário tenha ocorrido para não comprometer o crescimento final.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os dados de um estudo de interações medicamentosas com estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona indicam que a disposição farmacocinética de ambos os fármacos não é alterada quando são administrados concomitantemente. Não foram conduzidos outros estudos clínicos de interações medicamentosas com estrogênios conjugados.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que os estrogênios são metabolizados parcialmente pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Portanto, indutores ou inibidores da CYP3A4, podem afetar o metabolismo dos estrogênios. Os indutores de CYP3A4, tais como preparações de erva de São João (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina e dexametasona, podem diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios possivelmente resultando na diminuição do efeito e/ou das alterações do perfil de sangramento uterino. Inibidores da CYP3A4, como cimetidina, eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, ritonavir e suco de toranja (*grapefruit*) podem aumentar as concentrações plasmáticas de estrogênios e podem resultar em efeitos colaterais.

Interferência em Exames Laboratoriais e outros Exames Diagnósticos

Interações em exames laboratoriais

Aumento da contagem plaquetária, redução dos níveis de antitrombina III, e aumento dos antígenos e atividade do plasminogênio.

Os estrogênios aumentam a globulina ligadora de tiroxina (TBG), levando ao aumento do hormônio tireoidiano total circulante, conforme medido pelo iodo ligado a proteína (PBI), níveis de T₄ por coluna ou radioimunoensaio ou níveis de T₃ por radioimunoensaio. A captação de T₃ por resina diminui, refletindo os níveis elevados de TBG. Não há alteração nas concentrações de T₄ e T₃ livres.

Outras proteínas de ligação também podem estar aumentadas no sangue, ou seja, a globulina ligadora de corticosteroides (CBG), globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), levando ao aumento dos corticosteroides e esteroides sexuais circulantes, respectivamente. As concentrações de hormônios biologicamente ativos ou livres podem estar 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 HDL₂, redução das concentrações de colesterol LDL, aumento dos níveis de triglicérides.

Tolerância à glicose comprometida.

A resposta à metirapona pode ser reduzida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Premarin® drágeas deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

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.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas:

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

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

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, pelo menor período de tempo de acordo com os objetivos do tratamento e riscos individualizados de cada mulher.

Uso concomitante de progestogênio: A adição de um progestogênio durante a administração estrogênica reduz o risco de hiperplasia endometrial e carcinoma endometrial, os quais têm sido associados ao uso prolongado de estrogênios isolados. Estudos morfológicos e bioquímicos do endométrio sugerem que 10 a 14 dias de uso de progestogênio são necessários para proporcionar a maturação máxima do endométrio, a fim de impedir quaisquer alterações hiperplásicas.

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

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

- Sintomas vasomotores: 0,625 mg a 1,25 mg por dia.
- Atrofia vulvar e vaginal: 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, administração cíclica (por exemplo: três semanas com tratamento e uma semana sem). 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: 2,5 mg a 7,5 mg por dia, em doses divididas, em administração cíclica (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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Muito comum:	≥ 10%
Comum:	≥1% e < 10%
Incomum:	≥0,1% e < 1%
Rara:	≥0,01% e < 0,1%
Muito rara:	<0,01 %
Desconhecida:	Não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

Tabela 3. Reações Adversas

Sistema de Classe de Órgãos	Reações Adversas
Infecções e infestações	
Incomum	Vaginite, incluindo candidíase vaginal
Neoplasia benigna, maligna e não especificada (incluindo cistos e pólipos)	
Rara	Câncer de mama, câncer de ovário, alteração fibrocística da mama, crescimento potencial de meningioma benigno
Muito rara	Câncer endometrial, aumento de hemangiomas hepáticos
Distúrbios do sistema imune	
Incomum	Hipersensibilidade
Rara	Urticária, angioedema, reações anafiláticas/anafilactoides
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Rara	Intolerância à glicose
Muito rara	Exacerbação da porfiria, hipocalcemia (em pacientes com doença que pode predispor a hipocalcemia grave)
Distúrbios psiquiátricos	
Incomum	Alterações na libido, distúrbios de humor, depressão, demência
Rara	Irritabilidade
Distúrbios do sistema nervoso	
Incomum	Tontura, cefaleia, enxaqueca, nervosismo
Rara	Acidente vascular cerebral (AVC), exacerbação da epilepsia
Muito rara	Exacerbação de coreia
Distúrbios oculares	
Incomum	Intolerância a lentes de contato
Muito rara	Trombose vascular retiniana
Distúrbios cardíacos	
Rara	Infarto do miocárdio
Distúrbios vasculares	
Incomum	Trombose venosa, embolia pulmonar
Rara	Tromboflebite superficial
Distúrbios do sistema respiratório, torácico e mediastino	
Rara	Exacerbação da asma
Distúrbios gastrointestinais	
Incomum	Náuseas, distensão, dor abdominal
Rara	Vômitos, pancreatite, colite isquêmica
Distúrbios hepatobiliares	
Incomum	Doença da vesícula biliar
Muito rara	Icterícia colestática
Distúrbios dermatológicos e do tecido subcutâneo	
Comum	Alopecia
Incomum	Cloasma/melasma, hirsutismo, prurido, erupção cutânea
Muito rara	Eritema multiforme, eritema nodoso

Tabela 3. Reações Adversas

Sistema de Classe de Órgãos	Reações Adversas
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Comum	Artralgias, câibras nas pernas
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas	
Comum	Sangramento uterino anormal, dor mamária, aumento da sensibilidade, aumento do volume mamário e descarga papilar, leucorreia
Incomum	Alteração do fluxo menstrual, alteração de secreção e ectrópio cervical
Rara	Dismenorreia/dor pélvica, galactorreia, aumento do tamanho de leiomioma uterino
Muito rara	Hiperplasia endometrial
Desconhecida	Ginecomastia em homens
Condições gerais e no local de administração	
Incomum	Edema
Investigações	
Comum	Alterações no peso (aumento ou diminuição), aumento dos triglicérides
Muito rara	Aumento da pressão arterial

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas de superdose de produtos que contêm estrogênio em adultos e crianças podem incluir náusea, vômitos, sensibilidade nas mamas, tontura, dor abdominal, sonolência/fadiga, sangramento por supressão pode ocorrer em mulheres. Não há antídoto específico e se houver necessidade de tratamento adicional, deve ser sintomático.

Em caso de intoxicação 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:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Newbridge – County Kildare – Irlanda

Importado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5.

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/10/2018.

PRMDRA_14



A Wyeth é uma empresa do Grupo



Wyeth®

