

MERIMONO[®]

valerato de estradiol

Forma farmacêutica e apresentação

Comprimidos revestidos. Embalagem com 28 comprimidos de 1 mg.

USO ADULTO**Composição**

Cada comprimido contém 1 mg de valerato de estradiol.

Excipientes: lactose, amido de milho, laca FD & C azul, povidona (grau 30), talco, água, estearato de magnésio, hipromelose, propilenoglicol, opaspray azul M-1-6517.

INFORMAÇÕES À PACIENTE

Ação esperada do medicamento: O valerato de estradiol, substância ativa de MERIMONO, é um hormônio utilizado em casos de deficiência de estrógenos.

Cuidados de armazenamento: MERIMONO 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: MERIMONO é indicado apenas para mulheres histerectomizadas. Não deve ser utilizado durante a gravidez. 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: MERIMONO pode causar indigestão, flatulência, náuseas, vômitos, dores abdominais e outros. Informe ao 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: MERIMONO é contra-indicado em casos de suspeita ou em câncer de mama conhecido; neoplasia dependente de estrógeno suspeita ou conhecida; sangramento vaginal anormal de causa desconhecida e outros. Recomenda-se a realização de

exames clínicos e ginecológicos antes e durante o tratamento com MERIMONO. Avise ao médico caso tenha esclerose múltipla, epilepsia, diabetes, pressão alta ou outras condições que possam prejudicar a terapia.

MERIMONO não deve ser utilizado em crianças e em idosos.

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 casos de deficiência estrogênica.

Farmacocinética

O valerato de estradiol, da mesma forma que a maioria dos estrógenos naturais, é rápido e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal, 50% são ligados a proteínas plasmáticas e rapidamente são metabolizados no fígado a estriol e a estrona. Na administração oral com doses de 1-2 mg, os níveis máximos são geralmente observados em um período de 3-6 horas após a ingestão, mas as concentrações retornam a níveis basais (por exemplo, concentrações pré-tratamento) em aproximadamente 24 horas (entre 6 e 48 horas). A meia vida média de estradiol no plasma é de aproximadamente uma hora.

O estradiol apresenta efeito de primeira passagem no fígado e está sujeito a um processo de circulação êntero-hepática. É excretado via rim na urina como sulfato e ésteres glicuronídeos, juntamente com uma pequena proporção de estradiol inalterado. Outros metabólitos estão sendo identificados.

Dados de segurança pré-clínicos

O valerato de estradiol é uma substância ativa farmacêutica bem estabelecida e é descrita em monografia farmacopéica (USP). Entretanto, nenhum estudo pré-clínico específico foi realizado.

Indicações

Terapia de reposição hormonal para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa em mulheres histerectomizadas.

Contra-indicações

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

- *Suspeita ou câncer de mama conhecido;*

- *Suspeita ou neoplasia dependente de estrogênio conhecida, incluindo câncer de endométrio;*
- *Sangramento vaginal anormal não diagnosticado;*
- *Doença hepática grave;*
- *História ou tromboembolismo venoso corrente (TEV) (por exemplo, trombose venosa profunda, embolismo pulmonar);*
- *História ou doença tromboembólica arterial atual (por exemplo, doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral);*
- *Distúrbios trombofílicos ou tromboflebite conhecidos;*
- *Porfíria;*
- *Hipersensibilidade conhecida a estrogênos ou a qualquer outro componente da fórmula de MERIMONO.*

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 Estrogênio/Progestina) mostraram um risco aumentado de eventos cardiovasculares com os produtos de TRH combinados utilizados nestes estudos. O risco para TRH em monoterapia com estrogênio ainda está sob avaliação.

O Estudo da Iniciativa da Saúde da Mulher (WHI) é um estudo clínico randomizado conduzido com estrogênio 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 Estrogênio/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 outros produtos de TRH oral em monoterapia com estrogênio, 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 MERIMONO.

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 encontrou-se um risco duas a três vezes mais alto para usuários comparado com não usuários.

O estudo WHI (ver Doença cardiovascular) mostrou uma incidência aumentada de embolismo pulmonar. O excesso de risco absoluto foi oito 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 usuários 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 usuários, 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 kg/m²) e lupus 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.

Uma história de abortos espontâneos recorrentes deve ser investigada para excluir predisposição tromboembólica. Em mulheres cujo diagnóstico está confirmado, o uso da TRH é considerado 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 re-iniciado até a mulher ter completa mobilidade.

As mulheres devem ser alertadas para contatar imediatamente o médico responsável se começarem a notar potenciais sintomas tromboembólicos (ex. 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 reportado um risco aumentado de câncer de mama em mulheres que fazem uso de TRH. Mulheres usando TRH combinada de estrógeno-progestógeno tem uma possibilidade de risco mais alto comparado 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 excesso de 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 reanализou 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. O excesso de números acumulados de câncer de mama diagnosticados entre estas décadas por 1000 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 outros produtos de TRH oral em monoterapia com estrógeno, nenhum estudo clínico randomizado até agora avaliou o risco da TRH associada a câncer de mama. Portanto não há dados para suportar a conclusão de que a frequência de câncer de mama é diferente com MERIMONO.

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. Tem sido 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.

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 excesso de risco absoluto da provável demência foi de um adicional 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.

O sub-estudo, de estrógenos apenas, da WHIMS está em andamento e ainda não há dados disponíveis. Portanto não se sabe se esses achados se aplicam para terapia com estrógenos apenas.

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

Precauções

Antes do início ou da reintrodução da TRH, um exame físico adequado (incluindo pélvico e de mama) e da história médica pessoal e familiar completa devem ser realizados (ver “Contraindicações”, “Advertências” e “Precauções”). Durante o tratamento é recomendado realizar avaliações periódicas de natureza e frequência adaptada para a mulher individualmente. 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.

Mulheres histerectomizadas que necessitem terapia hormonal pos-menopausal devem receber monoterapia de reposição de estrógeno a não ser que seja indicado de outra maneira (por ex. 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: leiomiomas (fibroma uterino) ou endometriose, distúrbios tromboembólicos, falência cardíaca, hipertensão, distúrbio hepático (por ex. adenoma hepático), distúrbio renal, diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular, colelitíase, enxaqueca ou cefaléia severa, lupus eritomatoso 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 serem 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).

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

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

Estrógenos podem causar retenção de fluidos e, 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.

Estimulação estrogênica sem oposição pode levar a uma transformação pré-maligna ou maligna nos focos residuais de endometriose. Portanto, a adição de progestógeno à terapia de reposição de estrógeno é recomendada em mulheres que passaram por histerectomia e que sabe-se ter endometriose residual.

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

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

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

Gravidez e lactação

MERIMONO é indicado apenas para mulheres histerectomizadas.

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, pois 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 progestágenos.

Clinicamente, aumento do metabolismo de estrógenos e progestágenos 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:*
Náuseas, cefaléia, tontura, vertigem, alteração de humor.
- *Distúrbios cardiovasculares:*
Palpitações, sintomas cardíacos, epistaxe, hipertensão, tromboflebite.
- *Distúrbios gastrointestinais:*
Dispepsia, flatulência, vômito, dor abdominal e distensão abdominal, estase biliar.
- *Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:*
Urticária e outros tipos de rash (erupção cutânea), prurido geral, alopecia.
- *Sistema reprodutivo e distúrbios da mama:*
Dor e tensão nas mamas, secreção de muco vaginal, câncer de mama.
- *Distúrbios gerais:*
Ganho de peso, aumento da libido, edema.

Outras reações adversas têm sido relatadas em associação com alguns tratamentos com estrógeno-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-progestógeno combinados, somente deve ser continuada desde que os benefícios superem os riscos para o indivíduo.

Início da Terapia

Mulheres menopausadas que ainda não receberam terapia com estrógeno podem iniciá-la a qualquer momento conveniente usando MERIMONO.

Mulheres que estejam recebendo terapia sequencial com estrógeno devem preferivelmente completar o ciclo vigente da terapia antes de iniciar com MERIMONO.

Terapia com MERIMONO

MERIMONO deve ser administrado continuamente em mulheres hysterectomizadas.

A dose recomendada é 1 mg a 2 mg diariamente. A dose deve ser ajustada de acordo com a severidade dos sintomas ou da resposta clínica. Para a manutenção do tratamento, deve-se utilizar a menor dose.

A não ser que haja um diagnóstico prévio de endometriose, não é recomendado progestógeno adicional à terapia em mulheres hysterectomizadas.

Se alguma dose for 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 dose deve ser ingerida no dia seguinte.

Crianças

MERIMONO não deve ser usado em crianças.

Superdose

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0104

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

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

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

Embalado por: NovartisPharmaceuticals 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

