

COLPOTROFINE[®]
(promestrieno)

Farma Vision
Imp e Exp. de
Med. LTDA.
Cápsula Vaginal
10 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

COLPOTROFINE®

promestrieno

10 mg

APRESENTAÇÕES

Cápsula vaginal.

COLPOTROFINE® (promestrieno) é apresentado em embalagem contendo 20 cápsulas vaginais.

USO TÓPICO VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula vaginal de COLPOTROFINE® (promestrieno) contém:

promestrieno..... 10 mg

Excipientes: vaselina, metilparabeno, propilparabeno, poliisobuteno peridrogenado, sesquioleato de sorbitol, dióxido de silício, gelatina, glicerol, dimeticona, água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

COLPOTROFINE® (promestrieno) é indicado para o tratamento de atrofia vulvovaginal decorrente de deficiência estrogênica. COLPOTROFINE® também é indicado no caso de retardo da cicatrização cérvico-vaginal pós-parto normal, pós-cirurgia ou após terapias locais com agentes físicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo aberto, vinte pacientes pós-menopausa com idade entre 55 e 66 anos foram tratadas com cápsulas vaginais de promestrieno 10 mg durante 20 dias ao mês, por 4 a 6 meses. O promestrieno demonstrou melhora nos sintomas de queimação vaginal, secura vaginal, prurido e dispareunia em 62%, 91%, 82% e 50% das mulheres, respectivamente. O estudo também confirmou a boa tolerância do promestrieno quando administrado na terapia prolongada e/ou repetida, geralmente necessário em pacientes menopausadas.

Referência: Romanini, C; Vilanni, L; Pasqua, M et al. Traitment prolonge e la vaginite atrophique par promestriene. Gynecologia 1980; 31: 627-631.

Em um estudo para avaliar a eficácia de COLPOTROFINE® (promestrieno) na cicatrização do colo uterino após tratamento com laser, 60 pacientes foram randomizadas em dois grupos: (I) 40 pacientes sob tratamento com promestrieno, e (II) 20 pacientes não tratadas. As pacientes apresentavam idade entre 17 e 51 anos. O tratamento foi realizado durante 18 dias, com administração diária de uma cápsula vaginal de COLPOTROFINE®. Ao final do estudo o exame colposcópico demonstrou impacto favorável do promestrieno na cicatrização dos tecidos. A aplicação local aumentou significativamente a velocidade de cicatrização. As ulcerações desapareceram em 24 pacientes do grupo sob tratamento *versus* 6 casos do grupo sem tratamento. Em 53 casos a regeneração epitelial foi atingida mais rapidamente com promestrieno, porém a diferença não é significativa.

Referência: Sadoul G., Beuret Th., Thomas J.L. Healing of the uterine cervix after laser treatment.

Gynécologie 1986; 37(4): 332- 336.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: Estrógenos.

Código ATC: G03CA09.

Propriedades Farmacodinâmicas e Farmacocinéticas

COLPOTROFINE® (promestrieno) é indicado exclusivamente para uso tópico vaginal. Promestrieno, princípio ativo de COLPOTROFINE®, exerce efeitos estrogênicos locais, restaurando a troficidade das mucosas do trato genital feminino inferior.

O tempo médio estimado para início da ação terapêutica de COLPOTROFINE® é de cerca de 7 dias.

Promestrieno possui meia-vida biológica inferior a 24 horas e seus efeitos não são cumulativos. Após a aplicação tópica vaginal, a absorção sistêmica é limitada e sua biodisponibilidade é menor do que 1%. Portanto, a aplicação tópica vaginal não pode ser relacionada a efeito estrogênico à distância, notadamente no útero, nas mamas e/ou na hipófise.

Administrado por via oral, em animais, o promestrieno sofre rápida metabolização com liberação de dois monoésteres (posição 3 e 17-b), os quais são eliminados na sua forma inalterada ou, em parte, transformados em estradiol.

Dados de Segurança Pré-Clínica

Os estudos de toxicologia animal de promestrieno não demonstraram outros eventos adversos além dos já conhecidos em humanos.

Os estudos de toxicidade de doses múltiplas e de embriotoxicidade / teratogenicidade, com administração de promestrieno por via oral ou subcutânea, não revelaram outros efeitos além dos já conhecidos dos estrogênios. Resultados dos testes de Ames e de micronúcleo demonstraram que o promestrieno não é genotóxico. Promestrieno foi bem tolerado em ratos, macacos e coelhos após administração tópica vaginal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

COLPOTROFINE® (promestrieno) é contraindicado nos seguintes casos:

- ✓ Hipersensibilidade conhecida ao promestrieno ou a qualquer componente da formulação;
- ✓ Durante a lactação;
- ✓ Em associação com espermicidas e preservativos de látex;
- ✓ Histórico ou suspeita de câncer de mama;
- ✓ Histórico ou suspeita de tumor maligno estrogênio-dependente (por ex., câncer endometrial);
- ✓ Hemorragia vaginal de causa desconhecida;
- ✓ Hiperplasia endometrial não tratada;
- ✓ Antecedente ou quadro de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- ✓ Distúrbios trombofílicos diagnosticados (por ex., deficiência de Proteína C, Proteína S, ou antitrombina, vide item “5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”);
- ✓ Doença tromboembólica arterial ativa ou recente (por ex., angina, infarto do miocárdio);
- ✓ Doença hepática aguda ou histórico de doença hepática na qual a função hepática não tenha retornado à normalidade;
- ✓ Porfiria.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

COLPOTROFINE® (promestrieno) é indicado exclusivamente para administração tópica vaginal.

A terapia estrogênica local para tratamento de sintomas da menopausa somente deve ser iniciada para tratamento dos sintomas que afetam a qualidade de vida da paciente. Em todos os casos, avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada ao menos anualmente, e a terapia somente deve ser continuada enquanto os benefícios superarem os riscos do tratamento.

A evidência com relação aos riscos associados com a terapia de reposição hormonal no tratamento de menopausa prematura é limitada. No entanto, devido aos baixos níveis de risco absoluto em mulheres jovens, a relação risco-benefício para essas mulheres pode ser mais favorável do que em mulheres de idade mais avançada.

Avaliação médica e acompanhamento

Antes de iniciar a terapia estrogênica local deve ser realizada avaliação do histórico médico e familiar completo da paciente. Exame físico (incluindo da pélvis e mama) deve ser direcionado de acordo com tais históricos, assim como as contraindicações e advertências de uso. Durante o tratamento é recomendado acompanhamento da paciente, sendo a frequência e natureza do acompanhamento adaptadas individualmente para cada paciente. As pacientes devem ser informadas sobre quais alterações nos exames de mama devem ser informadas ao médico ou enfermeiro (vide subitem “Câncer de Mama” abaixo). Exames investigativos, incluindo exames de imagem apropriados (por ex., mamografia) devem ser realizados de acordo com as práticas clínicas, e modificados de acordo com as necessidades clínicas individuais de cada paciente.

Condições que requerem acompanhamento médico

Caso alguma das seguintes condições esteja presente, tenha ocorrido previamente e/ou tenha sido agravada durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a paciente deve ser rigorosamente acompanhada. Deve-se levar em consideração que estas condições podem ocorrer novamente ou ser agravadas durante o tratamento com promestrieno, em particular:

- Leiomioma (fibroides uterinos) ou endometriose;
- Fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (vide abaixo);
- Fatores de risco para tumores malignos estrógeno-dependentes, tal como hereditariedade de 1º grau para câncer de mama;
- Hipertensão;
- Distúrbios hepáticos, tal como adenoma hepático;
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular;
- Colelitíase;
- Enxaqueca ou cefaleia severa;
- Lúpus eritematoso sistêmico;
- Histórico de hiperplasia endometrial (vide abaixo);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerose.

Condições para descontinuação imediata do tratamento

O tratamento com promestrieno deve ser descontinuado caso seja descoberta alguma contraindicação e nas

seguintes situações:

- Icterícia ou deterioração da função hepática;
- Aumento significativo da pressão sanguínea;
- Novo início de cefaleia do tipo enxaqueca;
- Gravidez.

Hiperplasia endometrial e carcinoma

Em mulheres com o útero intacto, o risco de hiperplasia endometrial e carcinoma aumentam quando estrogênios sistêmicos isolados são administrados por longos períodos.

Para produtos com estrogênio de aplicação vaginal, nos quais a exposição sistêmica ao estrogênio permanece dentro da faixa normal para a pós-menopausa, não é recomendado adicionar progesterona.

A segurança endometrial em longo prazo (mais do que um ano) ou em uso repetido de estrogênio administrado pela via vaginal não está determinada. Portanto, caso repetido, o tratamento deve ser revisado pelo menos anualmente.

Estimulação estrogênica sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna em foco residual de endometriose. Por este motivo recomenda-se o acompanhamento rigoroso de pacientes que sofreram histerectomia devido à endometriose, caso apresentem endometriose residual.

Caso ocorra sangramento intermitente ou sangramento de escape, a qualquer momento do tratamento com COLPOTROFINE[®], a causa deve ser investigada, podendo ser necessária biópsia endometrial para exclusão de malignidade endometrial.

Câncer de mama

A evidência geral sugere um aumento do risco de câncer de mama em mulheres utilizando a combinação estrógeno-progesterona e também uma possibilidade de efeito sistêmico da terapia de reposição hormonal com apenas o estrógeno, que é dependente da duração da terapia.

O risco excessivo se torna aparente com poucos anos de uso, mas retorna a base também em poucos anos (cerca de cinco anos) após o término do tratamento,

Câncer de ovário

O câncer de ovário é mais raro do que o câncer de mama.

Evidência epidemiológica de uma ampla meta-análise sugere um leve aumento no risco em mulheres que utilizam apenas o estrógeno em terapia de reposição hormonal sistêmica, que se torna aparente em 5 anos de uso e diminui ao longo do tempo de descontinuação.

Tromboembolismo venoso, acidente vascular encefálico e doença arterial coronariana

A terapia de reposição hormonal sistêmica é associada com um aumento de 1,3-3 vezes no risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. A ocorrência de tais eventos é mais provável no primeiro ano da terapia de reposição hormonal do que após esse período (veja a sessão “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Pacientes com estado trombofílico conhecido tem um risco aumentado de TEV e a terapia de reposição hormonal pode aumentar esse risco. Portanto, a

terapia de reposição hormonal é contraindicada a esses pacientes (veja sessão “4.CONTRAIINDICAÇÕES”).

Fatores de risco geralmente associados com TEV incluem o uso de estrógenos, idade avançada, cirurgia de grande porte, imobilização prolongada, obesidade (IMC > 30 kg/m²), gravidez / período pós-parto, lúpus eritematoso sistêmico e câncer. Não existe consenso sobre o possível papel de veias varicosas no tromboembolismo venoso.

Assim como em todos os pacientes em período pós-operatório, medidas profiláticas precisam ser consideradas para prevenir a TEV após procedimento cirúrgico. Caso seja necessário repouso prolongado após a cirurgia, recomenda-se pausa de 4-6 semanas na terapia de reposição hormonal. O tratamento só deve ser reiniciado quando o período de repouso terminar.

Em mulheres sem histórico pessoal de TEV, mas que possuam parente de primeiro grau com este histórico em idade precoce, uma triagem pode ser oferecida após cuidadoso conselho com relação a suas limitações (uma vez que apenas uma pequena proporção de defeitos trombofílicos pode ser identificada na triagem).

Se um defeito trombofílico é identificado junto com um histórico familiar ou se o defeito for severo (por exemplo, deficiência na antitrombina, proteína S ou proteína C ou uma combinação de defeitos) a terapia de reposição hormonal é contraindicada.

Mulheres que já estão em tratamento crônico com anticoagulante requerem consideração cuidadosa quanto à relação risco-benefício do uso de terapia de reposição hormonal.

Caso TEV seja desenvolvido após o início da terapia, o medicamento deve ser descontinuado. As pacientes devem ser informadas para contatar o médico imediatamente quando estiverem com algum sintoma tromboembólico em potencial (inchaço doloroso na perna, dor súbita no tórax, dispneia).

Doença arterial coronariana

Apenas estrógeno:

Os dados controlados randomizados não mostraram aumento no risco de doença arterial coronariana em mulheres histerectomizadas utilizando terapia sistêmica com estrógeno.

Derrame isquêmico

A terapia sistêmica com o estrogênio apenas está associada a um aumento de até 1,5 vezes no risco de derrame isquêmico. O risco relativo não muda com a idade ou com o tempo desde a menopausa. No entanto, como o risco basal de derrame isquêmico é fortemente dependente da idade, o risco geral de derrame isquêmico em mulheres em terapia de reposição hormonal aumentará com a idade (ver seção "9. REAÇÕES ADVERSAS").

Outras condições

Estrógenos podem causar retenção de líquidos, e, portanto, paciente com problemas cardíacos e disfunção renal devem ser cuidadosamente observados.

Mulheres com hipertrigliceridemia pré-existente devem ser acompanhadas durante a terapia de reposição com estrógeno ou terapia de reposição hormonal, já que raros casos de aumento plasmático de triglicérides,

levando a pancreatite, tem sido reportados com a terapia de estrógeno nessas condições

Estrógenos aumentam a globulina ligadora de tiroxina (TBG), levando à elevação do hormônio tireoide circulante total, conforme medido por iodo ligado à proteína (PBI), níveis de T4 (por coluna ou radioimunoensaio) ou níveis de T3 (por radioimunoensaio). A recaptura de T3 é diminuída, refletindo o TBG elevado. As concentrações de T4 e T3 permanecem inalteradas. Outras proteínas ligadoras podem estar elevadas no plasma, tais como globulina ligadora de corticoide (CBG), globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG), levando à elevação dos corticosteroides circulantes e esteroides sexuais, respectivamente. As concentrações de hormônios biológicos ou livres permanecem inalteradas. Outras proteínas plasmáticas podem aparecer elevadas (substrato angiotensinogênio/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

A terapia de reposição hormonal não aumenta a função cognitiva. Há alguma evidência de aumento de risco de demência provável em mulheres que começaram a utilizar estrogênio combinado ou isolado na terapia de reposição hormonal após os 65 anos.

COLPOTROFINE® contém os excipientes metilparabeno e propilparabeno que podem causar reações alérgicas, algumas vezes tardias.

Populações Especiais

COLPOTROFINE® é destinado para uso por mulheres adultas.

Não existem restrições ou cuidados específicos para o uso por pacientes idosas.

Gravidez

O uso de COLPOTROFINE® não é indicado durante a gravidez. O tratamento deve ser interrompido imediatamente caso a paciente fique grávida.

Categoria B de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos disponíveis até o momento relacionados à exposição fetal inadvertida a estrógenos não indica efeitos teratogênicos ou fetotóxicos.

Existe risco de ruptura de preservativos de látex durante o uso de substâncias oleosas ou lubrificantes que contenham óleo mineral.

Lactação

COLPOTROFINE® é contraindicado para mulheres que estejam amamentando.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dada a administração intravaginal do promestrieno e sua absorção sistêmica mínima, é improvável que qualquer interação medicamentosa clinicamente significativa ocorra com o promestrieno. No entanto, as interações com outros tratamentos vaginais aplicados localmente devem ser consideradas.

Não é recomendável o uso de COLPOTROFINE® (promestrieno) em associação com espermicidas locais, pois todo tratamento tóxico vaginal apresenta a possibilidade de inativar a ação espermicida.

Existe risco de ruptura de preservativos de látex durante o uso de substâncias oleosas ou lubrificantes que contenham óleo mineral. Desta forma, é contraindicado o uso de preservativos de látex durante o

tratamento com cápsulas vaginais de COLPOTROFINE®.

Este medicamento contém componentes que podem reduzir a eficácia de métodos contraceptivos de barreira à base de látex (por exemplo, preservativos ou camisinhas e diafragmas). Informe ao paciente sobre o risco de infecção por doenças sexualmente transmissíveis e sobre a necessidade de uso de outros métodos contraceptivos durante o tratamento.

Não existem dados adicionais sobre a interação de COLPOTROFINE® com outros medicamentos, plantas medicinais e exames laboratoriais e não laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

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

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

Características físicas e organolépticas: as cápsulas vaginais de COLPOTROFINE® apresentam formato oval, de cor branca a bege e contém gel esbranquiçado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Recomenda-se a aplicação intravaginal de 1 cápsula de COLPOTROFINE® (promestrieno) ao dia, durante ao menos 20 dias consecutivos.

Pode ser necessário tratamento de manutenção no caso de persistência da etiologia dos sintomas (menopausa, ooforectomia bilateral, uso de anticoncepcionais estroprogestativos, radioterapia prolongada).

Modo de Usar

As cápsulas de COLPOTROFINE® devem ser introduzidas profundamente na vagina, preferencialmente à noite, antes de deitar-se. Ainda que raramente necessário, a utilização de absorvente higiênico pode ser aconselhável, sobretudo se existir corrimento associado.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como todos os medicamentos, COLPOTROFINE® (promestrieno) pode causar efeitos indesejáveis, embora nem todos os apresentem.

A ação de COLPOTROFINE® é limitada ao local de aplicação (órgãos genitais primários externos), não exercendo, assim, ação ou efeitos adversos de ordem sistêmica. Apresenta boa tolerabilidade local, registrando-se muito raramente os seguintes eventos transitórios: reações alérgicas, prurido vulvovaginal e irritação vaginal.

As reações adversas listadas abaixo são classificadas de acordo com a Classe de Sistema Orgânico, e estão classificadas pela frequência segundo as seguintes convenções: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, <

1/10); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (frequência não pôde ser estimada com base dos dados disponíveis).

| Classe de Sistema Orgânico | Reação Adversa | Frequência |
|--|-------------------------|-------------------|
| Distúrbios do Sistema Imunológico | Alergia | Muito rara |
| Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo | Prurido Vulvovaginal | Muito rara |
| Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração | Irritação Vaginal | Muito rara |

Reações associados com o uso sistêmico de terapia de reposição hormonal

As seguintes reações foram associadas com o uso sistêmico da terapia de reposição hormonal e se aplicam em menor grau aos produtos estrógenos com aplicação vaginal, para os quais a exposição sistêmica ao estrógeno permanece na faixa normal da pós- menopausa.

Risco de câncer de mama

Foi relatado um risco de diagnóstico de câncer de mama aumentado em até duas vezes em mulheres utilizando a terapia combinada de estrogênio-progestagênio por mais de 5 anos.

O risco na utilização da terapia de estrogênio isolado é substancialmente menor do que o visto na combinação estrogênio- progestagênio.

O nível do risco irá depender da duração da utilização (veja a seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Resultados de amplo estudo randomizado, controlado por placebo (estudo WHI) e amplo estudo epidemiológico (MWS) são apresentados.

Estudo *Million Women* – Risco adicional estimado de câncer de mama em 5 anos de utilização

| Faixa etária (anos) | Casos adicionais a cada 1000 novas usuárias de terapia de reposição hormonal no período de 5 anos* | Faixa de risco e IC 95%# | Casos adicionais a cada 1000 usuárias de terapia de reposição hormonal (IC 95%) |
|---|--|--------------------------|---|
| Estrogênio em terapia de reposição hormonal | | | |
| 50-65 | 9-12 | 1,2 | 1-2 (0-3) |
| # Faixa de risco geral. A faixa de risco não é constante, mas irá aumentar com o aumento da duração do uso. Nota: Uma vez que a incidência geral de câncer de mama é diferente nos países da União Europeia, o número de casos adicionais de câncer de mama irá mudar proporcionalmente. | | | |

* Tomado com base na faixa de incidência em países desenvolvidos, Estudo WHI US – risco adicional de câncer de mama após 5 anos de uso.

* Estudo WHI em mulheres sem útero, o qual não mostrou aumento no risco do câncer de mama.

| Qualquer faixa etária (anos) | Incidência a cada 1000 mulheres no braço placebo por 5 anos | Faixa de risco e IC 95% | Casos adicionais a cada 1000 usuárias de terapia de reposição hormonal nos últimos 5 anos (IC 95%) |
|------------------------------|---|-------------------------|--|
| CEE estrógeno | | | |
| 50-79 | 21 | 0,8 (0,7 – 1,0) | -4 (-6 – 0)* |

Câncer de ovário

O uso de terapia de reposição hormonal sistêmica foi associado com um leve aumento do risco de desenvolver câncer de ovário (veja a seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Uma meta-análise de 52 estudos epidemiológicos reportou um aumento no risco de câncer de ovário em mulheres utilizando terapia de reposição hormonal sistêmica em comparação a mulheres que nunca utilizaram a terapia (RR 1,43, 95% IC 1,31-1,56). Para mulheres com idade entre 50-54 anos, utilizando terapia de reposição hormonal há 5 anos, isso resulta em cerca de 1 caso extra a cada 2000 usuárias. Em mulheres com idade entre 50-54 anos, que não estão utilizando terapia de reposição hormonal, cerca de 2 mulheres em cada 2000 foram diagnosticadas com câncer de ovário em um período de 5 anos.

Risco de tromboembolismo venoso

A terapia de reposição hormonal sistêmica é associada com um aumento de 1,3-3 no risco de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. A ocorrência de tais eventos é mais provável nos primeiros cinco anos da terapia de reposição hormonal do que após esse período (veja a seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Resultados dos estudos WHI são apresentados a seguir:

Estudo WHI – Risco adicional de TEV com 5 anos de uso

| Faixa etária (anos) | Incidência a cada 1000 mulheres no braço placebo por 5 anos | Faixa de risco e IC 95% | Casos adicionais a cada 1000 usuárias de terapia de reposição hormonal |
|---------------------|---|-------------------------|--|
| Estrógeno oral* | | | |

| | | | |
|-------|---|-----------------|-------------|
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6 – 2,4) | 1 (-3 – 10) |
|-------|---|-----------------|-------------|

* Estudos em mulheres sem útero

Risco de derrame isquêmico

A terapia de reposição hormonal sistêmica está associada a um aumento de até 1,5 vezes no risco relativo de derrame isquêmico. O risco de derrame hemorrágico não aumenta com a terapia de reposição hormonal.

Esse risco não é dependente da idade ou duração do tratamento, mas como o risco basal de derrame isquêmico é fortemente dependente da idade, o risco geral de derrame isquêmico em mulheres em terapia de reposição hormonal aumentará com a idade (ver seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Estudo WHI – Risco adicional de derrame isquêmico* em 5 anos de uso

| Faixa etária (anos) | Incidência a cada 1000 mulheres no braço placebo por 5 anos | Faixa de risco e IC 95% | Casos adicionais a cada 1000 usuárias de terapia de reposição hormonal |
|---------------------|---|-------------------------|--|
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1-1,6) | 3 (1 – 5) |

* Nenhuma diferenciação foi realizada entre derrame isquêmico e derrame hemorrágico

Outras reações adversas foram relatadas durante tratamento sistêmico com estrógeno/progestágeno:

- Doença da vesícula biliar.
- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Demência provável em pacientes com idade superior a 65 anos (ver seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

10. SUPERDOSE

Considerando a via de administração e a baixa passagem sistêmica de promestrieno, a superdosagem sistêmica é improvável.

No entanto, a superdose pode agravar eventos adversos locais, tais como irritação vaginal, prurido vulvovaginal e sensação de ardor vaginal.

No caso de superdose o paciente deve ser monitorado e terapia sintomática apropriada deve ser estabelecida.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7465.0007

Produzido por: NextPharma Ploermel- Ploermel, França

Importado e comercializado por: Theramex Farmacêutica Ltda.

Rua Agenor Pereira da Costa, 270

Bairro Jardim Alvorada CEP 06.612-220 Jandira - SP

CNPJ 16.927.572 / 0001-50

Registrado por: Farma Vision Imp. e Exp. de Medicamentos LTDA

CNPJ: 09.058.502 / 0001-48

Atendimento ao Consumidor:



VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Anexo B
Histórico de Alteração para a 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 da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 27/06/2014 | 0510536/14-6 | Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 27/06/2014 | 0510536/14-6 | Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 27/06/2014 | IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO ? O QUE DEVO FAZER | VP - BU_04 VPS - BU_04 | 10 mg x 20 caps |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | <p>QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?</p> <p>INDICAÇÕES</p> <p>RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>CARACTERÍS TICAS FARMACOL ÓGICAS</p> <p>CONTRAINDICAÇÃO S ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| 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 da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| | | | | | | | <p>INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p> <p>POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>SUPERDOSE</p> <p>DIZERES LEGAIS</p> | | |
| 03/06/2015 | 0491182/15-2 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 03/06/2015 | 0491182/15-2 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 03/06/2015 | | | 10 mg x 20 caps |
| 22/07/2015 | 06447104/15-8 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 22/07/2015 | 06447104/15-8 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 22/07/2015 | <p>DIZERES LEGAIS (ALTERAÇÃO DO ENDEREÇO DA IMPORTADORA NO BRASIL)</p> | <p>VP - BU_05 VPS - BU_05</p> | 10 mg x 20 caps |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|---|------------|--|---------------------------------|-----------------|
| 28/08/2015 | 0769691/15-4 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 28/08/2015 | 0769691/15-4 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 28/08/2015 | RETIFICAÇÃO DA MARCA DO PRODUTO | VP - BU_06 VPS - BU_06 | 10 mg x 20 caps |
| 29/09/2016 | 2339007/16-7 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 29/09/2016 | 2339007/16-7 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 29/09/2016 | QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? CONTRAINDICAÇÃO S ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS (ALTERAÇÃO DA FARMACÉUTICA RESPONSÁVEL) | VP - BU_07 VPS - BU_07 | 10 mg x 20 caps |

| 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 da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|---|------------|---|---------------------------------|-----------------|
| 27/10/2017 | 2152550/17-1 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 27/10/2017 | 2152550/17-1 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 27/10/2017 | ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS | VP - BU_07 VPS - BU_07 | 10 mg x 20 caps |
| 27/05/2021 | 2052832/21-9 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 27/05/2021 | 2052832/21-9 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 27/05/2021 | | VP - BU_08 VPS - BU_08 | 10 mg x 20 caps |
| 31/03/2023 | 0325458/23-5 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 31/03/2023 | 0325458/23-5 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 31/03/2023 | IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS | VP - BU_09 VPS - BU_09 | 10 mg x 20 caps |

| | | | | | | | | | |
|------------|-----|--|-----|-----|-----|-----|---|---------------------------------|----------------|
| | | | | | | | 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS | | |
| 04/03/2024 | N/A | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS | VP - BU_10 VPS - BU_10 | 10mg x 20 caps |

COLPOTROFINE[®]
(promestrieno)

Farma Vision Imp. e Exp. de Medicamentos
LTDA.

Creme vaginal

Promestrieno
10 mg/g

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

COLPOTROFINE® promestrieno 10 mg/g

APRESENTAÇÕES

Creme vaginal.

COLPOTROFINE® (promestrieno) é apresentado em bisnaga contendo 30 g de creme vaginal, acompanhada de 20 aplicadores.

USO TÓPICO VAGINAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 grama de creme vaginal de COLPOTROFINE® (promestrieno) contém:

promestrieno..... 10 mg

Excipientes: metilparabeno, propilparabeno, glicerol, mono e diglicérides de ácidos graxos saturados, poliglicoléter de álcoois graxos saturados, deciléster do ácido oleico, triglicérides dos ácidos cáprico e caprílico, água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

COLPOTROFINE® (promestrieno) é indicado para o tratamento de atrofia vulvovaginal decorrente de deficiência estrogênica. COLPOTROFINE® também é indicado no caso de retardo da cicatrização cérvico-vaginal pós-parto normal, pós-cirurgia ou após terapias locais com agentes físicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma avaliação comparativa de promestrieno com estrógenos conjugados em mulheres pós-menopausa com distúrbios distróficos decorrentes da deficiência de estrogênio incluiu 80 mulheres em dois grupos: (I) 60 pacientes, com idade entre 48 e 76 anos, foram tratadas com creme vaginal contendo 10 mg de promestrieno por aplicação; (II) 20 pacientes, com idade entre 47 e 79 anos, foram tratadas com creme vaginal contendo 0,625 mg de estrógenos conjugados por aplicação. Os cremes foram aplicados duas vezes ao dia durante 14 dias. Os índices de eficácia do creme vaginal contendo promestrieno foram:

- Percentual de redução de prurido e troficidade vulvar após 14 dias de uso = 79,5%
- Percentual de redução de secura, prurido e troficidade após 14 dias de uso = 80,9%
- Percentual de melhora aparência do cérvix após 14 dias de uso = 74,6%

Referência: Romanini, C; Paparatti, L; Finelli, F.G. Atividades estrogênicas de dois agentes tópicos vaginais utilizados no tratamento da atrofia monopáusica. J. bras. Ginecol; 103(4): 133-7, abr. 1993.

Cinquenta mulheres, com idade entre 15 e 35 anos, submetidas à episiotomia receberam tratamento com promestrieno após o parto. A posologia prescrita foi de aplicação duas vezes ao dia durante 10 dias. Foram avaliados os seguintes parâmetros: qualidade da cicatriz da episiotomia, e os sinais funcionais mencionados pelas pacientes. Os autores concluíram que COLPOTROFINE® (promestrieno) creme vaginal aplicado na episiotomia é útil como adjuvante terapêutico. A cicatrização não foi dolorosa e levou cerca de 10 dias em 72% dos casos. A tolerância foi satisfatória em 96% dos casos. A intolerância local ao produto foi observada em 4% dos casos.

Referência: Baudet, JH et al., "Essai thérapeutique de la Colpotrophine crème appliquée sur les plaies d'épisiotomie dans le post- partum immédiat". Gaz Med Fr 1978, 85, 40: 4941-4942.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: Estrógenos.

Código ATC: G03CA09.

Propriedades Farmacodinâmicas e Farmacocinéticas

COLPOTROFINE® (promestrieno) é indicado exclusivamente para uso tópico vaginal. Promestrieno, princípio ativo de COLPOTROFINE®, exerce efeitos estrogênicos locais, restaurando a troficidade das mucosas do trato genital feminino inferior.

O tempo médio estimado para início da ação terapêutica de COLPOTROFINE® é de cerca de 7 dias.

Promestrieno possui meia-vida biológica inferior a 24 horas e seus efeitos não são cumulativos. Após a aplicação tópica vaginal, a absorção sistêmica é limitada e sua biodisponibilidade é menor do que 1%. Portanto, a aplicação tópica vaginal não pode ser relacionada a efeito estrogênico à distância, notadamente no útero, nas mamas e/ou na hipófise.

Administrado por via oral, em animais, o promestrieno sofre rápida metabolização com liberação de dois monoésteres (posição 3 e 17-b), os quais são eliminados na sua forma inalterada ou, em parte, transformados em estradiol.

Dados de Segurança Pré-Clínica

Os estudos de toxicologia animal de promestrieno não demonstraram outros eventos adversos além dos já conhecidos em humanos.

Os estudos de toxicidade de doses múltiplas e de embriotoxicidade / teratogenicidade, com administração de promestrieno por via oral ou subcutânea, não revelaram outros efeitos além dos já conhecidos dos estrogênios. Resultados dos testes de Ames e de micronúcleo demonstraram que o promestrieno não é genotóxico. Promestrieno foi bem tolerado em ratos, macacos e coelhos após administração tópica vaginal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

COLPOTROFINE® (promestrieno) é contraindicado:

- ✓ Hipersensibilidade conhecida ao promestrieno ou a qualquer componente da formulação;
- ✓ Durante a lactação;
- ✓ Histórico ou suspeita de câncer de mama;
- ✓ Histórico ou suspeita de tumor maligno estrógeno-dependente (por ex., câncer endometrial);
- ✓ Hemorragia vaginal de causa desconhecida;
- ✓ Hiperplasia endometrial não tratada;
- ✓ Antecedente ou quadro de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar);
- ✓ Distúrbios trombofílicos diagnosticados (por ex., deficiência de Proteína C, Proteína S, ou antitrombina, vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”);
- ✓ Doença tromboembólica arterial ativa ou recente (por ex. angina, infarto do miocárdio);
- ✓ Doença hepática aguda ou histórico de doença hepática na qual a função hepática não tenha retornado à normalidade;
- ✓ Porfiria.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

COLPOTROFINE® (promestrieno) é indicado exclusivamente para administração tópica vaginal.

A terapia estrogênica local para tratamento de sintomas da menopausa somente deve ser iniciada para tratamento dos sintomas que afetam a qualidade de vida da paciente. Em todos os casos, avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada ao menos anualmente, e a terapia somente deve ser continuada enquanto os benefícios superarem os riscos do tratamento.

Avaliação médica e acompanhamento

BU_10

Antes de iniciar a terapia estrogênica local deve ser realizada avaliação do histórico médico e familiar completo da paciente. Exame físico (incluindo da pélvis e mama) deve ser direcionado de acordo com tais históricos, assim como as contraindicações e advertências de uso. Durante o tratamento é recomendado acompanhamento da paciente, sendo a frequência e natureza do acompanhamento adaptadas individualmente para cada paciente. As pacientes devem ser informadas sobre quais alterações nos exames de mama devem ser informadas ao médico ou enfermeiro (vide subitem “Câncer de Mama” abaixo). Exames investigativos, incluindo exames de imagem apropriados (por ex., mamografia) devem ser realizados de acordo com as práticas clínicas, e modificados de acordo com as necessidades clínicas individuais de cada paciente.

Condições que requerem acompanhamento médico

Caso alguma das seguintes condições esteja presente, tenha ocorrido previamente e/ou tenha sido agravada durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a paciente deve ser rigorosamente acompanhada. Deve-se levar em consideração que estas condições podem ocorrer novamente ou ser agravadas durante o tratamento com promestrieno, em particular:

- Leiomioma (fibroides uterinos) ou endometriose;
- Fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (vide abaixo);
- Fatores de risco para tumores malignos estrógeno-dependentes, tal como hereditariedade de 1º grau para câncer de mama;
- Hipertensão;
- Distúrbios hepáticos, tal como adenoma hepático;
- Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular;
- Colelitíase;
- Enxaqueca ou cefaleia severa;
- Lúpus eritematoso sistêmico;
- Histórico de hiperplasia endometrial (vide abaixo);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerose.

A absorção sistêmica do promestrieno após aplicação tópica vaginal é mínima (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”). Portanto, o ressurgimento ou agravamento das condições acima listadas durante o tratamento com COLPOTROFINE® é menos provável do que durante o tratamento com estrógenos sistêmicos.

Condições para descontinuação imediata do tratamento

O tratamento com promestrieno deve ser descontinuado caso seja descoberta alguma contraindicação e nas seguintes situações:

- Icterícia ou deterioração da função hepática;
- Aumento significativo da pressão sanguínea;
- Novo início de cefaleia do tipo enxaqueca;
- Gravidez.

Promestrieno é indicado exclusivamente para administração tópica vaginal, sendo a absorção sistêmica mínima neste caso (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”). Portanto, a ocorrência das condições listadas abaixo é menos provável durante o tratamento com COLPOTROFINE® do que durante o tratamento com estrógenos sistêmicos.

Hiperplasia endometrial e carcinoma

O risco de hiperplasia endometrial e carcinoma no tratamento oral com estrógeno é dependente da duração do tratamento e da dose do estrógeno. Não foi associado risco aumentado de hiperplasia endometrial e câncer uterino no tratamento com promestrieno tópico vaginal. No entanto, caso tratamento contínuo seja necessário, são recomendadas avaliações periódicas, em especial no caso de quaisquer sintomas indicativos de hiperplasia ou malignidade endometrial.

Caso ocorra sangramento intermitente ou sangramento de escape, a qualquer momento do tratamento com COLPOTROFINE[®], a causa deve ser investigada, podendo ser necessária biópsia endometrial para exclusão de malignidade endometrial. Recomenda-se que o paciente consulte o seu médico caso apresente sangramento intermitente ou sangramento de escape durante o tratamento com promestrieno.

Estimulação estrogênica sem oposição pode levar à transformação pré-maligna ou maligna em foco residual de endometriose. Por este motivo recomenda-se o acompanhamento rigoroso de pacientes que sofreram histerectomia devido à endometriose, caso apresentem endometriose residual.

Câncer de mama, de ovário e de útero

O tratamento com estrógeno sistêmico pode aumentar o risco de certos tipos de câncer, em particular de mama, de ovário e de útero. Não se espera que o promestrieno aumente o risco de câncer, considerando a mínima absorção sistêmica após administração tópica vaginal.

Tromboembolismo venoso, acidente vascular encefálico e doença arterial coronariana

A terapia de reposição hormonal com efeito sistêmico está associada a risco aumentado de tromboembolismo venoso, acidente vascular encefálico e doença arterial coronariana. Não se espera que o promestrieno aumente o risco de tais eventos, considerando a mínima absorção sistêmica após administração tópica vaginal.

Fatores de risco geralmente associados com tromboembolismo venoso incluem o uso de estrógenos, idade avançada, cirurgia de grande porte, imobilização prolongada, obesidade (IMC > 30 kg/m²), gravidez / período pós-parto, lúpus eritematoso sistêmico e câncer. Não existe consenso sobre o possível papel de veias varicosas no tromboembolismo venoso.

Outras condições

Estrógenos de ação sistêmica podem causar retenção de líquidos ou grande elevação de triglicérides plasmáticos, que podem levar à pancreatite. Por este motivo, pacientes com disfunção cardíaca, renal ou hipertrigliceridemia devem ser cuidadosamente observadas durante as primeiras semanas de tratamento. Não se espera que o promestrieno cause efeitos sistêmicos, considerando a mínima absorção sistêmica após administração tópica vaginal.

Estrógenos de ação sistêmica aumentam a globulina ligadora de tiroxina (TBG), levando à elevação do hormônio tireoide circulante total, conforme medido por iodo ligado à proteína (PBI), níveis de T4 (por coluna ou radioimunoensaio) ou níveis de T3 (por radioimunoensaio). A recaptura de T3 é diminuída, refletindo o TBG elevado. As concentrações de T4 e T3 permanecem inalteradas. Outras proteínas ligadoras podem estar elevadas no plasma, tais como globulina ligadora de corticoide (CBG), globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG), levando à elevação dos corticosteroides circulantes e esteroides sexuais, respectivamente. As concentrações de hormônios biológicos ou livres permanecem inalteradas. Outras proteínas plasmáticas podem aparecer elevadas (substrato angiotensinogênio/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina). Não se espera que o promestrieno afete os níveis de proteínas plasmáticas, considerando a mínima absorção sistêmica após administração tópica vaginal.

COLPOTROFINE® contém os excipientes metilparabeno e propilparabeno que podem causar reações alérgicas, algumas vezes tardias.

Populações Especiais

COLPOTROFINE® é destinado para uso por mulheres adultas.

Não existem restrições ou cuidados específicos para o uso por pacientes idosas.

Gravidez

O uso de COLPOTROFINE® não é indicado durante a gravidez. O tratamento deve ser interrompido imediatamente caso a paciente fique grávida.

Categoria B de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Os resultados da maioria dos estudos epidemiológicos disponíveis até o momento, relacionados à exposição fetal inadvertida a estrógenos, não indicam efeitos teratogênicos ou fetotóxicos.

Lactação

COLPOTROFINE® é contraindicado para mulheres que estejam amamentando.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não é aconselhável o uso de COLPOTROFINE® (promestrieno) em associação com espermicidas locais, pois todo tratamento tópico vaginal apresenta a possibilidade de inativar a ação espermicida.

Não existem dados adicionais sobre a interação de COLPOTROFINE® com outros medicamentos, plantas medicinais e exames laboratoriais e não laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

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

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

Características físicas e organolépticas: COLPOTROFINE® é um creme branco, untuoso, de odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Aplicação Intravaginal: Aplicar o conteúdo de 1 (um) aplicador vaginal preenchido até a trava, o que equivale a 1 g de creme, uma vez ao dia durante ao menos 20 (vinte) dias consecutivos.

Aplicação Externa: Aplicar quantidade suficiente do creme para cobrir a área afetada, uma a duas vezes ao dia, durante ao menos 20 (vinte) dias consecutivos. A aplicação deve ser seguida de ligeira massagem, a fim de garantir melhor absorção local do creme.

Pode ser necessário tratamento de manutenção.

Modo de Usar

Aplicação Intravaginal: A aplicação intravaginal do creme deve ser realizada na posição deitada, introduzindo-se profundamente o aplicador no canal vaginal de forma delicada e, em seguida, empurrando suavemente o êmbolo, até esvaziar completamente o aplicador. Após o uso, descartar o aplicador.

Aplicação Externa: Cobrir a área afetada com o creme e, em seguida, realizar ligeira massagem local.

Ainda que raramente necessário, a utilização de absorvente higiênico pode ser aconselhável, sobretudo se existir corrimento associado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como todos os medicamentos, COLPOTROFINE® (promestrieno) pode causar efeitos indesejáveis, embora nem todas as pacientes os apresentem.

A ação de COLPOTROFINE® é limitada ao local de aplicação (órgãos genitais primários externos), não exercendo, assim, ação ou efeitos adversos de ordem sistêmica. Apresenta boa tolerabilidade local, registrando-se muito raramente os seguintes eventos transitórios: reações alérgicas, prurido vulvovaginal e irritação vaginal.

As reações adversas listadas abaixo são classificadas de acordo com a Classe de Sistema Orgânico, e estão classificadas pela frequência segundo as seguintes convenções: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (frequência não pode ser estimada com base dos dados disponíveis).

| Classe de Sistema Orgânico | Reação Adversa | Frequência |
|--|-------------------------|------------|
| Distúrbios do Sistema Imunológico | Alergia | Muito rara |
| Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo | Prurido Vulvovaginal | Muito rara |
| Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração | Irritação Vaginal | Muito rara |

Outras reações adversas foram relatadas durante tratamento com estrógeno. A estimativa de risco foi realizada com base na exposição sistêmica, e é desconhecido como esta pode ser extrapolada para o tratamento tópico:

- Neoplasmas estrógeno-dependentes benignos e malignos, tal como câncer endometrial e câncer de mama (vide itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- Tromboembolismo venoso, tal como trombose venosa profunda e embolia pulmonar, é mais frequente em indivíduos em terapia de reposição hormonal. Para informações adicionais vide itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.
- Infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico.
- Doença da vesícula biliar.
- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Demência provável em pacientes com idade superior a 65 anos.

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

10. SUPERDOSE

Considerando a via de administração e a baixa passagem sistêmica de promestrieno, a superdose sistêmica é improvável.

No entanto, a superdose pode agravar eventos adversos locais, tais como irritação vaginal, prurido vulvovaginal e sensação de ardor vaginal. No caso de superdose o paciente deve ser monitorado e terapia sintomática apropriada deve ser estabelecida.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7465.0007

Produzido por: Laboratories Chemineau, Vouvray, França.

Importado e comercializado por: Theramex Farmacêutica Ltda.

Rua Agenor Pereira da Costa, 270

Bairro Jardim Alvorada CEP 06.612-220 Jandira - SP

CNPJ 16.927.572 / 0001-50

Registrado por: Farma Vision Imp. e Exp. de Medicamentos LTDA

CNPJ: 09.058.502 / 0001-48



VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Anexo B

Histórico de Alteração para a 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 da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 27/06/2014 | 0510536/14-6 | Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 27/06/2014 | 0510536/14-6 | Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 27/06/2014 | IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO ? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ONDE, COMO E POR QUANTO | VP/VPS | Creme vaginal 10 mg/g x 15g + 10 aplic 10 mg/g x 30g + 20 aplic |

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|
| | | | | | | | <p>TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO ?</p> <p>COMO DEVO USAR ESTE MEDICAME NTO?</p> <p>O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?</p> <p>INDICAÇÕES</p> <p>RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> | | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | CARAC TERÍSTI CAS FARMA COLÓGI CAS CONTRAINICA ÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| 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 da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| | | | | | | | INTERAÇÕES MEDICAMENTOSA S CUIDADOS DE ARMAZENAMEN TODO MEDICAMENTO POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS SUPERDOSE DIZERES LEGAIS | | |

| | | | | | | | | | |
|------------|---------------|---|------------|---------------|---|------------|--|--------|--|
| 03/06/2015 | 0491182/15-2 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 03/06/2015 | 0491182/15-2 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 03/06/2015 | | | <p>Creme vaginal</p> <p>10 mg/g x 15g + 10 aplic</p> <p>10 mg/g x 30g + 20 aplic</p> |
| 22/07/2015 | 06447104/15-8 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 22/07/2015 | 06447104/15-8 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 22/07/2015 | DIZERES LEGAIS (ALTERAÇÃO DO ENDEREÇO DA IMPORTADORA NOBRASIL) | VP/VPS | <p>Creme vaginal</p> <p>10 mg/g x 15g + 10 aplic</p> <p>10 mg/g x 30g + 20 aplic</p> |
| 28/08/2015 | 0769691/15-4 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 28/08/2015 | 0769691/15-4 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 28/08/2015 | RETIFICAÇÃO DA MARCA DO PRODUTO | VP/VPS | <p>Creme vaginal</p> <p>10 mg/g x 15g + 10 aplic</p> <p>10 mg/g x 30g + 20 aplic</p> |
| 29/09/2016 | 2339007/16-7 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 29/09/2016 | 2339007/16-7 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 29/09/2016 | <p>QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO ?</p> <p>O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> | VP/VPS | <p>Creme vaginal</p> <p>10 mg/g x 15g + 10 aplic</p> <p>10 mg/g x 30g + 20 aplic</p> |

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | CONTRAINDICA ÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS (ALTERAÇÃO DA FARMACÊUTICA RESPONSÁVEL) | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| 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 da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 27/10/2017 | 2152550/17-1 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 27/10/2017 | 2152550/17-1 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 27/10/2017 | <p>ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>INTERAÇÕES</p> <p>MEDICAMENTOS</p> <p>AS</p> <p>REAÇÕES</p> <p>ADVERSAS</p> <p>DIZERES LEGAIS</p> | VP/VPS | <p>Creme vaginal 10 mg/g x 15g + 10 aplic 10 mg/g x 30g + 20 aplic</p> |
| 27/05/2021 | 2052832/21-9 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 27/05/2021 | 2052832/21-9 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 27/05/2021 | | VP/VPS | <p>Creme vaginal 10 mg/g x 15g + 10 aplic 10 mg/g x 30g + 20 aplic</p> |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|------------|--------------|--|------------------------|--|--------|---|
| 31/03/2023 | 0325458/23-5 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 22/03/2023 | 0286978/23-1 | 11104 - RDC 73/2016 - NOVO - Redução do prazo de validade do medicamento | Implementação imediata | 5.ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS | VP/VPS | Creme vaginal 10 mg/g x 15g + 10 aplic 10 mg/g x 30g + 20 aplic |
| 04/03/2024 | N/A | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS | VP/VPS | Creme vaginal 10 mg/g x 15g + 10 aplic 10 mg/g x 30g + 20 aplic |