



MENOPRIN[®]

CIFARMA Científica Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

estrogênios conjugados - 0,625 mg



MENOPRIN®
estrogênios conjugados – DCB: 09380

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: MENOPRIN®

Nome genérico: estrogênios conjugados (DCB: 09380)

APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido – 0,625 mg – Embalagem contendo 28 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de MENOPRIN® contém:

estrogênios conjugados0,625 mg
Excipientes q.s.p.....1 comprimido
(celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, lactose monoidratada, carbonato de cálcio, glicerol, povidona, macrogol, sacarose, talco, cera de carnaúba, álcool isopropílico, dióxido de titânio, copovidona e água purificada).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento dos sintomas vasomotores moderados a intensos associados à menopausa; prevenção e controle da osteoporose, tratamento da atrofia vaginal e vulvar, tratamento do hipoestrogenismo devido a hipogonadismo, remoção cirúrgica dos ovários ou insuficiência ovariana primária e tratamento de mulheres histerectomizadas. O tratamento com a associação de estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona é indicado para reduzir o risco de hiperplasia endometrial e câncer do endométrio associados à TRE. Quando se considera o uso de TRE ou TRH em mulheres sem sintomas de menopausa ou para uso prolongado, tratamentos alternativos devem ser considerados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo Women's Health Initiative (WHI), cujo objetivo foi avaliar os riscos e benefícios da TRH ou TRE prolongada (0,625 mg estrogênios conjugados por dia ou estrogênios conjugados em associação com acetato de medroxiprogesterona a 0,625 mg/2,5 mg por dia), incluiu um total de 27.000 mulheres saudáveis pós-menopausa divididas em dois subgrupos de estudo. Os resultados da prevenção de certas doenças crônicas foram comparados com placebos; o principal objetivo foi a incidência de doença cardíaca coronariana (DCC), sendo o câncer de mama invasivo o efeito adverso primário estudado. Um índice global incluiu a ocorrência de um dos dois eventos primários associados a AVC, embolia pulmonar (EP), câncer endometrial, câncer colorretal, fratura de quadril e óbito por outras causas. Não se avaliou os efeitos da TRH sobre sintomas da menopausa. O aumento do risco de câncer de mama e eventos cardiovasculares excederam os benefícios em longo prazo, sendo assim, o estudo foi descontinuado precocemente no subgrupo de estudo com TRH, no qual incluiu 16.608 mulheres com idade média de 63 anos e com um seguimento médio de 5,2 anos. O aumento do número de eventos por 10.000 mulheres ao ano atribuíveis ao estrogênio combinado ao progestogênio foi de 7 eventos a mais de DCCs, 8 de AVCs, 8 de Eps e 8 casos de câncer de mama invasivo, ao passo que a redução do número de eventos por 10.000 mulheres ao ano foi de menos de 6 casos de câncer colorretal e menos 5 fraturas de quadril. O aumento do número de eventos incluído no índice global foi de 19 por 10.000 mulheres ao ano. Não houve diferença entre os grupos em termos de mortalidade por todas as causas. O subgrupo do estudo com estrogênio isolado em mulheres histerectomizadas ainda encontra-se em andamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MENOPRIN® é uma mistura de estrogênios. Os efeitos farmacológicos dos estrogênios conjugados são similares àqueles dos estrogênios endógenos. Contém sais sódicos dos ésteres sulfatados hidrossolúveis de estrona, equilina e 17-alfa-diidroequilina, bem como quantidades menores de 17-alfa-estradiol, equilinina, 17-alfa-diidroequilenina, 17-beta-estradiol, delta-8,9-diidroestrona, 17-beta-diidroequilina e 17-beta-diidroequilenina.

Os estrogênios são importantes no desenvolvimento e manutenção do sistema reprodutor feminino e dos caracteres sexuais secundários. Promovem o crescimento e desenvolvimento da vagina, útero, trompas de falópio e aumento das mamas. Indiretamente, contribuem na conformação da estrutura óssea, manutenção do tônus e elasticidade das estruturas urogenitais, alterações nas epífises dos ossos longos que condicionam o pico de crescimento da puberdade até seu término, crescimento de pêlos axilares e pubianos e a pigmentação dos mamilos e genitais. A diminuição da atividade estrogênica no fim do ciclo menstrual pode ocasionar a menstruação, embora a interrupção da secreção de progesterona seja o fator mais importante no ciclo com ovulação. Entretanto, no ciclo pré-ovulatório ou anovulatório, o estrogênio é o determinante primário no início da menstruação. Os estrogênios também afetam a liberação de gonadotrofinas hipofisárias.

Os estrogênios conjugados são hidrossolúveis e bem absorvidos pelo trato gastrointestinal. Nos tecidos-alvo (órgãos genitais femininos, mamas, hipotálamo, hipófise), penetram na célula, são transportados para dentro do núcleo e como resultado da ação estrogênica, ocorre a síntese de RNA e proteínas específicas. São metabolizados e inativados principalmente no fígado; alguns estrogênios são excretados pela bile, entretanto, são reabsorvidos no intestino, retornando ao fígado pelo sistema venoso porta. Os estrogênios conjugados hidrossolúveis encontram-se em sua maioria ionizados nos líquidos corporais, favorecendo a eliminação pelos rins, uma vez que a reabsorção tubular é mínima.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Está contraindicado em: diagnóstico ou suspeita de câncer de mama; neoplasia estrogênio dependente diagnosticada ou suspeita; gravidez confirmada ou suspeita, sangramento genital anormal de causa indeterminada; história ou presença de tromboflebite ou distúrbios tromboembólicos (doença tromboembólica atual ou recente), acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, disfunção ou doença hepática, desde que os resultados dos testes da função hepática não tenham retornado ao normal e história de alergia a qualquer um dos componentes do medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes do início ou da reinicialização da TRE/TRH deve-se avaliar cuidadosamente os antecedentes pessoal e familiar, bem como realizar exames ginecológicos e geral completos. A administração de estrogênios deve ser orientada pela resposta clínica à dose mais baixa e não por monitorização laboratorial. Retenção de líquidos: os estrogênios/progestogênios podem causar certo grau de retenção de líquido, deve-se observar cuidadosamente pacientes com disfunção cardíaca ou renal quando receberem estrogênios.

Hipertrigliceridemia: casos raros de aumentos excessivos de triglicérides plasmáticos evoluindo para pancreatite foram relatados com terapia estrogênica.

Alteração da função hepática: em pacientes com alteração da função hepática pode haver diminuição do metabolismo de estrogênios/progestogênios.

Antecedentes de icterícia colestática: deve-se descontinuar o tratamento no caso de recorrência em pacientes que possuem antecedência de icterícia associada ao uso prévio de estrogênio na gravidez.

Elevação da pressão arterial: aumentos consideráveis da pressão arterial durante a TRE foram atribuídos a reações idiossincráticas aos estrogênios, sendo assim, a pressão arterial deve ser monitorada com frequência nas pacientes.

Exacerbação de outras condições: também pode-se exacerbar casos de asma, epilepsia, enxaqueca, diabetes mellitus, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, hemangiomas hepáticos, devendo ser usado com cautela em mulheres com essas condições e também em indivíduos com hipocalcemia grave.

Hipotireoidismo: pacientes em terapia de reposição do hormônio tireoidiano podem necessitar de maiores doses para manter os níveis desses hormônios a um nível aceitável.

Uso pediátrico: embora a TRE esteja sendo usada para induzir a puberdade, não foi estabelecida a segurança e eficácia nesses pacientes. O tratamento com estrogênios em meninas pré-púberes também induz ao desenvolvimento prematuro das mamas e cornificação vaginal, além de poder induzir sangramento vaginal. A terapia não deve ser iniciada antes do fechamento epifisário completo para não haver comprometimento do crescimento global.

As pacientes devem ser monitorizadas periodicamente quanto a indícios de hiperplasia ou câncer endometrial. Têm-se relatado aumento do risco de carcinoma endometrial associados à TRE e TRH, esse risco parece depender da duração do tratamento e da dose empregada. Quando o tratamento prolongado for clinicamente indicado, os riscos e benefícios devem ser ponderados. O uso de estrogênios conjugados em mulheres sem sintomas de menopausa e tratamentos alternativos também deve ser avaliado. Certas pacientes podem desenvolver manifestações indesejáveis pela estimulação estrogênica excessiva, tais como hemorragia uterina anormal ou excessiva, mastodinia, etc. Deve-se adotar medidas diagnósticas apropriadas, incluindo biópsia endometrial, para excluir a possibilidade de doença maligna no caso de hemorragia genital anormal recorrente.

Não há evidências até o momento de que os estrogênios naturais sejam mais ou menos prejudiciais que os estrogênios sintéticos, em doses estrogênicas equivalentes.

Doença coronariana e acidente vascular cerebral: a TRE não deve ser mantida nem iniciada para a prevenção de doença cardíaca coronariana; o estudo WHI indicou um aumento no risco de tais doenças em mulheres tratadas com estrogênio/progestogênio combinados em comparação às que receberam placebo após o primeiro ano e esse aumento se manteve. Nesse mesmo estudo houve aumento do risco de acidente vascular cerebral. Outro estudo clínico (HERS Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), realizado em 2.763 mulheres na pós-menopausa com idade média de 66,7 anos, o tratamento controlado com estrogênios conjugados combinado a acetato de medroxiprogesterona não demonstrou benefícios cardiovasculares durante um seguimento médio de 4,1 anos. Houve um aumento de eventos de doença cardíaca coronariana (DCC) no grupo tratado com hormônio do que no grupo placebo no primeiro ano, mas não nos anos seguintes. 2.321 mulheres concordaram em dar continuidade a esse estudo posteriormente (HERS II) por 2,7 anos; as taxas de DCC foram equivalentes nas mulheres do grupo tratado com hormônio e nas do grupo placebo dos estudos HERS I e II e nos dois combinados. A TRE e TRH vêm sendo associadas a aumento do risco de eventos cardiovasculares (como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa e embolia pulmonar).

Tromboembolismo venoso: as pacientes com fatores de risco para distúrbios tromboembólicos devem ser observadas com cautela, uma vez que foi observado em um subgrupo do estudo clínico WHI uma taxa 2 vezes maior de tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar em mulheres que receberam tratamento com estrogênio/progestogênio combinados em comparação com as que receberam placebo. Tal aumento foi observado no primeiro ano e se manteve, esse aumento também ocorreu em pacientes tratadas com estrogênios em comparação às que receberam placebo. Se possível, os estrogênios devem ser descontinuados no mínimo 4 a 6 semanas antes da cirurgia associada a aumento do risco de tromboembolismo ou durante períodos de imobilização prolongada.

Neoplasia maligna: o uso prolongado de estrogênios conjugados em mulheres não hysterectomizadas vem sendo associado ao risco de câncer endometrial e tal enfermidade depende da dose e do tempo de duração do tratamento. O acréscimo de um progestogênio à TRE diminui o risco de hiperplasia endometrial e pode ser o precursor de câncer endometrial. O uso prolongado também vem sendo associado ao aumento do risco de câncer de mama (26% no subgrupo de TRH do estudo WHI). As mulheres que relataram uso anterior de hormônio na pós-menopausa apresentaram um risco relativo mais alto de câncer de mama associado a TRH do que as que nunca usaram hormônio pós-menopausa. Os cânceres de mama diagnosticados em usuárias concorrentes ou recentes de TRE/TRH são menos prováveis de apresentarem metástases do que em não usuárias. Dois estudos de coorte de grande porte indicaram aumento do risco de câncer de mama de ovário associado à terapia de reposição a longo prazo apenas com estrogênio, particularmente com uso maior ou igual a 10

anos. Mulheres submetidas a este tratamento devem realizar exames de mama regulares e devem ser instruídas para o autoexame das mamas.

Uso durante a gravidez e lactação: os estrogênios não devem ser utilizados durante a gravidez e lactação. Não há indicação de tratamento estrogênico durante a gravidez. Os estrogênios são ineficazes na prevenção ou tratamento de ameaça de abortamento.

Doença da vesícula biliar: foi relatado um aumento de 2 a 4 vezes no risco de doença da vesícula biliar com necessidade de cirurgia em mulheres tratadas com TRE/TRH.

Anormalidades visuais: foi relatada trombose vascular retiniana em pacientes fazendo uso de estrogênios. Se houver perda repentina da visão ou início repentino de proptose, displasia ou enxaqueca deve-se descontinuar o tratamento até a realização de uma avaliação. Se o exame revelar papiledema ou lesões vasculares retinianas, a medicação deve ser descontinuada.

Pacientes idosos: Os estudos com estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona não são conclusivos para determinar se a resposta das pacientes com mais de 65 anos a esses medicamentos é diferente em comparação às pacientes jovens.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona não compromete a disposição farmacocinética dos fármacos. Em contrapartida, indutores do citocromo P450 3A4 (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina e dexametasona) podem diminuir as concentrações plasmáticas do 17 beta-estradiol, um dos componentes equinos e que é metabolizado parcialmente por essa enzima. Já inibidores dessa enzima (cimetidina, eritromicina e cetoconazol) podem aumentar as concentrações plasmáticas do 17 beta-estradiol. Foram relatadas também ondas de calor e sangramento vaginal em pacientes em TRE/TRH tratadas concomitantemente com erva-de-são-jão, uma vez que tal planta pode induzir enzimas microsossomais hepáticas que teoricamente podem diminuir a eficácia de TRE/TRH.

Medicamentos contendo estrogênios podem aumentar a globulina de ligação à tireóide (TBG), níveis de T por coluna ou radioimunoensaio ou níveis de T por radioimunoensaio. Há diminuição da captação de T por resina, refletindo os níveis elevados de TBG. Não há alteração nas concentrações de T e T livres. O nível sérico de outras proteínas de ligação também pode ser aumentado, ou seja, a globulina de ligação a corticosteróides (CBG), globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG), resultando num aumento dos corticosteróides e esteróides sexuais circulantes, respectivamente. As concentrações de hormônios biologicamente ativos ou livres não são alteradas. Pode haver aumento de outras proteínas plasmáticas (substrato angiotensinogênio/renina, alfa-1-antitripsina e ceruloplasmina). Pode ocorrer redução da resposta ao teste da metirapona. Os resultados obtidos nestes testes não devem ser considerados como definitivos até que se tenha suspenso o emprego de estrogênio por um a dois meses. Os testes com resultados anormais devem ser repetidos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

MENOPRIN[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

MENOPRIN[®] possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação.

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.

MENOPRIN[®] é um comprimido revestido oblongo de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A administração pode ser contínua (sem interrupção do tratamento) ou cíclica (três semanas utilizando o medicamento e uma semana sem utilizar). Deve-se utilizar a menor dose que controle os sintomas. 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, para impedir qualquer alteração hiperplásica. Recomenda-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; deve-se ajustar a dose de acordo com a gravidade dos sintomas e a resposta da paciente, sendo que na manutenção, a dose deve ser ajustada para o menor nível que promova o controle efetivo.

- hipogonadismo feminino: 2,5 mg a 7,5 mg por dia, em doses divididas, por 20 dias, seguidos por um período de 10 dias sem utilizar o medicamento; caso não ocorra 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 **MENOPRIN[®]**, em doses divididas por 20 dias. Durante os últimos cinco dias de utilização do medicamento, é necessária a administração de 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 ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): sangramento de escape/spotting, dor mamária, aumento da sensibilidade das mamas, aumento do volume mamário e descarga papilar; artralgias, câibras nas pernas; alopecia; alterações de peso.



Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): alteração do fluxo menstrual e do ectrópio, secreção cervical; náuseas, distensão, dor abdominal; tontura, cefaléia, enxaqueca, nervosismo; alterações da libido, distúrbios de humor, depressão; trombose venosa; edema; cloasma/melasma, hirsutismo, prurido, erupção cutânea; doença da vesícula biliar; vaginite, incluindo candidíase vaginal; intolerância a lentes de contato; aumento dos triglicérides.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): dismenorreia, galactorreia, aumento do tamanho do leiomioma uterino; vômitos, pancreatite; AVC, exacerbação da epilepsia; irritabilidade; tromboflebite superficial, embolia pulmonar; câncer de mama, câncer de ovário, alteração fibrocística da mama; urticária, angioedema, reações anafiláticas; intolerância à glicose; infarto do miocárdio; exacerbação da asma.

Reação muito rara (< 1/10.000): hiperplasia endometrial; exacerbação da coreia; eritema multiforme, eritema nodoso; icterícia colestática; câncer endometrial, aumento de hemangiomas hepáticos; exacerbação da porfíria, hipocalcemia; trombose vascular retiniana; aumento da pressão arterial.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto específico e se houver necessidade de tratamento adicional, este deve ser sintomático. Conduta em caso de superdose: não foram relatados eventos adversos graves após a ingestão por crianças de altas doses de contraceptivos orais contendo estrogênios. A superdose pode causar náuseas e pode ocorrer sangramento por supressão em mulheres. Em casos de superdose, procure orientação médica.

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

III - DIZERES LEGAIS

Reg. M.S.:1.1560.0218

Farm. Resp.: Dra. Michele Caldeira Landim

CRF/GO: 5122

CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.

Rod. BR 153, Km 5,5 – Jardim Guanabara

CEP: 74675-090 – Goiânia / GO

CNPJ: 17.562.075/0001-69 – Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CAC: 0800-7071212

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/06/2020.

Histórico da Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/04/2013	0248536/13-2	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Submissão eletrônica da bula (já adequada a RDC 47/09).	VPS	Comprimido revestido
26/02/2016	1306350/16-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Adequação quanto aos seguintes itens: - Apresentação; - Cuidados de Armazenamento do Medicamento; - Dizeres Legais.	VPS	Comprimido revestido
20/04/2016	1589733/16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	- Dizeres Legais	VPS	Comprimido revestido
03/10/2016	2349952/16-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	- Inclusão de bula institucional para a apresentação com 28 drágeas institucional; - Correções textuais e ortográficas; - Composição: adequações conforme DCB.	VPS	Comprimido revestido
15/09/2017	1965203/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	- Adequação do termo “drágea” para “comprimido revestido” conforme vocabulário controlado de medicamentos	VPS	Comprimido revestido
11/01/2019	00257331/98	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/01/2019	0023101/19-1	Alteração de excipientes responsáveis pela cor e sabor	09/01/2019	- No item composição: exclusão dos excipientes: corante vermelho eritrosina, corante vermelho amarantho (Bordeaux) e corante amarelo crepúsculo. - No item 7. Cuidados de armazenamento do	VPS	Comprimido revestido

							medicamento: alteração da cor do comprimido de vinho para branco.		
26/10/2020	3728102/20-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/03/2020	0644930/20-1	Solicitação De Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	29/06/2020	Atualização do Item: “Dizeres Legais” conforme novo detentor de Registro.	VPS	Comprimido revestido
—	—	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	9. Reações Adversas – Adequação à RDC 406/2020	VPS	Comprimido revestido



MENOPRIN[®]

CIFARMA Científica Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

estrogênios conjugados - 0,625 mg

Institucional



MENOPRIN®
estrogênios conjugados – DCB: 09380

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: MENOPRIN®

Nome genérico: estrogênios conjugados (DCB: 09380)

APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido – 0,625 mg – Embalagem contendo 28 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de MENOPRIN® contém:

estrogênios conjugados0,625 mg
Excipientes q.s.p.1 comprimido
(celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, lactose monoidratada, carbonato de cálcio, glicerol, povidona, macrogol, sacarose, talco, cera de carnaúba, álcool isopropílico, dióxido de titânio, copovidona e água purificada).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento dos sintomas vasomotores moderados a intensos associados à menopausa; prevenção e controle da osteoporose, tratamento da atrofia vaginal e vulvar, tratamento do hipoestrogenismo devido a hipogonadismo, remoção cirúrgica dos ovários ou insuficiência ovariana primária e tratamento de mulheres histerectomizadas. O tratamento com a associação de estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona é indicado para reduzir o risco de hiperplasia endometrial e câncer do endométrio associados à TRE. Quando se considera o uso de TRE ou TRH em mulheres sem sintomas de menopausa ou para uso prolongado, tratamentos alternativos devem ser considerados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo Women's Health Initiative (WHI), cujo objetivo foi avaliar os riscos e benefícios da TRH ou TRE prolongada (0,625 mg estrogênios conjugados por dia ou estrogênios conjugados em associação com acetato de medroxiprogesterona a 0,625 mg/2,5 mg por dia), incluiu um total de 27.000 mulheres saudáveis pós-menopausa divididas em dois subgrupos de estudo. Os resultados da prevenção de certas doenças crônicas foram comparados com placebos; o principal objetivo foi a incidência de doença cardíaca coronariana (DCC), sendo o câncer de mama invasivo o efeito adverso primário estudado. Um índice global incluiu a ocorrência de um dos dois eventos primários associados a AVC, embolia pulmonar (EP), câncer endometrial, câncer colorretal, fratura de quadril e óbito por outras causas. Não se avaliou os efeitos da TRH sobre sintomas da menopausa. O aumento do risco de câncer de mama e eventos cardiovasculares excederam os benefícios em longo prazo, sendo assim, o estudo foi descontinuado precocemente no subgrupo de estudo com TRH, no qual incluiu 16.608 mulheres com idade média de 63 anos e com um seguimento médio de 5,2 anos. O aumento do número de eventos por 10.000 mulheres ao ano atribuíveis ao estrogênio combinado ao progestogênio foi de 7 eventos a mais de DCCs, 8 de AVCs, 8 de Eps e 8 casos de câncer de mama invasivo, ao passo que a redução do número de eventos por 10.000 mulheres ao ano foi de menos de 6 casos de câncer colorretal e menos 5 fraturas de quadril. O aumento do número de eventos incluído no índice global foi de 19 por 10.000 mulheres ao ano. Não houve diferença entre os grupos em termos de mortalidade por todas as causas. O subgrupo do estudo com estrogênio isolado em mulheres histerectomizadas ainda encontra-se em andamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MENOPRIN® é uma mistura de estrogênios. Os efeitos farmacológicos dos estrogênios conjugados são similares àqueles dos estrogênios endógenos. 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.

Os estrogênios são importantes no desenvolvimento e manutenção do sistema reprodutor feminino e dos caracteres sexuais secundários. Promovem o crescimento e desenvolvimento da vagina, útero, trompas de falópio e aumento das mamas. Indiretamente, contribuem na conformação da estrutura óssea, manutenção do tônus e elasticidade das estruturas urogenitais, alterações nas epífises dos ossos longos que condicionam o pico de crescimento da puberdade até seu término, crescimento de pêlos axilares e pubianos e a pigmentação dos mamilos e genitais. A diminuição da atividade estrogênica no fim do ciclo menstrual pode ocasionar a menstruação, embora a interrupção da secreção de progesterona seja o fator mais importante no ciclo com ovulação. Entretanto, no ciclo pré-ovulatório ou anovulatório, o estrogênio é o determinante primário no início da menstruação. Os estrogênios também afetam a liberação de gonadotropinas hipofisárias.

Os estrogênios conjugados são hidrossolúveis e bem absorvidos pelo trato gastrointestinal. Nos tecidos-alvo (órgãos genitais femininos, mamas, hipotálamo, hipófise), penetram na célula, são transportados para dentro do núcleo e como resultado da ação estrogênica, ocorre a síntese de RNA e proteínas específicas. São metabolizados e inativados principalmente no fígado; alguns estrogênios são excretados pela bile, entretanto, são reabsorvidos no intestino, retornando ao fígado pelo sistema venoso porta. Os estrogênios conjugados hidrossolúveis encontram-se em sua maioria ionizados nos líquidos corporais, favorecendo a eliminação pelos rins, uma vez que a reabsorção tubular é mínima.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Está contraindicado em: diagnóstico ou suspeita de câncer de mama; neoplasia estrogênio dependente diagnosticada ou suspeita; gravidez confirmada ou suspeita, sangramento genital anormal de causa indeterminada; história ou presença de tromboflebite ou distúrbios tromboembólicos (doença tromboembólica atual ou recente), acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, disfunção ou doença hepática, desde que os resultados dos testes da função hepática não tenham retornado ao normal e história de alergia a qualquer um dos componentes do medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes do início ou da reinicialização da TRE/TRH deve-se avaliar cuidadosamente os antecedentes pessoal e familiar, bem como realizar exames ginecológicos e geral completos. A administração de estrogênios deve ser orientada pela resposta clínica à dose mais baixa e não por monitorização laboratorial. Retenção de líquidos: os estrogênios/progestogênios podem causar certo grau de retenção de líquido, deve-se observar cuidadosamente pacientes com disfunção cardíaca ou renal quando receberem estrogênios.

Hipertrigliceridemia: casos raros de aumentos excessivos de triglicérides plasmáticos evoluindo para pancreatite foram relatados com terapia estrogênica.

Alteração da função hepática: em pacientes com alteração da função hepática pode haver diminuição do metabolismo de estrogênios/progestogênios.

Antecedentes de icterícia colestática: deve-se descontinuar o tratamento no caso de recorrência em pacientes que possuem antecedência de icterícia associada ao uso prévio de estrogênio na gravidez.

Elevação da pressão arterial: aumentos consideráveis da pressão arterial durante a TRE foram atribuídos a reações idiossincráticas aos estrogênios, sendo assim, a pressão arterial deve ser monitorada com frequência nas pacientes.

Exacerbação de outras condições: também pode-se exacerbar casos de asma, epilepsia, enxaqueca, diabetes mellitus, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, hemangiomas hepáticos, devendo ser usado com cautela em mulheres com essas condições e também em indivíduos com hipocalemia grave.

Hipotireoidismo: pacientes em terapia de reposição do hormônio tireoidiano podem necessitar de maiores doses para manter os níveis desses hormônios a um nível aceitável.

Uso pediátrico: embora a TRE esteja sendo usada para induzir a puberdade, não foi estabelecida a segurança e eficácia nesses pacientes. O tratamento com estrogênios em meninas pré-púberes também induz ao desenvolvimento prematuro das mamas e cornificação vaginal, além de poder induzir sangramento vaginal. A terapia não deve ser iniciada antes do fechamento epifísario completo para não haver comprometimento do crescimento global.

As pacientes devem ser monitorizadas periodicamente quanto a indícios de hiperplasia ou câncer endometrial. Têm-se relatado aumento do risco de carcinoma endometrial associados à TRE e TRH, esse risco parece depender da duração do tratamento e da dose empregada. Quando o tratamento prolongado for clinicamente indicado, os riscos e benefícios devem ser ponderados. O uso de estrogênios conjugados em mulheres sem sintomas de menopausa e tratamentos alternativos também deve ser avaliado. Certas pacientes podem desenvolver manifestações indesejáveis pela estimulação estrogênica excessiva, tais como hemorragia uterina anormal ou excessiva, mastodinia, etc. Deve-se adotar medidas diagnósticas apropriadas, incluindo biópsia endometrial, para excluir a possibilidade de doença maligna no caso de hemorragia genital anormal recorrente.

Não há evidências até o momento de que os estrogênios naturais sejam mais ou menos prejudiciais que os estrogênios sintéticos, em doses estrogênicas equivalentes.

Doença coronariana e acidente vascular cerebral: a TRE não deve ser mantida nem iniciada para a prevenção de doença cardíaca coronariana; o estudo WHI indicou um aumento no risco de tais doenças em mulheres tratadas com estrogênio/progestogênio combinados em comparação às que receberam placebo após o primeiro ano e esse aumento se manteve. Nesse mesmo estudo houve aumento do risco de acidente vascular cerebral. Outro estudo clínico (HERS Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), realizado em 2.763 mulheres na pós-menopausa com idade média de 66,7 anos, o tratamento controlado com estrogênios conjugados combinado a acetato de medroxiprogesterona não demonstrou benefícios cardiovasculares durante um seguimento médio de 4,1 anos. Houve um aumento de eventos de doença cardíaca coronariana (DCC) no grupo tratado com hormônio do que no grupo placebo no primeiro ano, mas não nos anos seguintes. 2.321 mulheres concordaram em dar continuidade a esse estudo posteriormente (HERS II) por 2,7 anos; as taxas de DCC foram equivalentes nas mulheres do grupo tratado com hormônio e nas do grupo placebo dos estudos HERS I e II e nos dois combinados. A TRE e TRH vêm sendo associadas a aumento do risco de eventos cardiovasculares (como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa e embolia pulmonar).

Tromboembolismo venoso: as pacientes com fatores de risco para distúrbios tromboembólicos devem ser observadas com cautela, uma vez que foi observado em um subgrupo do estudo clínico WHI uma taxa 2 vezes maior de tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar em mulheres que receberam tratamento com estrogênio/progestogênio combinados em comparação com as que receberam placebo. Tal aumento foi observado no primeiro ano e se manteve, esse aumento também ocorreu em pacientes tratadas com estrogênios em comparação às que receberam placebo. Se possível, os estrogênios devem ser descontinuados no mínimo 4 a 6 semanas antes da cirurgia associada a aumento do risco de tromboembolismo ou durante períodos de imobilização prolongada.

Neoplasia maligna: o uso prolongado de estrogênios conjugados em mulheres não hysterectomizadas vem sendo associado ao risco de câncer endometrial e tal enfermidade depende da dose e do tempo de duração do tratamento. O acréscimo de um progestogênio à TRE diminui o risco de hiperplasia endometrial e pode ser o precursor de câncer endometrial. O uso prolongado também vem sendo associado ao aumento do risco de câncer de mama (26% no subgrupo de TRH do estudo WHI). As mulheres que relataram uso anterior de hormônio na pós-menopausa apresentaram um risco relativo mais alto de câncer de mama associado a TRH do que as que nunca usaram hormônio pós-menopausa. Os cânceres de mama diagnosticados em usuárias concorrentes ou recentes de TRE/TRH são menos prováveis de apresentarem metástases do que em não usuárias. Dois estudos de coorte de grande porte indicaram aumento do risco de câncer de mama de ovário associado à terapia de reposição a longo prazo apenas com estrogênio, particularmente com uso maior ou igual a 10



anos. Mulheres submetidas a este tratamento devem realizar exames de mama regulares e devem ser instruídas para o autoexame das mamas.

Uso durante a gravidez e lactação: os estrogênios não devem ser utilizados durante a gravidez e lactação. Não há indicação de tratamento estrogênico durante a gravidez. Os estrogênios são ineficazes na prevenção ou tratamento de ameaça de abortamento.

Doença da vesícula biliar: foi relatado um aumento de 2 a 4 vezes no risco de doença da vesícula biliar com necessidade de cirurgia em mulheres tratadas com TRE/TRH.

Anormalidades visuais: foi relatada trombose vascular retiniana em pacientes fazendo uso de estrogênios. Se houver perda repentina da visão ou início repentino de proptose, displasia ou enxaqueca deve-se descontinuar o tratamento até a realização de uma avaliação. Se o exame revelar papiledema ou lesões vasculares retinianas, a medicação deve ser descontinuada.

Pacientes idosos: Os estudos com estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona não são conclusivos para determinar se a resposta das pacientes com mais de 65 anos a esses medicamentos é diferente em comparação às pacientes jovens.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona não compromete a disposição farmacocinética dos fármacos. Em contrapartida, indutores do citocromo P450 3A4 (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina e dexametasona) podem diminuir as concentrações plasmáticas do 17 beta-estradiol, um dos componentes equinos e que é metabolizado parcialmente por essa enzima. Já inibidores dessa enzima (cimetidina, eritromicina e cetoconazol) podem aumentar as concentrações plasmáticas do 17 beta-estradiol. Foram relatadas também ondas de calor e sangramento vaginal em pacientes em TRE/TRH tratadas concomitantemente com erva-de-são-jão, uma vez que tal planta pode induzir enzimas microsossomais hepáticas que teoricamente podem diminuir a eficácia de TRE/TRH.

Medicamentos contendo estrogênios podem aumentar a globulina de ligação à tireóide (TBG), níveis de T por coluna ou radioimunoensaio ou níveis de T por radioimunoensaio. Há diminuição da captação de T por resina, refletindo os níveis elevados de TBG. Não há alteração nas concentrações de T e T livres. O nível sérico de outras proteínas de ligação também pode ser aumentado, ou seja, a globulina de ligação a corticosteróides (CBG), globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG), resultando num aumento dos corticosteróides e esteróides sexuais circulantes, respectivamente. As concentrações de hormônios biologicamente ativos ou livres não são alteradas. Pode haver aumento de outras proteínas plasmáticas (substrato angiotensinogênio/renina, alfa-1-antitripsina e ceruloplasmina). Pode ocorrer redução da resposta ao teste da metirapona. Os resultados obtidos nestes testes não devem ser considerados como definitivos até que se tenha suspenso o emprego de estrogênio por um a dois meses. Os testes com resultados anormais devem ser repetidos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

MENOPRIN[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

MENOPRIN[®] possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação.

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.

MENOPRIN[®] é um comprimido revestido oblongo de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A administração pode ser contínua (sem interrupção do tratamento) ou cíclica (três semanas utilizando o medicamento e uma semana sem utilizar). Deve-se utilizar a menor dose que controle os sintomas. 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, para impedir qualquer alteração hiperplásica. Recomenda-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; deve-se ajustar a dose de acordo com a gravidade dos sintomas e a resposta da paciente, sendo que na manutenção, a dose deve ser ajustada para o menor nível que promova o controle efetivo.

- hipogonadismo feminino: 2,5 mg a 7,5 mg por dia, em doses divididas, por 20 dias, seguidos por um período de 10 dias sem utilizar o medicamento; caso não ocorra 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 **MENOPRIN[®]**, em doses divididas por 20 dias. Durante os últimos cinco dias de utilização do medicamento, é necessária a administração de 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 ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): sangramento de escape/spotting, dor mamária, aumento da sensibilidade das mamas, aumento do volume mamário e descarga papilar; artralgias, câibras nas pernas; alopecia; alterações de peso.



Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): alteração do fluxo menstrual e do ectrópio, secreção cervical; náuseas, distensão, dor abdominal; tontura, cefaléia, enxaqueca, nervosismo; alterações da libido, distúrbios de humor, depressão; trombose venosa; edema; cloasma/melasma, hirsutismo, prurido, erupção cutânea; doença da vesícula biliar; vaginite, incluindo candidíase vaginal; intolerância a lentes de contato; aumento dos triglicerídeos.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): dismenorreia, galactorreia, aumento do tamanho do leiomioma uterino; vômitos, pancreatite; AVC, exacerbação da epilepsia; irritabilidade; tromboflebite superficial, embolia pulmonar; câncer de mama, câncer de ovário, alteração fibrocística da mama; urticária, angioedema, reações anafiláticas; intolerância à glicose; infarto do miocárdio; exacerbação da asma.

Reação muito rara (< 1/10.000): hiperplasia endometrial; exacerbação da coreia; eritema multiforme, eritema nodoso; icterícia colestática; câncer endometrial, aumento de hemangiomas hepáticos; exacerbação da porfíria, hipocalcemia; trombose vascular retiniana; aumento da pressão arterial.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto específico e se houver necessidade de tratamento adicional, este deve ser sintomático. Conduta em caso de superdose: não foram relatados eventos adversos graves após a ingestão por crianças de altas doses de contraceptivos orais contendo estrogênios. A superdose pode causar náuseas e pode ocorrer sangramento por supressão em mulheres. Em casos de superdose, procure orientação médica.

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

III - DIZERES LEGAIS

Reg. M.S:1.1560.0218

Farm. Resp.: Dra. Michele Caldeira Landim

CRF/GO: 5122

CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.

Rod. BR 153, Km 5,5 – Jardim Guanabara

CEP: 74675-090 – Goiânia / GO

CNPJ: 17.562.075/0001-69 – Indústria Brasileira



USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

CAC: 0800-7071212

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/06/2020.

Histórico da Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/04/2013	0248536/13-2	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Submissão eletrônica da bula (já adequada a RDC 47/09).	VPS	Comprimido revestido
26/02/2016	1306350/16-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Adequação quanto aos seguintes itens: - Apresentação; - Cuidados de Armazenamento do Medicamento; - Dizeres Legais.	VPS	Comprimido revestido
20/04/2016	1589733/16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	- Dizeres Legais	VPS	Comprimido revestido
03/10/2016	2349952/16-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	- Inclusão de bula institucional para a apresentação com 28 drágeas institucional; - Correções textuais e ortográficas; - Composição: adequações conforme DCB.	VPS	Comprimido revestido
15/09/2017	1965203/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	- Adequação do termo “drágea” para “comprimido revestido” conforme vocabulário controlado de medicamentos	VPS	Comprimido revestido
11/01/2019	00257331/98	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/01/2019	0023101/19-1	Alteração de excipientes responsáveis pela cor e sabor	09/01/2019	- No item composição: exclusão dos excipientes: corante vermelho eritrosina, corante vermelho amarantho (Bordeaux) e corante amarelo crepúsculo. - No item 7. Cuidados de	VPS	Comprimido revestido

							armazenamento do medicamento: alteração da cor do comprimido de vinho para branco.		
26/10/2020	3728102/20-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/03/2020	0644930/20-1	Solicitação De Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	29/06/2020	Atualização do Item: “Dizeres Legais” conforme novo detentor de Registro.	VP	Comprimido revestido
—	—	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	9. Reações Adversas – Adequação à RDC 406/2020	VPS	Comprimido revestido