

Cicloprimogyna®

valerato de estradiol levonorgestrel

Informação importante! Leia com atenção!

Forma farmacêutica:

Drágea

Apresentação:

Cartucho contendo blíster com 21 drágeas (11 brancas e 10 pardo-avermelhadas).

Uso Adulto

Composição:

Cada drágea branca contém 2 mg de valerato de estradiol.
Cada drágea pardo-avermelhada contém 2 mg de valerato de estradiol e 0,25 mg de levonorgestrel.

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

Informações à paciente:

Antes de iniciar o uso de um medicamento, é importante ler as informações contidas na bula, verificar o prazo de validade, o conteúdo e a integridade da embalagem. Mantenha a bula do produto sempre em mãos para qualquer consulta que se faça necessária.

Leia com atenção as informações presentes na bula antes de usar o produto, pois ela contém informações sobre os benefícios e os riscos associados ao uso de terapia hormonal. Você também encontrará informações sobre o uso adequado do medicamento e sobre a necessidade de consultar o seu médico regularmente. Converse com o seu médico para obter maiores esclarecimentos sobre a ação do produto e sua utilização.

Ação esperada do medicamento

Cicloprimogyna® é um medicamento destinado à terapia de reposição hormonal (TRH), para alívio dos sintomas associados à menopausa. Também é utilizado para tratamento das alterações do ciclo menstrual. Converse com seu médico para obter maiores esclarecimentos sobre a ação do produto e sua utilização.

Cuidados de armazenamento

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

Prazo de validade

Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa.

Nunca use medicamento com o prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação

"Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término."

"Informar ao médico se está amamentando."

O produto é contra-indicado para mulheres grávidas ou que estejam amamentando. Se ocorrer gravidez durante a utilização de Cicloprimogyna®, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

Cuidados de administração e modo de usar

Siga rigorosamente o procedimento indicado, pois o não-cumprimento pode ocasionar falhas na obtenção dos resultados.

"Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre o horário, as doses e a duração do tratamento."

Se você ainda estiver menstruando, deve começar o tratamento com Cicloprimogyna® no 5º dia do ciclo menstrual, observando que o 1º dia do ciclo corresponde ao 1º dia de sangramento menstrual. Se não estiver menstruando, ou se os ciclos menstruais forem muito irregulares, siga a recomendação médica para o início do tratamento.

A cartela de Cicloprimogyna® contém 21 drágeas (11 brancas + 10 pardo-avermelhadas), dispostas em sequência numérica. Tome 1 drágea diariamente, começando pela drágea (branca) de número 1 marcada abaixo da palavra "Início" e continue ingerindo uma drágea diariamente, seguindo a direção das setas até a ingestão da última drágea (pardo-avermelhada). Completados os 21 dias, faça um intervalo de pausa de 7 dias.

Tome as drágeas com pequena quantidade de líquido, sem mastigar e de preferência sempre à mesma hora do dia.

Durante o intervalo de pausa, alguns dias após a ingestão da última drágea, geralmente ocorre sangramento semelhante à menstruação. Após este intervalo de 7 dias, reinicie o tratamento com uma nova cartela de Cicloprimogyna®, independentemente do sangramento ter cessado ou não.

Note que o início de cada nova cartela será feito sempre no mesmo dia da semana que a cartela anterior.

► Drágeas esquecidas:

Se ocorrer o esquecimento da tomada de uma drágea, deve-se ingeri-la o quanto antes. Se o atraso for de mais de 24 horas, nenhuma drágea adicional deve ser ingerida. Pode ocorrer sangramento se houver o esquecimento de várias drágeas.

Interrupção do tratamento

"Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico."

Reações adversas

"Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis."

As reações adversas mais graves que estão associadas à utilização da terapia de reposição hormonal estão citadas no item "Precauções".

Outros sintomas, que podem ou não serem causados pela TRH, e que em alguns casos são provavelmente sintomas do climatério, foram reportados em usuárias submetidas a diferentes produtos para TRH:

Classificação por sistema corpóreo MedDRA v.8.0	Frequente (≥ 1/100, <1/10)	Pouco frequente (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)
Distúrbios no sistema imunológico		Reação alérgica	
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Aumento ou diminuição do peso corporal		
Distúrbios psiquiátricos		Estados depressivos	Ansiedade, diminuição ou aumento do desejo sexual
Distúrbios no sistema nervoso	Dor de cabeça	Tontura	Enxaqueca
Distúrbios nos olhos		Distúrbios visuais	Intolerância às lentes de contato
Distúrbios cardíacos		Palpitações	
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal, náusea	Má digestão	Distensão abdominal, vômito
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos	Erupção cutânea, urticária	Eritema nodoso, coceira	Acne, crescimento excessivo de pêlos
Distúrbios no sistema músculo-esquelético e tecido conectivo			Cãibras musculares
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	Sangramento uterino/vaginal, incluindo gotejamento (as irregularidades do sangramento geralmente desaparecem com a continuação do tratamento)	Dor e hipersensibilidade dolorosa nas mamas	Dismenorréia, secreção vaginal, síndrome semelhante à pré-menstrual, aumento das mamas
Distúrbios e condições gerais do local da administração		Edema	Fadiga

Foi utilizado o termo MedDRA mais apropriado (versão 8.0) para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.

Em mulheres com episódios de inchaço em partes do corpo como nas mãos, pés, face, vias aéreas, que são causados por um defeito no gene que controla uma proteína sanguínea chamada C1-inibidor (angioedema hereditário), o hormônio valerato de estradiol do Cicloprimogyna® pode induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário (Veja o item "Precauções").

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

"Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento."

Não utilize contraceptivos hormonais. Consulte seu médico quanto a métodos contraceptivos, se necessário.

Alguns medicamentos podem interferir com a terapia de reposição hormonal. Incluem-se aqueles usados para o tratamento da epilepsia (por exemplo, fitandatos, barbitúricos, primidona, carbamazepina), tuberculose (por exemplo, rifampicina), alguns antibióticos para outros tipos de infecção (por exemplo, penicilinas e tetraciclina) e analgésico (por exemplo, paracetamol). É possível que ocorra interação também com oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina.

Não há informação específica disponível sobre interações de Cicloprimogyna® com amitriptilina e arginina, entretanto, os estrogênios podem inibir o metabolismo hepático de tricíclicos (por exemplo, imipramina e amitriptilina).

Em pacientes diabéticas, pode ser necessário alterar a dose da medicação anti-diabética.

A ingestão excessiva de bebidas alcoólicas durante a terapia de reposição hormonal pode interferir com o tratamento.

O uso de terapia de reposição hormonal (TRH) pode afetar os resultados de certos exames laboratoriais. Informe ao seu médico ou a equipe do laboratório que você está utilizando TRH.

Contra-indicações

Cicloprimogyna® é contra-indicado em caso de gravidez ou amamentação; sangramento vaginal de causa desconhecida; presença ou suspeita de câncer de mama; presença ou suspeita de câncer que pode se desenvolver sob a influência de hormônios sexuais; presença ou história de tumor de fígado (benigno ou maligno); doença grave de fígado; história recente de coágulo cardíaco e/ou derrame; história atual ou anterior de trombose (formação de coágulo sanguíneo) nos vasos sanguíneos das pernas (trombose venosa profunda) ou dos pulmões (embolia pulmonar); níveis muito elevados de um tipo especial de gordura (triglicérides) no sangue; hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de Cicloprimogyna®.

Se qualquer uma dessas condições surgir pela primeira vez durante a terapia de reposição hormonal, descontinue o uso imediatamente e consulte seu médico.

Precauções

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

Antes de iniciar ou reiniciar o tratamento, devem ser realizados exames clínico geral e ginecológico detalhados, além de uma avaliação da história clínica da paciente.

Em caso de suspeita ou presença de doença no fígado, a função hepática deve ser monitorada regularmente.

Em caso de suspeita de adenoma no lóbulo anterior da glândula pituitária, deve-se descartá-la antes de iniciar o tratamento.

Durante o tratamento, consulte o médico em intervalos regulares para submeter-se a exames de controle.

Cicloprimogyna® não é um contraceptivo oral. Se necessário, devem ser utilizadas medidas adequadas não-hormonais para evitar a possibilidade de gravidez, com exceção dos métodos de ritmo (tabelinha) e da temperatura.

Comunique a seu médico, caso a ocorrência de sangramentos irregulares persista mesmo após os primeiros meses de tratamento, ou se os mesmos surgirem após você permanecer vários meses sem apresentar sangramentos.

Dois grandes estudos clínicos realizados com estrogênios equinos conjugados (EEC) combinados com acetato de medroxiprogesterona (AMP), hormônios utilizados na terapia de reposição hormonal (TRH), sugerem que o risco de ocorrência de ataque cardíaco (infarto do miocárdio) pode aumentar um pouco no primeiro ano de uso destas substâncias. Este risco não foi observado em um grande estudo clínico realizado somente com estrogênios equinos conjugados (EEC). Em dois grandes estudos clínicos realizados com estes hormônios, o risco de ocorrer derrame aumentou em 30 a 40%.

Embora este estudo não tenha sido feito com Cicloprimogyna®, não se deve usar este medicamento para evitar doença cardíaca e/ou derrame.

Se a TRH for utilizada na presença de qualquer uma das condições listadas abaixo, deve-se manter cuidadosa supervisão, portanto, informe seu médico se você tem:

- risco aumentado de trombose (formação de coágulo sanguíneo) nas veias. Este risco aumenta com a idade podendo ser maior nos seguintes casos: se você ou algum familiar direto já teve trombose nos vasos sanguíneos das pernas ou dos pulmões, se você está acima do peso e se você tem veias varicosas. Se você já usa Cicloprimogyna®, informe seu médico com antecedência sobre qualquer hospitalização ou cirurgia programada devido ao risco de trombose venosa profunda que pode aumentar temporariamente como resultado de uma operação, ferimentos graves ou imobilização.
- fibróides uterinos;
- presença ou história de endometriose (presença de tecido de revestimento do útero, onde normalmente não seria encontrado);
- doença do fígado ou da vesícula biliar;
- icterícia durante a gravidez ou durante o uso prévio de esteróides sexuais;
- diabetes;
- níveis elevados de triglicérides (um tipo especial de gordura do sangue);
- pressão alta;
- presença ou história de cloasma (pigmentação marrom-amarelada na pele). Neste caso, evite a exposição excessiva ao sol ou à radiação ultravioleta;
- epilepsia;
- dor nas mamas ou mamas com nódulos (doença benigna da mama);
- asma;
- enxaqueca;
- porfiria (doença hereditária);
- surdez hereditária (otosclerose);
- lupus eritematoso sistêmico (doença inflamatória crônica);
- presença ou história de carêta menor (doença que provoca movimentos incomuns);
- episódios de inchaço no corpo como nas mãos, pés, face, veias aéreas, causados por um defeito no gene que controla uma proteína sanguínea chamada C1-inibidor (angioedema hereditário). O hormônio valerato de estradiol de Cicloprimogyna® pode induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário;
- 65 anos ou mais quando a TRH for iniciada, pois há evidências limitadas de estudos clínicos que mostram que o tratamento hormonal pode aumentar o risco de perda significativa de habilidades intelectuais como capacidade de memória (demência).

► TRH e o câncer

- Câncer endometrial.

O risco de câncer na camada de revestimento do útero (câncer endometrial) aumenta quando estrogênios são utilizados isoladamente por períodos prolongados. O progestógeno de Cicloprimogyna® opõe-se a esse risco.

Informe seu médico se você tem frequentemente sangramentos irregulares ou persistentes durante o tratamento com Cicloprimogyna®.

- Câncer de mama

O câncer de mama tem sido diagnosticado com frequência um pouco maior entre usuárias de TRH por vários anos. O risco aumenta com a duração do tratamento e pode ser menor ou até neutro com produtos contendo somente estrogênio. Quando se interrompe o uso de TRH, este risco aumentado desaparece em poucos anos.

Aumentos similares em diagnósticos de câncer de mama são observados, por exemplo, nos casos de atraso da menopausa natural, ingestão de bebidas alcoólicas ou obesidade.

A TRH aumenta a densidade de imagens mamográficas. Isto pode dificultar a detecção mamográfica de câncer de mama em alguns casos. Desta maneira, seu médico pode optar pelo uso de outras técnicas de exame para detecção de câncer de mama.

- Tumor no fígado

Em casos raros foram observados tumores benignos de fígado e, mais raramente, tumores malignos de fígado durante ou após o uso de hormônios como os contidos em Cicloprimogyna®. Em casos isolados, estes tumores podem causar sangramento. Embora esses eventos sejam extremamente improváveis, informe seu médico se ocorrer qualquer distúrbio abdominal incomum que não desapareçam em um curto espaço de tempo.

Avise imediatamente o médico, pois podem ser motivos para descontinuação do tratamento: aparecimento pela primeira vez de dores de cabeça do tipo enxaqueca, piora de enxaqueca pré-existente ou dores de cabeça com frequência e intensidade não habituais; perturbações repentinas dos sentidos (por exemplo, da visão ou da audição) e inflamação das veias (flebite).

Se houver formação de coágulo sanguíneo durante a terapia com Cicloprimogyna® ou se você suspeitar que isso aconteceu, descontinue o tratamento imediatamente e avise seu médico. Alguns sinais indicativos de formação de coágulo são: tosse com sangue, veias inchadas ou inchaço nos braços ou pernas, dificuldade respiratória repentina e desmaio.

O tratamento com Cicloprimogyna® também deve ser interrompido em casos de ocorrência de gravidez ou desenvolvimento de icterícia.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

Informações técnicas:

Características:

► Farmacodinâmica

Cicloprimogyna® contém o estrogênio valerato de estradiol, um pró-fármaco do 17-beta-estradiol natural humano. O outro princípio ativo, levonorgestrel, é um progestógeno sintético.

Com a composição e o regime sequencial de Cicloprimogyna®, incluindo uma monofase estrogênica de 11 dias, uma fase com associação estrogênio-progestógeno de 10 dias e um intervalo de pausa de 7 dias, um ciclo menstrual é estabelecido na mulher com útero intacto, desde que o medicamento seja tomado regularmente.

A ovulação não é inibida durante o uso de Cicloprimogyna® e a produção endógena de hormônios dificilmente é afetada. Devido a sua composição sequencial, Cicloprimogyna® pode ser administrado a mulheres mais jovens com intuito de desenvolver e regular o ciclo, assim como para mulheres na perimenopausa para tratar o sangramento uterino irregular.

Durante o climatério, a redução e, no final, a perda da secreção ovariana de estradiol pode resultar em instabilidade na termorregulação, ocasionando fogachos associados a distúrbios do sono e transpiração excessiva, atrofia urogenital com sintomas de secura vaginal, dispareunia e incontinência urinária. Menos específicos, mas mencionados frequentemente como parte da síndrome climatérica, são os sintomas como queixas anginosas, palpitações, irritabilidade, nervosismo, falta de energia e de capacidade de concentração, esquecimento, perda da libido e dores musculares e nas articulações. A terapia de reposição hormonal (TRH) alivia muitos desses sintomas decorrentes da deficiência de estradiol em mulheres na menopausa.

A TRH com uma dose estrogênica adequada, como a encontrada em Cicloprimogyna®, reduz a reabsorção óssea e retarda ou detém a perda óssea na pós-menopausa. O tratamento prolongado com TRH tem demonstrado reduzir o risco de ocorrência de fraturas periféricas em mulheres na pós-menopausa. Quando a TRH é descontinuada, a massa óssea reduz-se a uma razão comparável àquela encontrada no período da pós-menopausa imediata. Não há evidências de que a TRH restaure a massa óssea aos níveis da pré-menopausa. A TRH também tem efeito positivo sobre o conteúdo de colágeno e a espessura da pele, assim pode retardar o processo de formação de rugas na pele.

A TRH altera o perfil lipídico. Reduz as taxas de colesterol total e de LDL-colesterol e pode aumentar as taxas de HDL-colesterol e de triglicérides. Os efeitos metabólicos podem ser parcialmente neutralizados pela adição de um progestógeno, como o encontrado em Cicloprimogyna®.

A adição de um progestógeno a um regime de reposição estrogênica por no mínimo 10 dias por ciclo, como em Cicloprimogyna®, reduz o risco de hiperplasia endometrial e, conseqüentemente, o risco de ocorrência de adenocarcinoma em mulheres com o útero intacto. A adição de um progestógeno ao regime de reposição estrogênica não mostrou qualquer interferência na eficácia do estrogênio para as indicações propostas.

Estudos observacionais e o estudo do "Women's Health Initiative (WHI)" com estrogênios equinos conjugados (EEC) associados ao acetato de medroxiprogesterona (AMP) sugerem uma redução na morbidade do câncer de cólon em mulheres na pós-menopausa que utilizam TRH. No estudo WHI com monoterapia de EEC não foi observada uma redução no risco. Não se sabe se estes dados também se estendem a outros medicamentos para TRH.

► Farmacocinética

– valerato de estradiol

Absorção:

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

Distribuição:

As concentrações séricas máximas de estradiol, de aproximadamente 30 pg/ml, geralmente são alcançadas entre 4 e 9 horas após a ingestão da drágea. Dentro de 24 horas após a ingestão da drágea, os níveis séricos de estradiol diminuem até concentrações de cerca de 15 pg/ml.

O estradiol liga-se à albumina e às proteínas de ligação a hormônios sexuais (SHBG). Porém, sua ligação a SHBG é menor que a do levonorgestrel. A fração de estradiol sérico não-ligada é de cerca de 1 a 1,5% e a fração ligada às proteínas de ligação a hormônios sexuais é de aproximadamente 30 a 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 do valerato de estradiol administrado, 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, nos intestinos, rins, músculos esqueléticos e órgãos-alvo. Estes processos envolvem a formação da estrona, estriol, catecolostrogênios e sulfatos e glicuronídeos conjugados destes compostos, os quais são todos claramente menos estrogênicos ou mesmo não-estrogênicos em relação ao estradiol.

Eliminação:

A depuração sérica total do estradiol, após dose única administrada por via intravenosa, mostra grande variabilidade em um intervalo de 10 a 30 mL/min/kg. Uma parte dos metabólitos do estradiol é excretada com a bile e passa pela circulação entero-hepática. No final, os metabólitos do estradiol são excretados principalmente por via renal, como sulfatos e glicuronídeos.

Condições no estado de equilíbrio:

Após múltiplas administrações, os níveis séricos de estradiol são aproximadamente duas vezes mais elevados em relação à administração única. Na média, a concentração de estradiol varia entre 30 pg/ml (nível mínimo) e 60 pg/ml (nível máximo). A estrona, como metabólito menos estrogênico, alcança concentrações séricas aproximadamente 8 vezes maiores. O sulfato de estrona alcança, aproximadamente, concentrações 150 vezes mais elevadas. Após a descontinuação do tratamento com Cicloprimogyna®, os níveis de pré-tratamento de estradiol e estrona são atingidos dentro de 2 a 3 dias. Nenhuma diferença distinta nos níveis de estrogênio foi observada entre a fase de tratamento com valerato de estradiol isolado ou combinado com levonorgestrel.

– levonorgestrel

Absorção:

Após ingestão, o levonorgestrel é rápida e completamente absorvido.

Distribuição:

Em média, concentrações séricas máximas de levonorgestrel de 7 – 8 ng/ml são alcançadas dentro de 1 – 1,5 horas após uma única administração de Cicloprimogyna®. Em seguida, os

níveis séricos de levonorgestrel declinam em duas fases, com uma meia vida terminal média de 27 horas e alcançam concentrações mínimas de cerca de 1 ng/ml em 24 horas após a administração.

O levonorgestrel liga-se à albumina e a SHBG. Apenas cerca de 1 – 1,5% da concentração sérica total de levonorgestrel encontra-se na forma livre. As frações relativas de levonorgestrel na forma livre, ligado à albumina e a SHBG são fortemente dependentes da concentração sérica de SHBG. Após indução das proteínas de ligação, a fração ligada a SHBG aumenta enquanto as frações livre e ligada à albumina diminuem. Ao final da monofase estrogénica do ciclo de tratamento com Cicloprimogyna®, a concentração de SHBG alcança seus níveis séricos máis elevados, os quais, então, diminuem aos seus níveis mais baixos ao final da fase combinada. Desta forma, a fração livre de levonorgestrel alcança cerca de 1% no começo e de 1,5% ao final da fase combinada. As frações correspondentes de levonorgestrel ligado a SHBG são de 70 e 65%, respectivamente.

Biotransformação:

O levonorgestrel é completamente metabolizado. A biotransformação do levonorgestrel segue as vias conhecidas do metabolismo de esteróides. Metabólitos farmacologicamente ativos são desconhecidos.

Eliminação:

A taxa de depuração total do levonorgestrel a partir do soro é de 1 ml/min/kg.

Com uma meia-vida de cerca de um dia, aproximadamente a mesma proporção de metabólitos é excretada na urina e na bile.

Condições no estado de equilíbrio:

Baseado na meia-vida de eliminação sérica do levonorgestrel, que é de cerca de 24 horas, um acúmulo do princípio ativo no soro seria esperado. Desta forma, níveis basais elevados de cerca de 1 ng/ml são observados após repetidas administrações. Entretanto, devido às alterações simultâneas na capacidade de ligação das proteínas durante o tratamento (diminuição da concentração de SHBG), a área sob a curva "níveis séricos x tempo" de levonorgestrel realmente não difere entre o início e o fim da fase de tratamento de 10 dias com a combinação estrogénio/progestogénio. Assim sendo, nenhum acúmulo sérico de levonorgestrel é observado após administração múltipla de Cicloprimogyna®.

► Dados de segurança pré-clínicos

- Carcinogenicidade

Os resultados dos estudos de toxicidade com administração repetida, incluindo estudos de tumorigenicidade com as duas substâncias ativas, não sugeriram risco particular para uso em humanos. Entretanto, é importante ter em mente que os esteróides sexuais podem promover o crescimento de certos tecidos e tumores hormônio-dependente.

- Embriotoxicidade / Teratogenicidade

Estudos de toxicidade reprodutiva com levonorgestrel não indicaram potencial teratogénico nem risco de virilização dos fetos do sexo feminino relacionado ao efeito androgénico parcial do levonorgestrel em doses terapêuticas. Entretanto, o uso de Cicloprimogyna® é contra-indicado na gravidez. Não há evidência que o valerato de estradiol apresente risco ao feto visto que sua administração não produz concentrações séricas não fisiológicas de estradiol.

- Mutagenicidade

Estudos *in vitro* e *in vivo* com o 17-beta-estradiol ou com o levonorgestrel não indicaram potencial mutagénico.

Indicações:

Terapia de reposição hormonal (TRH) para o tratamento de sinais e sintomas da deficiência estrogénica, devido à menopausa natural ou hipogonadismo, ooforectomia ou falência ovariana primária em mulheres com útero intacto. Controle de irregularidades do ciclo menstrual. Tratamento da amenorréia primária e secundária.

Contra-indicações:

A terapia de reposição hormonal (TRH) não deve ser iniciada na presença de qualquer uma das condições abaixo:

- 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 esteróides sexuais;
- presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- doença hepática grave;
- tromboembolismo arterial agudo (por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral);
- presença de trombose venosa profunda, distúrbios tromboembólicos ou antecedentes destas condições;
- hipertrigliceridemia grave;
- hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do medicamento.

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso da TRH, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

Precauções e advertências:

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

Cicloprimogyna® não pode ser usado como contraceptivo.

Quando necessária, a contracepção deve ser realizada com métodos não-hormonais, com exceção dos métodos de ritmo e da temperatura. Se houver suspeita de ocorrência de gravidez, a terapia deve ser interrompida, até que essa possibilidade seja excluída (*vide* abaixo "Gravidez e lactação").

Antes de iniciar a terapia, todas as condições/fatores de riscos mencionados a seguir devem ser considerados quando se determina o risco/benefício do tratamento para cada paciente.

Durante o uso da TRH, a terapia deve ser descontinuada imediatamente caso ocorra qualquer uma das condições citadas no item contra-indicações, assim como das seguintes condições:

- enxaqueca ou cefaléias frequentes com intensidade fora do habitual que ocorram pela primeira vez ou se houver quaisquer outros sintomas que sejam possíveis sinais prodromáticos de oclusão cerebrovascular;
- recorrência de icterícia colestática ou prurido colestático, os quais tenham surgido inicialmente durante uma gravidez ou durante o uso anterior de esteróides sexuais;
- sintomas ou suspeita de um evento trombótico.

No caso de ocorrência ou agravamento das condições ou fatores de riscos descritos

a seguir, a análise individual do risco/benefício deve ser realizada novamente, levando-se em consideração a possível necessidade de descontinuação da terapia.

► Tromboembolismo venoso

Estudos epidemiológicos e estudos controlados randomizados sugerem um aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV) como, por exemplo, 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.

Os fatores de risco geralmente reconhecidos incluem história 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, grande cirurgia eletiva ou pós-traumática ou traumatismo extenso. Dependendo da natureza da ocorrência e da duração da imobilização, deve-se considerar a interrupção temporária da TRH.

► Tromboembolismo arterial

Dois grandes estudos clínicos realizados com estrogénios equinos conjugados (EEC) combinados com acetato de medroxiprogesterona (AMP), em esquema de administração contínua, indicaram um possível aumento do risco de cardiopatia coronariana no primeiro ano de uso e nenhum benefício após este período. Um estudo clínico abrangente, realizado com EEC administrados isoladamente, indicou um potencial para redução da taxa de cardiopatia coronariana em mulheres com idade entre 50 e 59 anos e nenhum benefício geral na população total estudada. Como resultado secundário, verificou-se um aumento de 30 a 40% no risco de acidente vascular cerebral em dois grandes estudos clínicos realizados com EEC administrados isoladamente ou em combinação com AMP. Não se sabe se estes dados também se aplicam a outros medicamentos para TRH ou para vias de administração não-oral.

► Doença da vesícula biliar

É conhecido o aumento da litogenicidade da bile provocado por estrogénios. Algumas mulheres são predispostas a desenvolver doenças da vesícula biliar durante a terapia estrogénica.

► Demência

Existe evidência limitada, observada em estudos clínicos realizados com produtos contendo estrogénios equinos conjugados (EEC), de que a terapia hormonal pode aumentar o risco de demência se iniciada em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos. O risco pode diminuir se o tratamento for iniciado no princípio da menopausa, como observado em outros estudos. Não se sabe se estes dados também se estendem a outros medicamentos para TRH.

► Tumores

► Câncer de mama

Estudos clínicos e estudos de observação relataram aumento do risco de se ter diagnosticado câncer de mama em mulheres que usam TRH por vários anos. Estes resultados podem ser devido ao diagnóstico precoce, aos efeitos da promoção do crescimento de tumores preexistentes ou à combinação de ambos.

A estimativa para o risco relativo global de diagnóstico de câncer de mama feminina em mais de 50 estudos epidemiológicos variou entre 1 e 2, na maioria dos estudos.

O risco relativo aumenta com a duração do tratamento e pode ser menor ou possivelmente neutro com medicamentos contendo somente estrogénios.

Dois extensos estudos clínicos randomizados, realizados com estrogénios equinos conjugados (EEC) administrados isoladamente ou em combinação com AMP em uso contínuo, apresentaram riscos estimados de 0,77 (IC 95%: 0,59 – 1,01) ou de 1,24 (IC 95%: 1,01 – 1,54) após aproximadamente 6 anos de TRH. Não se sabe se o risco aumentado também se aplica a outros medicamentos para TRH.

Aumentos similares em diagnóstico de câncer de mama são observados, por exemplo, nos casos de atraso da menopausa natural, ingestão de bebida alcoólica ou adiposidade.

O aumento do risco desaparece dentro de poucos anos após a descontinuação do uso da TRH.

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

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

► Câncer endometrial

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

► Tumor hepático

Após o uso de hormônios como os contidos em medicamentos destinados à TRH foram observados em casos raros tumores hepáticos benignos e, mais raramente, tumores malignos que, em casos isolados, podem ocasionar hemorragias intra-abdominais com risco de vida para a paciente. Se ocorrer dor 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 pequenos aumentos na pressão arterial em usuárias de TRH; os aumentos clinicamente relevantes são raros. Entretanto, deve-se considerar a descontinuação do tratamento em casos individuais de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa durante a TRH.

Distúrbios moderados da função hepática, incluindo hiperbilirrubinemias, tais como as síndromes de Dubin-Johnson ou de Rotor, necessitam de rigorosa supervisão, sendo que a função hepática deve ser monitorada periodicamente. Em caso de alteração nos indicadores da função hepática, deve-se descontinuar a TRH.

Mulheres com níveis moderadamente elevados de triglicérides necessitam de acompanhamento especial. A TRH, nestes casos, pode estar associada a um

aumento adicional do nível de triglicérides levando ao risco de pancreatite aguda.

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

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

Se o tratamento de irregularidades do ciclo menstrual não obtiver resposta satisfatória, deve-se pesquisar possíveis causas orgânicas através de medidas diagnósticas adequadas.

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

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

Havendo suspeita de prolactinoma, deve-se excluir esta possibilidade antes de iniciar o tratamento.

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.

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 em terapia de reposição hormonal devem ser cuidadosamente monitoradas.

- epilepsia;
- doença benigna da mama;
- asma;
- enxaqueca;
- porfiria;
- otosclerose;
- lupus eritematoso sistêmico;
- coréia menor.

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogênios exógenos pode induzir ou exacerbar sintomas de angioedema.

► Gravidez e lactação

A TRH é contra-indicada durante a gravidez ou lactação. Se ocorrer gravidez durante a utilização de Cicloprimogyna®, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

Estudos epidemiológicos abrangentes realizados com hormônios esteróides utilizados em contracepção e em terapia de reposição hormonal não revelaram risco aumentado de malformação congênita em crianças cujas mães utilizaram hormônios sexuais antes da gravidez, nem efeitos teratogênicos quando hormônios sexuais foram tomados de forma inadvertida durante a fase inicial da gestação.

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

► Consultas / exames médicos

Antes de iniciar ou retomar o uso da TRH, é necessário obter história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em "Contra-indicações" e "Precauções e advertências"; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso da TRH. A freqüência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas em condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada usuária, mas, em geral, devem incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

Interações medicamentosas e outras interações:

A contracepção hormonal deve ser descontinuada quando for iniciada a TRH a paciente deve ser orientada a adotar medidas contraceptivas não-hormonais, se necessário.

► Interações com outros medicamentos

Tratamentos prolongados com fármacos indutores de enzimas hepáticas como, por exemplo, vários anticonvulsivantes e antimicrobianos podem aumentar a depuração de hormônios sexuais e reduzir a eficácia clínica. Tais propriedades de indução de enzimas hepáticas foram estabelecidas para hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina e rifampicina, assim como suspeita-se da existência dessas propriedades também para oxcarbazepina, topiramato, felbamato e griseofulvina. A indução enzimática máxima geralmente não ocorre antes da segunda ou terceira semana, mas pode ser mantida por, no mínimo, 4 semanas após o término da terapia com algum desses fármacos.

Não há informação específica disponível sobre interações de Cicloprimogyna® com amitriptilina e arginina, entretanto os estrogênios podem inibir o metabolismo hepático de tricíclicos (por exemplo, imipramina e amitriptilina).

Em casos raros, níveis reduzidos de estradiol foram observados com o uso concomitante de certos antibióticos (por exemplo, penicilinas e tetraciclina).

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.

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

► Interação com bebidas alcoólicas

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

Reações adversas:

As reações adversas mais graves que estão associadas à utilização da terapia de reposição hormonal estão citadas no item "Precauções e advertências".

Outras reações adversas que foram reportadas em usuárias da terapia de reposição hormonal (dados pós-comercialização), mas para as quais a associação com Cicloprimogyna® não foi confirmada e nem descartada são:

Classificação por sistema corpóreo MedDRA v.8.0	Freqüente (≥ 1/100, <1/10)	Pouco freqüente (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)
Distúrbios no sistema imunológico		Reação de hipersensibilidade	
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Aumento ou diminuição do peso corporal		
Distúrbios psiquiátricos		Estados depressivos	Ansiedade, diminuição ou aumento da libido
Distúrbios no sistema nervoso	Cefaléia	Tontura	Enxaqueca
Distúrbios nos olhos		Distúrbios visuais	Intolerância às 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	Acne, hirsutismo
Distúrbios no sistema músculo-esquelético e tecido conectivo			Cãbras musculares
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	Sangramento uterino/vaginal, incluindo gotejamento (as irregularidades do sangramento geralmente desaparecem com a continuação do tratamento)	Dor e sensibilidade nas mamas	Dismenorréia, secreção vaginal, síndrome semelhante à pré-menstrual, aumento das mamas
Distúrbios e condições gerais do local da administração		Edema	Fadiga

Foi utilizado o termo MedDRA mais apropriado (versão 8.0) para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogênios exógenos pode induzir ou exacerbar sintomas de angioedema (vide "Precauções e advertências").

► Alterações em exames laboratoriais:

O uso de esteróides sexuais pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tiroideana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteróides e frações lipídicas/lipoproteínas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinolise.

Posologia e modo de usar:

► Como iniciar Cicloprimogyna®

Se a paciente ainda estiver menstruando, o tratamento deve ser iniciado no 5º dia do ciclo (1º dia do sangramento menstrual = 1º dia do ciclo).

Pacientes com amenorréia, períodos menstruais muito pouco freqüentes, ou que se encontram na pós-menopausa podem iniciar em qualquer dia do mês, desde que a existência de gravidez tenha sido excluída (vide "Gravidez e lactação" no item "Precauções e advertências").

► Dose

A cartela de Cicloprimogyna® contém 21 drágeas (11 brancas + 10 pardo-avermelhadas), dispostas em seqüência numérica. Tome 1 drágea diariamente, começando pela drágea (branca) de número 1 marcada abaixo da palavra "Início" e continue ingerindo uma drágea diariamente, seguindo a direção das setas até a ingestão da última drágea (pardo-avermelhada). Completados os 21 dias, faça um intervalo de pausa de 7 dias.

► Administração

Cada cartela contém o tratamento para 21 dias. Uma nova cartela de Cicloprimogyna® deve ser iniciada após o intervalo de pausa de 7 dias, no mesmo dia da semana que a cartela anterior. As drágeas devem ser ingeridas com pequena quantidade de líquido, sem mastigar.

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

► Drágeas esquecidas

Se ocorrer o esquecimento de uma drágea, deve-se ingeri-la o quanto antes. Se o atraso for de mais de 24 horas, nenhuma drágea adicional deve ser ingerida. Pode ocorrer sangramento se houver o esquecimento de várias drágeas. Normalmente, ocorre sangramento durante o intervalo de pausa de 7 dias, dentro de alguns dias após a ingestão da última drágea.

Superdose:

Estudos de toxicidade aguda não indicaram risco de reações adversas agudas em caso de ingestão acidental de um múltiplo da dose terapêutica diária.

Pacientes idosas:

Ver item "Precauções e advertências - Demência".

MS-1.0020.0014

Farm. Resp.: Dr. Paulo Camossa - CRF-SP nº 15927

Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.

Rua Cançioneiro de Évora, 255/339/383 - Santo Amaro - 04708-010 - São Paulo - SP

www.schering.com.br

C.N.P.J. nº 56.990.534/0001-67

Indústria Brasileira

Atendimento ao Consumidor 0800 7021241

Venda Sob Prescrição Médica

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

VE0107-0306