

MERICOMB[®]

valerato de estradiol / noretisterona

Forma farmacêutica e apresentação

Comprimidos revestidos. Embalagem com 28 comprimidos de 1 mg.

USO ADULTO**Composição**MERICOMB 1 MG:

Os 16 comprimidos de cor azul acinzentada contêm 1,0 mg de valerato de estradiol e os 12 comprimidos de cor branca contêm 1,0 mg de valerato de estradiol e 1,0 mg de noretisterona.

Excipientes: lactose, amido, povidona 30, talco, estearato de magnésio, hipromelose, propilenoglicol, laca FD & C azul nº 2, opaspray azul M-1-6516, opaspray branco M-1-7-111B, água.

INFORMAÇÕES À PACIENTE

Ação esperada do medicamento: O valerato de estradiol e a noretisterona, substâncias ativas de MERICOMB, são hormônios sexuais femininos utilizados na terapia de reposição hormonal.

Cuidados de armazenamento: MERICOMB deve ser conservado em temperatura abaixo de 25°C, protegido da luz e da umidade.

Prazo de validade: O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

Gravidez e lactação: MERICOMB não deve ser utilizado durante a gravidez e na lactação. Informe ao médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Durante o tratamento com MERICOMB podem ocorrer algumas reações colaterais como dor e maior sensibilidade das mamas à pressão ou ao contato, náuseas, dores de cabeça, tontura, vômitos, cólicas abdominais, ganho de peso, sintomas cardíacos e outros. Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início do tratamento ou durante o mesmo.

Contra-indicações e precauções: MERICOMB é contra-indicado em casos de gravidez suspeita ou confirmada e em lactação, em casos de suspeita ou em câncer de mama conhecido; em suspeita ou neoplasia conhecida dependente de estrógeno; em sangramento vaginal anormal não diagnosticado. É também contra-indicado em distúrbios tromboembólicos ou em tromboflebite ativa, em doenças graves hepáticas, porfiria e conhecida hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

MERICOMB não deve ser usado em crianças e somente deve ser usado em idosas para as indicações descritas no texto (veja “Indicações”).

Recomenda-se a realização de exames clínicos e ginecológicos antes e durante o tratamento com MERICOMB. Avise ao seu médico caso tenha epilepsia, diabetes, pressão alta, enxaqueca ou outras condições de saúde que possam prejudicar a terapia.

Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Classe terapêutica: hormônio para terapia de reposição.

O valerato de estradiol é utilizado em estados de deficiência estrogênica. Tratamento com estrógenos aliviam sintomas vasomotores da menopausa. Os estrógenos atravessam a placenta.

A noretisterona é um progestógeno adicionado para prevenir a hiperplasia endometrial e o aumento do risco de carcinoma endometrial, o qual pode ser induzido pelo uso de estrógenos sem oposição.

Farmacocinética

O valerato de estradiol, da mesma forma que a maioria dos estrógenos naturais, é rápido e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal, 50% ligam-se às proteínas plasmáticas e são rapidamente metabolizados no fígado a estriol e à estrona. Quando administrado via oral com doses de 1-2 mg, os níveis máximos de estradiol são geralmente observados em um período de 3-6 horas após a ingestão, mas em aproximadamente 24 horas (média entre 6 e 48 horas) as concentrações retornam aos níveis basais (por exemplo, concentrações antes do tratamento).

O estradiol sofre o efeito de primeira passagem no fígado e está sujeito ao processo de recirculação êntero-hepática. É excretado através dos rins na urina, sob a forma de ésteres

(sulfato e glicuronídeo) solúveis em água, juntamente com uma pequena porção de estradiol inalterado. Outros metabólitos foram identificados.

A noretisterona é absorvida do trato gastrointestinal e seus efeitos permanecem por pelo menos 24 horas. Quando se administra a dose de 1 mg, há amplas variações nos níveis de concentração sérica de noretisterona em qualquer momento particular após a administração (100-1700 pg/mL). A noretisterona sofre efeito de primeira passagem, resultando na perda de 36% da dose. Quando injetado, é detectável no plasma após 2 dias e não é completamente excretado na urina após 5 dias. Há variações amplas inter-individuais na meia-vida de eliminação e biodisponibilidade. Os metabólitos mais importantes são diversos isômeros de 5 α -diidro-noretisterona e tetraidro-noretisterona, os quais são excretados principalmente como glicuronídeos.

Dados de segurança pré-clínicos

Os perfis de toxicidade de valerato de estradiol e da noretisterona são bem conhecidos e não revelam risco à saúde humana.

Indicações

MERICOMB é indicado para a terapia de reposição hormonal no tratamento de sintomas da menopausa.

Contra-indicações

MERICOMB não deve ser usado por mulheres com as seguintes condições:

- *Suspeita ou câncer de mama conhecido;*
- *Suspeita ou neoplasia dependente de estrógeno conhecida, incluindo câncer de endométrio;*
- *Sangramento vaginal anormal não diagnosticado;*
- *História ou tromboembolismo venoso corrente (TEV) (por exemplo, trombose venosa profunda, embolismo pulmonar);*
- *História ou doença tromboembólica arterial corrente (por exemplo, doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral);*
- *Distúrbios tromboembólicos conhecidos ou tromboflebite;*
- *Doença hepática grave;*
- *Porfíria;*
- *Hipersensibilidade conhecida a estrógenos, progestógenos ou a qualquer outro componente da formulação;*
- *Gravidez suspeita ou confirmada;*
- *Amamentação.*

Advertências

Doença cardiovascular

A terapia de reposição hormonal (TRH) não deve ser usada para prevenir doença cardiovascular.

Grandes estudos clínicos (Estudo da Iniciativa da Saúde da Mulher e Estudo do Coração e Reposição de Estrógeno/Progestina) mostraram um risco aumentado de eventos cardiovasculares com os produtos de TRH combinados utilizados nestes estudos.

O Estudo da Iniciativa da Saúde da Mulher (WHI) é um estudo clínico randomizado conduzido com estrógeno equino conjugado oral contínuo combinado (CEE) e acetato de medroxiprogesterona (MPA) para um acompanhamento médio de 5,2 anos. No estudo WHI, o excesso de risco absoluto de doença coronariana cardíaca foi 7 casos adicionais por 10.000 pessoas/ano (37 versus 30) em mulheres tratadas com TRH e o risco relativo foi 1,29.

Além disso, o estudo WHI mostrou um aumento na incidência de acidente vascular cerebral. O excesso de risco absoluto foi 8 casos adicionais em 10.000 pessoas/ano (29 versus 21) em mulheres tratadas com TRH e o risco relativo foi 1,41.

O Estudo do Coração e da Reposição de Estrógeno/Progestina (HERS), o qual é um estudo clínico controlado de prevenção secundária em mulheres pós-menopausadas com doença cardíaca documentada e conduzido com CEE e MPA, mostrou um risco aumentado de eventos cardiovasculares no primeiro ano de uso e nenhum benefício cardiovascular depois disso.

Para produtos de TRH transdérmicos de estrógeno e progestógeno combinados, e produtos de TRH contínua e sequencial, até agora não há estudos clínicos randomizados controlados avaliando o risco de morbidade ou mortalidade cardiovascular ou acidente vascular cerebral associado à TRH. Portanto, não há dados para suportar a conclusão de que a frequência de eventos cardiovasculares e acidente vascular cerebral é diferente com MERICOMB.

Tromboembolismo venoso

TRH em monoterapia com estrógeno e estrógeno-progestógeno combinados são associados com um risco mais alto de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), por exemplo, trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar.

Em dois estudos clínicos controlados randomizados (WHI e HERS) e estudos epidemiológicos foi observado um risco duas a três vezes mais alto para usuárias comparado com não usuárias.

O estudo WHI (ver “Doença cardiovascular”) mostrou uma incidência aumentada de embolismo pulmonar. O excesso de risco absoluto foi 8 casos adicionais por 10.000 pessoas/ano (15 versus 7) em mulheres tratadas com TRH e o risco relativo foi 2,13.

O aumento de risco foi encontrado somente em usuárias atuais e não persiste após a descontinuação do tratamento. O risco parece ser maior no primeiro ano de uso comparado com os anos posteriores.

Para não usuárias, estima-se que o número de casos de TEV que ocorrerá após um período de 5 anos é aproximadamente 3 por 1000 mulheres com idade entre 50-59 anos e 8 por 1000 mulheres com idade entre 60-69 anos. Estima-se que em mulheres saudáveis que usam TRH por 5 anos, o número de casos adicionais de TEV será entre 2 e 6 por 1000 mulheres com idade entre 50-59 anos e entre 5 e 15 por 1000 mulheres com idade entre 60-69 anos.

A relação risco/benefício deve ser cuidadosamente analisada nas consultas com o indivíduo quando a prescrição da TRH for feita para mulheres que possuem um fator de risco para a ocorrência TEV. No entanto, isto não foi mencionado em “Contra-indicações”.

Geralmente o reconhecimento desses fatores de risco para TEV incluem história pessoal ou história familiar (a ocorrência de TEV em parentes diretos relativamente jovens, pode indicar uma predisposição genética) de doença tromboembólica, obesidade acentuada (massa

corpórea $> 30 \text{ kg/m}^2$) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). O risco de TEV também aumenta de acordo com a idade. Não existe consenso sobre o possível papel de veias varicosas em TEV.

Deve-se investigar história de abortos espontâneos recorrentes a fim de que seja excluída predisposição tromboembólica. Em mulheres cujo diagnóstico está confirmado, o uso da TRH é contra-indicado.

O risco de TEV pode ser temporariamente aumentado com imobilizações por longos períodos, cirurgia pós-traumática ou cirurgia eletiva de grande porte, ou trauma de grande porte. Em mulheres em terapia de reposição hormonal (TRH) deve-se ter cautela com medidas profiláticas para prevenir o tromboembolismo venoso após cirurgia. Dependendo da natureza do evento e da duração da imobilização, deve-se considerar a interrupção temporária da TRH algumas semanas antes, se possível. O tratamento não deve ser reiniciado até a mulher ter completa mobilidade.

As mulheres devem ser alertadas para contatar imediatamente o médico responsável se começarem a notar potenciais sintomas tromboembólicos (por exemplo, inchaço dolorido na perna, dor repentina no peito, dispnéia).

Se ocorrer o desenvolvimento de tromboembolismo venoso após o início da terapia, o medicamento deve ser descontinuado.

Câncer de mama

Em estudos clínicos controlados randomizados e estudos epidemiológicos é relatado um risco aumentado de câncer de mama em mulheres em TRH.

Mulheres usando TRH combinada de estrógeno-progestógeno têm uma possibilidade de risco mais alta comparada com mulheres que usam estrógenos sem oposição. O excesso de risco de câncer de mama aumenta com a duração da exposição à TRH com monoterapia de estrógeno e estrógeno-progestógeno combinados.

Há evidência vinda do estudo WHI (ver “Doença cardiovascular”) a qual mostra um risco absoluto de câncer de mama invasivo de 8 casos adicionais por 10.000 pessoas/ano (38 versus 30) no grupo tratado com TRH e um risco relativo de 1,26.

Uma meta-análise reavaliou 51 estudos epidemiológicos conduzidos entre a década de 1970 e o início da década de 1990. A incidência cumulativa de câncer de mama entre as idades de 50 e 70 anos em não usuárias de TRH é aproximadamente 45 por 1000 mulheres. Os casos a mais que apareceram em mulheres que começaram a usar TRH na idade de 50 a 70 e usaram-na por 5, 10 e 15 anos são estimados em 2, 6 e 12 respectivamente.

O número de casos adicionais de câncer de mama em geral é similar para mulheres que começaram TRH, apesar da idade no início do tratamento (com idade entre 45 e 65 anos).

O excesso de risco parece retornar ao nível basal no decorrer de 5 anos após a interrupção do tratamento.

Para produtos de TRH de estrógeno-progestógenos combinados de uso oral, nenhum estudo clínico randomizado até agora avaliou o risco da TRH associado a câncer de mama. Portanto, não há dados para suportar a conclusão que a frequência de câncer de mama é diferente com MERICOMB.

Câncer endometrial

O risco de câncer endometrial em usuárias de estrógenos sem oposição que têm útero intacto é maior do que em não usuárias e parece depender da duração do tratamento e da dose de estrógeno. O maior risco parece estar associado com o uso prolongado. Isto tem mostrado que terapia adequada concomitante com progestógeno diminui a incidência de hiperplasia endometrial e portanto o risco potencial de carcinoma endometrial associado com o uso prolongado de terapia estrogênica.

Câncer ovariano

Em alguns estudos epidemiológicos, o uso a longo prazo de estrógenos sem oposição em mulheres histerectomizadas tem sido associado com um risco aumentado de câncer ovariano. Não é certo se o uso a longo prazo de TRH combinada (estrógenos-progestógenos) confere um risco diferente do que TRH em monoterapia de estrógenos.

Demência

Em um estudo auxiliar randomizado placebo-controlado da WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study), mulheres de 65 anos ou mais velhas (média de 71 anos de idade) tratadas com combinação oral contínua de estrógenos equinos conjugados (EEC) e acetato de medroxiprogesterona (MPA) com acompanhamento médio de 4 anos, apresentaram um risco 2 vezes aumentado de provável desenvolvimento de demência. O risco absoluto adicional da provável demência foi de 23 casos por 10.000 pessoas (45 versus 22) em mulheres tratadas com EEC/MPA e o risco relativo foi de 2,05.

Uma vez que apenas mulheres acima de 65 anos foram incluídas no estudo, não se sabe se estes achados se aplicam a mulheres mais jovens na pós-menopausa.

Para produtos transdérmicos combinados estrógenos-progestógenos, não há muitos estudos clínicos randomizados que avaliem o risco de demência associado à TRH. Portanto, não há dados que suportem a conclusão de que a frequência de provável demência é diferente com o uso de MERICOMB.

Precauções

Antes do início ou da reintrodução da TRH, um exame físico adequado (incluindo pélvico e de mama) e a história médica pessoal e familiar completa devem ser realizados (ver “Contra-indicações”, “Advertências” e “Precauções”). Durante o tratamento é recomendado realizar avaliações periódicas de natureza e frequência adaptadas para cada mulher. Periodicamente deve-se fazer uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios em mulheres tratadas com TRH, bem como reavaliar a necessidade do uso desta terapia.

As mulheres devem ser aconselhadas a relatar ao seu médico ou enfermeira alterações nas mamas. Investigações, incluindo mamografia, devem ser realizadas de acordo com as práticas de triagem atualmente aceitas e adaptadas às necessidades clínicas de cada mulher.

Deve ser considerada a menor dose e a menor duração de uso.

Em todos os casos de sangramentos vaginais irregulares ou persistentes não diagnosticados, deve-se tomar medidas como verificação do endométrio, para eliminar a anormalidade, e o tratamento deverá ser reavaliado.

Mulheres hysterectomizadas que necessitem terapia hormonal pós-menopausa devem receber monoterapia de reposição de estrógeno a não ser que seja indicada de outra maneira (por exemplo, endometriose).

Se alguma das seguintes condições estão presentes ou ocorreram previamente (incluindo durante a gravidez ou um prévio tratamento hormonal), a mulher deve ser monitorada de perto, em particular nos casos de: leiomiomas (fibroma uterino) ou endometriose, distúrbios tromboembólicos, falência cardíaca, hipertensão, distúrbio hepático (por exemplo, adenoma hepático), distúrbio renal, diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular, colelitíase, enxaqueca ou cefaléia severa, lúpus eritematoso sistêmico, hiperplasia endometrial, epilepsia, asma, otosclerose, doença de vesícula biliar, prurido e icterícia relacionada a estrógeno.

Deve-se levar em conta que essas condições podem recorrer ou ser agravadas durante o tratamento com estrógenos. Recomenda-se cuidado quando os fatores de risco para tumores dependentes de estrógeno estão presentes (por exemplo, parentes de primeiro grau que já tiveram câncer de mama).

Caso seja diagnosticada piora ou suspeita de alguma das condições acima mencionadas durante a TRH, deve-se reavaliar os riscos e benefícios caso a caso.

Nas seguintes situações a terapia deve ser descontinuada: icterícia ou deterioração da função hepática, um aumento significativo na pressão sangüínea, reaparecimento de cefaléia tipo enxaqueca e gravidez, ou se alguma das condições descritas em “Contra-indicações” desenvolver-se.

Estrógenos podem causar retenção de fluidos, portanto, mulheres com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente monitoradas.

Mulheres com hipertrigliceridemia devem ser acompanhadas de perto durante a TRH, pois casos raros de grandes aumentos de triglicérides plasmáticos causando pancreatite têm sido relatados na terapia oral com estrógeno nessas mulheres.

Embora as observações até o presente sugiram que os estrógenos não prejudicam o metabolismo dos carboidratos, as mulheres diabéticas devem ser monitoradas durante o início da terapia, até que se disponha de informações adicionais.

As mulheres devem ser avisadas que MERICOMB não é um contraceptivo, nem restaurará a fertilidade.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Nenhum efeito adverso sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas foi demonstrado.

Gravidez e lactação

MERICOMB não deve ser usado durante a gravidez e a lactação. Ambos, estrógenos e progestógenos podem causar dano ao feto quando administrados em mulheres grávidas

Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Interações medicamentosas

O metabolismo de estrógenos e progestógenos pode ser aumentado pelo uso concomitante com substâncias que induzem enzimas metabolizantes de drogas, especificamente enzimas do

citocromo P450, como os anticonvulsivantes (por exemplo, o fenobarbital, a fenitoína, a carbamazepina), o meprobamato, a fenilbutazona e anti-infecciosos (por exemplo, a rifampicina, a rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Deve-se ter cautela se a paciente estiver recebendo inibidores de protease (por exemplo, ritonavir e nelfinavir), os quais são conhecidos como fortes inibidores das enzimas do citocromo P450, entretanto exibem propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteróides. Preparações herbais contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrógenos e progestógenos.

Clinicamente, aumento do metabolismo de estrógenos e progestógenos pode levar à diminuição do efeito e a alterações no perfil do sangramento uterino.

Reações adversas

- *Distúrbios endócrinos:*
Diminuição da tolerância à glicose.
- *Distúrbios psiquiátricos ou do sistema nervoso:*
Cefaléia, tontura, vertigem, alteração de humor.
- *Distúrbios cardiovasculares:*
Hipertensão, palpitações, tromboflebite, edema, epistaxe.
- *Distúrbios gastrointestinais:*
Dispepsia, flatulência, náusea, vômito, dor abdominal e distensão abdominal, estase biliar.
- *Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:*
Prurido geral, urticária e rash (erupção cutânea), alopecia.
- *Sistema reprodutivo e distúrbios da mama:*
Secreção de muco vaginal.
Dor e tensão nas mamas, câncer de mama.
Durante os primeiros meses de terapia pode ocorrer sangramento irregular ou perda de sangue; estes são usualmente transitórios.
- *Distúrbios gerais:*
Ganho de peso, aumento da libido.

Outras reações adversas têm sido relatadas em associação com alguns tratamentos com estrógenos-progestógenos:

- *Neoplasia dependente de estrógeno, benigna e maligna, por exemplo, câncer endometrial;*
- *Tromboembolismo venoso, por exemplo, trombose venosa profunda de perna ou pélvica e embolismo pulmonar;*
- *Acidente vascular cerebral;*
- *Infarto do miocárdio;*
- *Demência.*

Posologia

Adultos e idosos

Terapia de reposição hormonal (TRH) envolvendo monoterapia com estrógeno ou estrógeno-progestógenos combinados, somente deve ser continuada desde que os benefícios superem os riscos para o indivíduo.

Início da Terapia

Mulheres pós-menopausadas que ainda não estão recebendo terapia com estrógeno-progestógeno podem iniciar usando MERICOMB a qualquer momento conveniente.

Mulheres já recebendo terapia sequencial com estrógeno-progestógeno devem completar o ciclo vigente da terapia antes de iniciar com MERICOMB. Usualmente ocorre sangramento no final de um ciclo e o primeiro dia do sangramento será um momento apropriado para iniciar a terapia com MERICOMB.

MERICOMB 1 MG: O tratamento começa com a administração diária de um comprimido azul acinzentado durante os primeiros 16 dias, seguida pela administração diária de um comprimido branco nos 12 dias seguintes, conforme indicação na embalagem-calendário de 28 dias.

Terapia com MERICOMB

MERICOMB é tomado regularmente (tratamento ininterrupto) por mulheres com útero intacto, pois fornece estrógeno e progestógeno para reduzir a hiperestimulação endometrial.

Se alguma dose é esquecida esta deve ser tomada dentro de 12 horas após o horário usual da tomada; caso contrário, a dose deve ser pulada e a subsequente deve ser tomada no dia seguinte. O esquecimento ou a perda de uma dose pode aumentar a probabilidade de nova ocorrência de sangramento.

Crianças

MERICOMB não deve ser usado em crianças.

Superdose

Não há relatos de efeitos adversos ou doenças relacionados à superdose com MERICOMB. Não há antídotos específicos e, caso haja necessidade de um tratamento adicional, o mesmo deve ser sintomático.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0150

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Fabricado por: Ashton Pharmaceuticals Ltd, Ashton-under-Lyne, Inglaterra

Embalado por: Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Horsham, Inglaterra

Importado e distribuído por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62 - Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

BPI 24.06.03

