



Cicloprimogyna®

Bayer S.A.

comprimido revestido

2 mg valerato de estradiol / 2 mg valerato de estradiol + 0,25 mg levonorgestrel



**Cicloprimogyna®
valerato de estradiol
levonorgestrel**

APRESENTAÇÃO:

Cartucho contendo blíster com 21 comprimidos revestidos (11 brancos e 10 pardo-avermelhados).

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido branco de Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel) contém 2 mg de valerato de estradiol.

Excipientes: lactose monoidratada, amido, povidona, talco, estearato de magnésio, sacarose, macrogol, carbonato de cálcio, cera montanglicol.

Cada comprimido revestido pardo-avermelhado de Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel) contém 2 mg de valerato de estradiol e 0,25 mg de levonorgestrel.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel) é indicado para terapia de reposição hormonal (TRH) para o tratamento de sinais e sintomas da deficiência estrogênica, devido à menopausa natural ou hipogonadismo, ooforectomia ou falência ovariana primária em mulheres com útero intacto, controle de irregularidades do ciclo menstrual, tratamento da amenorreia primária e secundária.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Eficácia clínica e segurança

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® (valerato de estradiol + levonorgestrel), 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 colesterol-LDL e pode aumentar as taxas de colesterol-HDL e de triglicérides. Os efeitos metabólicos podem ser parcialmente neutralizados pela adição de um progestógeno, como o encontrado em Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel).

A adição de um progestógeno a um regime de reposição estrogênica por, no mínimo 10 dias por ciclo, como em Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel), 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 randomizado “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 enquanto utilizavam TRH. No estudo randomizado WHI com monoterapia de EEC não foi observada uma redução no risco. A extensão do WHI não demonstrou uma redução persistente na morbidade do câncer de cólon em mulheres originalmente randomizadas para EEC mais AMP. Não se sabe se estes dados também se estendem a outros medicamentos e esquemas terapêuticos para TRH.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: hormônios sexuais e moduladores do sistema genital, progestogênios e estrogênios em combinação, progestogênios e estrogênios, preparações sequenciais.

Código ATC: G03FB

- Mecanismo de ação

Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel) 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® (valerato de estradiol + levonorgestrel), 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® (valerato de estradiol + levonorgestrel) e a produção endógena de hormônios dificilmente é afetada. A preparação pode ser empregada em mulheres mais jovens para desenvolver e regular o ciclo, bem como em mulheres na perimenopausa para tratar sangramento uterino irregular.

- Efeitos farmacodinâmicos

Durante o climatério, a redução e, no final, a perda da secreção de estradiol ovariano pode resultar em instabilidade da termorregulação, ocasionando fogachos associados a distúrbios do sono e sudorese excessiva, atrofia urogenital com sintomas de secura vaginal, dispareunia e incontinência urinária. Menos específicos, mas mencionados frequentemente como parte da síndrome do climatério, são os sintomas como queixas anginosas, palpitações, irritabilidade, nervosismo, falta de energia e capacidade de concentração, esquecimento, perda da libido e dores musculares e nas articulações.

➤ Propriedades farmacocinéticas

valerato de estradiol

- Absorção:

O valerato de estradiol é rapidamente e completamente absorvido. O éster esteroidal é clivado formando 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 do comprimido revestido. Dentro de 24 horas após a ingestão do comprimido revestido, 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 exogenamente, o metabolismo do fármaco segue as vias de biotransformação do estradiol endógeno. O estradiol é metabolizado principalmente pelo fígado, mas também por vias extra-hepáticas como, por exemplo, nos intestinos, rins, músculos esqueléticos e órgãos-alvo. Estes processos envolvem a formação da estrona, estriol, catecolestrogênios e sulfatos e glicuronídeos conjugados destes compostos, os quais são todos claramente menos estrogênicos ou mesmo não-estrogênicos em relação ao estradiol.

- Eliminação:

A 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 êntero-hepática. No final, os metabólitos do estradiol são excretados principalmente com a urina, como sulfatos e glicuronídios.

- Condições no estado de equilíbrio:

Após múltiplas administrações, são observados que 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® (valerato de estradiol + levonorgestrel), 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 a administração oral, o levonorgestrel é rapidamente e completamente absorvido e se torna completamente biodisponível.

- 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® (valerato de estradiol + levonorgestrel). 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 24 horas após a administração.



O levonorgestrel liga-se à albumina e à 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 à SHBG são fortemente dependentes da concentração sérica de SHBG. Após indução das proteínas de ligação, a fração ligada à SHBG aumenta enquanto as frações livre e ligada à albumina diminuem. Ao final da monofase estrogênica do ciclo de tratamento com Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel), a concentração de SHBG alcança seus níveis séricos mais 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 à SHBG são de 70 e 65%, respectivamente.

- Metabolismo:

O levonorgestrel (LNG) é completamente metabolizado. A biotransformação do levonorgestrel segue as vias conhecidas do metabolismo de esteroides. As vias metabólicas mais importantes são a redução do grupo $\Delta 4-3\text{-oxo}$ e as hidroxilações nas posições 2α , 1β e 16β , seguidas de conjugação. O CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo oxidativo do LNG. Os dados in vitro disponíveis sugerem que as reações de biotransformação mediadas por CYP podem ser de menor relevância para o LNG em comparação com a redução e conjugação. Os metabólitos farmacologicamente ativos não são conhecidos.

- Eliminação:

A taxa de depuração total do levonorgestrel do plasma é de 1 ml/min/kg.

Com uma meia-vida de cerca de 1 dia, aproximadamente as mesmas proporções de metabólitos são excretadas na urina e na bile.

- Condições no estado de equilíbrio:

Baseado na meia-vida de eliminação sérica do levonorgestrel, de cerca de 24 horas, um acúmulo do princípio ativo no plasma 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 estrogênio/progestógeno. Assim sendo, nenhum acúmulo sérico de levonorgestrel é observado após administração múltipla de Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel).

➤ **Dados de segurança pré-clínicos**

- Carcinogenicidade



Os resultados dos estudos de toxicidade com administração repetida, incluindo estudos de tumorigenicidade com os dois princípios ativos, não sugeriram risco particular para uso em humanos. Entretanto, é importante ter em mente que os esteroides sexuais podem promover o crescimento de certos tecidos e tumores hormônio-dependentes.

- Embriotoxicidade / Teratogenicidade

Estudos de toxicidade reprodutiva com levonorgestrel não indicaram potencial teratogênico nem risco de virilização dos fetos do sexo feminino relacionado ao efeito androgênico parcial do levonorgestrel em doses terapêuticas. Entretanto, o uso de Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel) é contraindicado 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 (isto é, o enantiômero farmacologicamente ativo de norgestrel) não demonstraram indicações de um potencial mutagênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que apresentem qualquer uma das seguintes 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 esteroides sexuais;
- presença ou histórico 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;
- alto risco de trombose venosa ou arterial;
- hipertrigliceridemia grave;
- hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes de Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel).

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

Categoria X – Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou



anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento inibe a produção de leite humano. Seu médico deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel) 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 item “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 Contraindicações, assim como das seguintes condições:

- Enxaqueca ou cefaleias frequentes com intensidade fora do habitual que ocorram pela primeira vez ou se houver quaisquer outros sintomas que sejam possíveis sinais prodrômicos de oclusão cerebrovascular;
- Recorrência de icterícia colestática ou prurido colestático, os quais tenham surgido inicialmente durante uma gravidez ou durante o uso anterior de esteroides 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.

O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou exibem uma maior gravidade de um fator de risco individual. Este risco aumentado pode ser maior do que um risco cumulativo simples dos fatores. A TRH não deve ser prescrita em caso de avaliação de risco-benefício negativa.



➤ **Tromboembolismo venoso**

Estudos epidemiológicos e estudos controlados randomizados sugerem um aumento do risco relativo de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), ou seja, 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 histórico pessoal ou familiar (a ocorrência de TEV em um familiar em primeiro grau, em idade relativamente precoce, pode indicar predisposição genética) e obesidade grave. O risco de TEV também aumenta com a idade. Não há consenso sobre a possível influência de veias varicosas no desenvolvimento de TEV.

O risco de TEV pode estar temporariamente aumentado em casos de imobilização prolongada, cirurgia eletiva ou pós-traumática de grande porte ou 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 estrogênios equinos conjugados (EEC) combinados com acetato de medroxiprogesterona (AMP), em esquema de administração contínua, indicaram um possível aumento do risco de doença arterial coronariana (DAC) 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 estrogênios. Algumas mulheres são predispostas a desenvolver doenças da vesícula biliar durante a terapia estrogênica.

➤ **Demência**

Existe evidência limitada, observada em estudos clínicos realizados com produtos contendo estrogênios 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 observacionais e estudos clínicos relataram aumento no risco de se ter câncer de mama diagnosticado em mulheres que usaram 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 fornecida 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 estrogênios.

Dois extensos estudos clínicos randomizados, realizados com estrogênios 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 excesso de risco diminui dentro de poucos anos após a descontinuação do uso da TRH.

A maioria dos estudos têm relatado que tumores diagnosticados em usuárias atuais ou recentes de TRH tendem a ser melhor diferenciados do que os verificados em não-usuárias. Dados referentes à 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 de ovário

Câncer de ovário é menos prevalente do que câncer de mama.

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



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

Essas associações não foram demonstradas em todos os estudos, incluindo o estudo randomizado “Women’s Health Initiative” (WHI) com estrogênios equinos conjugados (EEC) associados ao acetato de medroxiprogesterona (AMP). A extensão do WHI mostrou aumento do risco de câncer de ovário em mulheres originalmente randomizadas para EEC apenas, mas não para EEC mais AMP.

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

- Câncer do endométrio

A exposição prolongada a estrogênios administrados isoladamente aumenta o risco de desenvolvimento de hiperplasia ou carcinoma endometrial. Estudos sugerem que a adição apropriada de progestógeno 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, ocasionaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da 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 não graves 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 periférica à insulina 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 frequente 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.

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

Se ocorrer reativação 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. A supervisão médica próxima (incluindo medição periódica dos níveis de prolactina) é necessária se a paciente sofre de prolactinoma.

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 de TRH.

A ocorrência ou agravamento dos quadros abaixo foram relatados com o uso de TRH. Embora não exista evidência conclusiva da associação com a TRH, as mulheres que apresentarem alguma das condições abaixo e que estiverem em terapia de reposição hormonal devem ser cuidadosamente monitoradas:

- epilepsia;
- doença benigna da mama;
- asma;
- enxaqueca;
- porfiria;
- otosclerose;
- lúpus eritematoso sistêmico;
- coreia menor.

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



➤ **Gravidez e lactação**

A TRH é contraindicada durante a gravidez ou lactação.

- Gravidez

Se ocorrer gravidez durante a utilização de Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel), o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

Estudos epidemiológicos abrangentes realizados com hormônios esteroides 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.

- Lactação

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

➤ **Consultas / exames médicos**

Antes de iniciar ou retomar o uso da TRH, é necessário obter o histórico clínico detalhado e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em “Contraindicações” e “Advertências e precauções”; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso da TRH. A frequência 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 de rotina.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho dióxido de titânio e carbonato de cálcio.

Atenção: Contém sacarose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase. Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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



Nota: As informações de prescrição de medicamentos concomitantes devem ser consultadas para identificar potenciais interações.

➤ **Efeitos de outros medicamentos sobre Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel)**

Podem ocorrer interações com medicamentos que induzem enzimas microssomais (como, por exemplo, vários anticonvulsivantes e antimicrobianos), as quais podem resultar no aumento da depuração dos hormônios sexuais e que podem levar a alterações no perfil de sangramento uterino e/ou redução do efeito terapêutico.

Substâncias que aumentam a depuração de hormônios sexuais (eficácia diminuída por indução enzimática), por exemplo: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina e rifampicina, assim como suspeita-se da existência dessas propriedades também para oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo erva de São João.

A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada em poucas semanas, não ocorrendo antes da segunda ou terceira semana, mas pode ser mantida por, no mínimo, 4 semanas após o término da terapia com algum desses fármacos.

- Substâncias com efeitos variáveis na depuração de hormônios sexuais

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

Não há informação específica disponível sobre interações de Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel) 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 diminuem a depuração de hormônios sexuais (inibidores de enzimas)

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



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.

➤ **Alterações em exames laboratoriais**

O uso de esteroides 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 corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado.

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

Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de conduzir e operar máquinas. Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e operar máquinas em utilizadores de Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade de Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel) é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

➤ **Características organolépticas**

Apresenta-se na forma de comprimidos revestidos brancos ou pardo-avermelhados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

➤ **Modo de usar**

Uso oral.



➤ **Como iniciar Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel)**

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 amenorreia ou períodos menstruais muito pouco frequentes, ou que se encontram na pós-menopausa podem iniciar em qualquer dia do mês, desde que a existência de gravidez tenha sido excluída (vide item “Gravidez e lactação”).

➤ **Dosagem**

A cartela de Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel) contém 21 comprimidos revestidos (11 brancos + 10 pardo-avermelhados), dispostos em sequência numérica. Tomar 1 comprimido revestido diariamente por 11 dias, começando pelo comprimido revestido (branco) de número 1 marcado abaixo da palavra "Início" e continuar ingerindo um comprimido revestido diariamente, seguindo a direção das setas até a ingestão dos comprimidos revestidos, pardo-avermelhados, pelos 10 dias seguintes. 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® (valerato de estradiol + levonorgestrel) deve ser iniciada após o intervalo de pausa de 7 dias, no mesmo dia da semana que a cartela anterior. Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos inteiros, com pequena quantidade de líquido, sem mastigar.

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

➤ **Comprimidos revestidos esquecidos**

Se ocorrer o esquecimento de um comprimido revestido, deve-se ingeri-lo o quanto antes. Se o atraso for de mais de 24 horas, nenhum comprimido revestido adicional deve ser ingerido. Pode ocorrer sangramento se houver o esquecimento de vários comprimidos. Normalmente, ocorre sangramento durante o intervalo de pausa de 7 dias, dentro de alguns dias após a ingestão do último comprimido revestido.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

- Pacientes pediátricos

Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel) não é indicado para uso em crianças e adolescentes.



- Pacientes idosas

Não existem dados que sugiram a necessidade de ajuste da dose em pacientes idosos.

- Pacientes com insuficiência hepática

Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel) não foi estudado especificamente em pacientes com insuficiência hepática. Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levonorgestrel) é contraindicado em mulheres com doenças hepáticas graves (vide item “Contraindicações”). Para mulheres com insuficiência hepática, é necessária supervisão cuidadosa e em caso de deterioração dos marcadores da função hepática, o uso de TRH deve ser interrompido (veja item “Advertências e precauções”).

- Pacientes com insuficiência renal

Cicloprimogyna® (valerato de estradiol + levorgestrel) não foi estudado especificamente em pacientes com insuficiência renal. Os dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajuste da dosagem nesta população de pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais graves que estão associadas à utilização da terapia de reposição hormonal estão citadas no item “Advertências e precauções”.

Lista tabulada das reações adversas

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

Classificação por sistema corpóreo MedDRA v. 8.0	Comum (≥1/100, <1/10)	Incomum (≥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	Cefaleia	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			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 sensibilidade nas mamas	Dismenorreia, secreção vaginal, síndrome semelhante a pré-menstrual, aumento das mamas
Distúrbios e condições gerais da via de 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.

- Descrição das reações adversas selecionadas

Em mulheres com angioedema hereditário, o uso de estrogênios exógenos pode induzir ou exacerbar sintomas de angioedema (vide item “Advertências e precauções”).

A TRH com estrogênio e estrogênio com progesterona combinada, foi associada a um risco ligeiramente aumentado de câncer de ovário em estudos epidemiológicos. O risco pode ser mais relevante com o uso de longo prazo (vários anos) (vide item “Advertências e precauções”).

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



10. SUPERDOSE

Estudos de toxicidade aguda não indicaram risco de reações adversas agudas em caso de ingestão acidental de um múltiplo da dose terapêutica diária. A superdose pode causar náuseas e vômitos e pode ocorrer hemorragia de privação em algumas mulheres. Não existe um antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7056.0054

Produzido por:
União Química Internacional Ltda.
São Paulo - SP

Registrado por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100 – Socorro
04779-900 – São Paulo – SP
CNPJ 18.459.628/0001-15

Indústria Brasileira

SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Venda sob prescrição

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/12/2025.

1225-VV-LAB-116067-CCDS03





Histórico de Alteração da Bula

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



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/08/2021	3064616/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2021	3064616/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2021	<p><u>VP:</u> Composição 2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p><u>VPS:</u> Composição 2. Resultados de eficácia. 3. Características farmacológicas. 4. Contraindicações. 5. Advertências e precauções. 6. Interações medicamentosas. 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas.</p>	VP/VPS	2 MG DRG / 2 MG + 0,25 MG DRG
11/11/2021	4479329/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2021	4479329/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2021	<p><u>VP:</u> Apresentação Composição No tetro de bula em geral de “Drágeas para “Comprimido revestido””.</p> <p>Dizeres Legais</p>	VP/VPS	2 MG COM REV / 2 MG + 0,25 MG COM REV



							VPS Apresentação Composição No texto de bula em geral de “Drágeas para “Comprimido revestido”. Dizeres Legais		
20/06/2023	0627648/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2023 28/04/2021	0610468/23-1 1626609/21-9	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento 10993 - RDC 73/2016 - NOVO - Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas	14/06/2023 24/01/2022	VP: <u>Composição</u> <u>Dizeres Legais</u> VPS <u>Composição</u> <u>Dizeres Legais</u>	VP/VPS	2 MG COM REV / 2 MG + 0,25 MG COM REV
21/08/2025	1128127/25-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/2025	1128127/25-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/2025	<u>2. Resultados de eficácia</u> <u>5. Advertências e</u> <u>Precauções</u>	VPS	2 MG COM REV / 2 MG + 0,25 MG COM REV
19/12/2025	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2025	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2025	VP: <u>3. Quando não devo usar este medicamento?</u> <u>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</u> <u>Dizeres Legais</u> VPS	VP/VPS	2 MG COM REV / 2 MG + 0,25 MG COM REV



							<u>4. Contraindicações</u> <u>5. Advertências e Precauções</u> <u>Dizeres Legais</u>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--