

# Primogyna®

## valerato de estradiol

### Informação importante! Leia com atenção!

#### Forma Farmacêutica:

drágea

#### Apresentação:

Cartucho contendo 1 blíster com 28 drágeas de 1 mg

#### Uso Adulto

#### Composição:

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

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

#### 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.**

#### Ação esperada do medicamento:

Primogyna® (valerato de estradiol) é um medicamento cuja substância ativa se destina à reposição hormonal feminina (reposição estrogênica), aliviando os sintomas associados à menopausa. 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 prazo de validade vencido.

#### Gravidez e lactação:

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando. O produto é contra-indicado para mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

#### 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 os horários, as doses e a duração do tratamento.

Ingira uma drágea bege por dia, com ajuda de pequena quantidade de líquido, sem mastigar e, de preferência, sempre à mesma hora do dia. É indiferente o horário do dia em que a drágea seja tomada. Mas, uma vez escolhido o horário deve-se mantê-lo aproximadamente constante.

As drágeas devem ser ingeridas diária e continuamente, isto é, após terminar o primeiro blíster (28 drágeas) deve-se começar o próximo blíster no dia seguinte.

Para facilitar o seu controle da ingestão diária da drágea, os dias da semana encontram-se impressos em cada blíster de Primogyna® (valerato de estradiol). Inicie com a drágea assinalada com o dia da semana correspondente ao início do tratamento, seguindo o sentido das setas até o término do blíster.

Se houver esquecimento da tomada da drágea no horário habitual, deve-se tomá-la durante as próximas 12 a 24 horas para que não ocorra sangramento irregular.

#### Interrupção do tratamento:

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

#### Reações adversas:

*Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. As seguintes reações podem ocorrer quando se usa terapia de reposição hormonal: sangramentos irregulares, menstruação dolorosa, alterações na secreção vaginal, síndrome semelhante à pré-menstrual, dor e/ou aumento de tamanho ou da sensibilidade das mamas, indisposição gástrica, náusea, vômito, dor abdominal, vermelhidão na pele e tosse, acne, excesso de pêlos, perda de cabelo, dor de cabeça, tontura, cansaço, alterações no humor, no apetite, no peso, no desejo sexual, retenção de líquidos, câibra muscular, palpitações, alergia aos componentes do produto, problemas na visão e na utilização de lentes de contato. Veja também o item de "Precauções e advertências".*

#### TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

#### Interações medicamentosas:

O efeito de Primogyna® (valerato de estradiol) pode ser alterado pelo uso concomitante de outros medicamentos. Portanto, informe ao médico se estiver usando qualquer outro medicamento.

#### Contra-indicações:

Gravidez e lactação; sangramento vaginal de causa desconhecida; presença ou suspeita de câncer de mama ou

de outras doenças malignas dependentes de hormônios sexuais; presença ou história de tumor hepático (benigno ou maligno); doenças hepáticas graves; presença ou história de trombose e doenças relacionadas como por exemplo infarto, derrame; nível elevado de triglicérides no sangue e alergia a qualquer um dos componentes da fórmula do produto.

#### Precauções e advertências:

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

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

*O uso de contraceptivos hormonais deve ser interrompido quando se inicia a TRH e, se necessário, deve-se utilizar métodos contraceptivos não-hormonais.*

*Alguns estudos sugerem que a terapia de reposição hormonal (TRH) pode estar associada com o aumento do risco de desenvolvimento de algumas doenças, como por exemplo trombose, embolia pulmonar, câncer de mama, de ovário e de endométrio, demência, entre outras, principalmente em mulheres que apresentam fatores que favoreçam o aparecimento de tais doenças. Assim, converse com o seu médico para obter maiores esclarecimentos sobre a possibilidade de ocorrência das mesmas.*

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

*Avise imediatamente ao médico, pois podem ser motivos para interrupção do tratamento: aparecimento pela primeira vez de dores de cabeça do tipo enxaqueca, ou dores de cabeça com frequência e intensidade não-habituais; perturbações repentinas dos sentidos (por exemplo, da visão ou da audição); inchaço ou dores não-habituais nas pernas, dores do tipo "pontada" ao respirar ou tosse sem motiva aparente; sensação de dor e "aperto" no tórax; cirurgias já planejadas (6 semanas antes da data prevista); imobilização forçada como, por exemplo, em acidentes; aparecimento de icterícia (amarelamento da pele) ou hepatite; coceira no corpo todo; aumento de ataques epiléticos; aumento considerável da pressão arterial; gravidez.*

*O surgimento de dores abdominais que não desapareçam espontaneamente em curto espaço de tempo, deve ser comunicado imediatamente ao médico.*

*Após tratamentos prolongados podem aparecer manchas na pele (cloasma). Neste caso, deve-se evitar exposição ao sol por períodos longos.*

*Em algumas doenças como, por exemplo, diabete, varizes, pressão alta, epilepsia, doenças moderadas do fígado, níveis moderadamente elevados de triglicérides, miosmas uterinos, doença benigna da mama, asma, enxaqueca, porfiria, otosclerose, lupo eritematoso sistêmico e coréia menor, Primogyna® (valerato de estradiol) deve ser utilizado sob cuidadosa supervisão médica. Desta forma, é importante informar ao médico sobre qualquer doença, atual ou anterior.*

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

#### Informações técnicas:

##### ► Farmacodinâmica

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

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

Durante o climatério, a redução e posterior perda da secreção do estradiol ovariano pode resultar em uma instabilidade na termorregulação, causando fogachos associados com distúrbios do sono, transpiração excessiva, atrofia urogenital com sintomas de secreta 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 dosagem adequada de estrogênio, como em Primogyna® (valerato de estradiol), reduz a reabsorção óssea e retardar 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 progestégeno.

É recomendada a adição de um progestégeno 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 progestégeno ao regime de reposição estrogênica não mostrou interferência na eficácia do estrogênio para o uso indicado.

Estudos observacionais e o estudo da Women's Health Initiative (WHI) com estrogênicos conjugados equínios (CEE) 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 CEE não foi observada redução no risco. Não é conhecido se estes resultados também se estendem para outros TRH.

#### ► Farmacocinética

##### Absorção:

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

##### Distribuição:

Concentrações séricas máximas de estradiol, de aproximadamente 15 pg/ml, são geralmente esperadas entre 4 a 9 horas após a ingestão da drágea. Dentro de 24 horas após a ingestão da drágea, espera-se que os níveis séricos do estradiol diminuam até concentrações de cerca de 8 pg/ml. 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, estríol, catecolestrógenios 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.

##### 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 pg/ml (nível mínimo) e 30 pg/ml (nível máximo). A estrona, com um metabólito menos estrogênico, alcança concentrações séricas 8 vezes maiores, aproximadamente. O sulfato de estrona alcança, aproximadamente, concentrações 150 vezes mais altas. Após a interrupção do tratamento, os níveis de pré-tratamento de estradiol e estrona são atingidos dentro de 2 a 3 dias.

#### Indicações:

Terapia de reposição hormonal (TRH) para o tratamento dos sintomas da menopausa em mulheres com útero intacto ou histerectomizadas.

#### Contra-indicações:

**A TRH não deve ser iniciada na presença de qualquer uma das condições listadas abaixo. Se alguma dessas condições surgir durante a terapia, 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 esteróides sexuais;
- presença ou história de tumor hepático (benigno ou maligno);
- doença hepática grave;
- tromboembolismo arterial agudo (ex.: infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral)
- presença ou história de trombose venosa profunda ou distúrbios tromboembólicos;
- hipertiglicidemia grave;
- hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes do produto.

#### Precauções e advertências:

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 "Advertências"; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso da TRH. A frequência e

a natureza destas avaliações devem basear-se nas condutas médicas estabelecidas e ser adaptadas à cada usuária, mas, em geral, devem incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

Caso alguma das condições ou fatores de risco, relacionados abaixo, surtir ou agravar-se, a análise da relação risco-benefício deve ser feita individualmente, antes de iniciar ou continuar a TRH.

#### ► 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. 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, 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. Deve-se interromper imediatamente o tratamento se ocorrerem sintomas ou suspeita de um evento trombótico.

#### ► Tromboembolismo arterial

Dois grandes estudos clínicos com estrogênios conjugados combinados (CEE) e acetato de medroxiprogesterona (MPA), em esquema de administração contínua, mostraram um possível aumento no risco de cardiopatia coronariana (CHD) no primeiro ano de uso e nenhum benefício após este período. Um grande estudo clínico com CEE isoladamente demonstrou potencial redução nas taxas de CHD em mulheres com idade entre 50 - 59 anos e nenhum benefício geral no total da população estudada. Em dois grandes estudos clínicos utilizando CEE isoladamente ou combinado com MPA foi verificado, como resultado secundário, um aumento de 30 - 40% no risco de acidente vascular cerebral. Não há certeza se estes achados também se aplicam a outros produtos utilizados na TRH ou para formas não-oraais de administração.

#### ► Câncer endometrial

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

#### ► Câncer de mama

Estudos observacionais e estudos clínicos relatam um aumento no risco de se ter câncer de mama diagnosticado em mulheres que usam TRH por muitos anos. Este resultado pode ser devido ao diagnóstico precoce, aos efeitos da promoção do crescimento de tumores preexistentes ou a combinação de ambos. A estimativa para risco relativo global de diagnóstico de câncer de mama fornecido em mais de 50 estudos epidemiológicos variou, na maioria dos estudos, entre 1 e 2.

O risco relativo aumenta com a duração do tratamento e pode ser mais baixo, ou possivelmente neutro, com a utilização de produtos contendo somente estrogênios. Dois grandes estudos randomizados com CEE isolado ou combinado continuamente com MPA mostraram um risco estimado de 0,77 (95% CI: 0,59 - 1,01) ou 1,24 (95% CI: 1,01 - 1,54) após 6 anos de uso de TRH. Não há certeza se o aumento do risco também se aplica a outros produtos utilizados na TRH.

Aumentos similares no diagnóstico de câncer de mama são observados com o atraso da menopausa natural e em casos de ingestão de álcool ou adiposidade. Este risco elevado desaparece nos primeiros anos após ter cessado a TRH.

A maioria dos estudos relata que os tumores diagnosticados em usuárias atuais ou recentes de TRH tendem a ser melhor diferenciados do que aqueles verificados em não-usuárias. Dados referentes a difusão para além 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. É importante que o aumento do risco de diagnóstico de câncer de mama seja discutido com a paciente e avaliado em relação aos benefícios da terapia de reposição hormonal.

#### ► Câncer ovariano

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

#### ► Tumor hepático

Após o uso de hormônios como o contido em Primogyna® (valerato de estradiol) foram observadas, em casos raros, alterações hepáticas benignas e, mais raramente, alterações malignas que, em casos isolados, podem ocasionar hemorragias intra-abdominais com risco de vida para a 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.

#### ► 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

Há evidências limitadas, a partir de estudos clínicos que utilizaram produtos contendo CEE, de que o tratamento hormonal pode aumentar o risco de provável demência quando iniciado em mulheres de 65 anos ou mais. O risco pode ser diminuído quando o tratamento é iniciado no começo da menopausa, como observado em outros estudos. Não há certeza se estes achados também se aplicam a outros produtos utilizados em TRH.

#### ► Outras condições

Deve-se descontinuar imediatamente o tratamento caso ocorra, pela primeira vez, enxaqueca ou cefaléias com intensidade e frequência fora do habitual, ou se houver outros sintomas que sejam possíveis sinais prodromicos de oclusão cerebrovascular. Não foi estabelecida uma associação entre a 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 interrupção 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 alteração nos indicadores da função hepática, deve-se interromper a TRH.

No caso de recorrência de icterícia colestática ou prurido colestático, os quais tenham surgido inicialmente durante uma gravidez ou durante o uso anterior de esteróides sexuais, deve-se descontinuar imediatamente o tratamento.

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. 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 uma avaliação endometrial. Miomas uterinos podem aumentar de tamanho sob a influência de estrogênios. Caso seja observado este aumento, o tratamento deve ser interrompido. Se ocorrer reativação da endometriose durante a TRH, recomenda-se a interrupção 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 sob terapia de reposição hormonal devem ser cuidadosamente monitoradas.

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

#### ► Gravidez e lactação

Não é indicado o uso de TRH durante a gravidez ou lactação.

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

#### Interações medicamentosas:

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

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

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

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

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

#### ► Interações com álcool

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

#### Reações adversas:

Além dos efeitos citados no item "Precauções e advertências", as seguintes reações adversas foram relatadas em usuárias de diferentes medicamentos utilizados em TRH, administrados por via oral.

► Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas  
Mudanças no padrão de sangramento vaginal e sangramento ou fluxo anormais, sangramento de escape, gotejamento (as irregularidades com sangramento geralmente desaparecem com a continuação do tratamento), dismenorria, alterações na secreção vaginal, síndrome semelhante à pré-menstrual; dor nas mamas, aumento do tamanho ou da sensibilidade das mamas.

► Distúrbios gastrointestinais  
Dispepsia, distensão abdominal, náusea, vômito, dor abdominal.

► Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele  
Erupção cutânea e vários distúrbios da pele, incluindo prurido, eczema, urticária, acne, hirsutismo, queda de cabelo, eritema nodoso.

► Distúrbios do sistema nervoso  
Cefaléia, enxaqueca, tontura, sintomas depressivos e de ansiedade, fadiga.

► Outros  
Palpitações, edema, câibra muscular, alterações no peso corpóreo, alterações na libido, aumento do apetite, distúrbios visuais, intolerância a lentes de contato, reações de hipersensibilidade.

#### Alterações em exames laboratoriais:

O uso de esteróides sexuais pode influenciar parâmetros bioquímicos tais como parâmetros hepáticos e da tireóide, funções adrenal e renal, níveis plasmáticos de proteínas transportadoras, como as globulinas de ligação aos corticosteróides, e das frações lipídeo/lipoproteína, parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinolise.

#### Posologia e modo de usar:

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. Se, entretanto, os períodos menstruais forem muito pouco frequentes ou se a paciente estiver na pós-menopausa, o tratamento pode ser iniciado em qualquer tempo, desde que seja excluída a existência de gravidez.

Deve ser ingerida uma drágea diária, continuamente, sem intervalo entre o término de um blister e o início de outro, e de preferência no mesmo horário.

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

A usuária deve ser adequadamente orientada sobre o esquema combinado de administração, de modo a garantir a correta adesão ao tratamento combinado. Se houver esquecimento da ingestão no horário habitual, deve-se ingerir a durante as próximas 12 a 24 horas para que não ocorra sangramento irregular.

#### 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.

#### Venda sob prescrição médica

MS-1.0020.0089

Fatm. Resp.: Dr. Paulo Camossa

CRF-SP nº 15927

Lote, data de fabricação e validade: *vide* cartucho.

Fabricado por:

Delpharm Lille S.A.S.

Sy Les Lannoy - Nord - França

Importado, embalado e distribuído por:

Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.

Rua Cançãoeiro 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

Subsidiária da Schering AG

Alemanha

VE0106-0604