

O exame regular das mamas e, quando apropriado, a mamografia, devem ser feitos nas mulheres em TRH. As condições da mama também devem ser monitoradas estritamente nas mulheres com história ou com nódulos mamários confirmados, doença fibrocística ou com história familiar de câncer de mama. Foram relatados: Aumento no risco de doença da vesícula biliar, cirurgicamente confirmado, em mulheres pós-menopáusicas recebendo estrogênios; risco aumentado de desenvolver lúpus eritematoso sistêmico durante o tratamento com TRH. Sangramentos mais intensos e *spottings* geralmente ocorrem durante os primeiros meses de tratamento; contudo, se forem inaceitáveis, **Suprelle®** deve ser suspenso. Se novo sangramento ocorrer após um período de amenorréia, ou o sangramento persistir, o tratamento deve ser interrompido e sua etiologia investigada (podendo-se realizar biópsia endometrial). Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais severos.

Gravidez – Suprelle® é contra-indicado durante a gravidez. Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Lactação – Suprelle® é contra-indicado durante a lactação.

Pediatria – Suprelle® não é indicado para crianças.

Geriatría (idosos) – A experiência em tratar mulheres com mais de 65 anos de idade é limitada.

Insuficiência renal/hepática – Estes quadros podem ser agravados com o uso de **Suprelle®**.

No caso de pacientes com distúrbios hepáticos (por ex., porfiria, adenoma hepático) que ocorreram anteriormente e/ou pioraram durante a gravidez ou tratamento hormonal prévio, os benefícios do tratamento devem ser pesados contra os possíveis riscos (nesses casos, a paciente deve ser estritamente supervisionada, levando em consideração que essas condições podem, raramente, voltar a ocorrer ou agravarem-se durante o tratamento com **Suprelle®**. Os estrogênios podem causar retenção de líquido e, portanto, as pacientes com disfunção renal devem ser cuidadosamente observadas. As pacientes com doença renal em estágio final devem ser estritamente monitoradas, uma vez que níveis circulantes dos componentes de **Suprelle®** podem aumentar.



Interações medicamentosas: Drogas que induzem a atividade enzimática hepática no metabolismo de drogas (barbitúricos, fenitoína, rifampicina e carbamazepina, por exemplo) podem acelerar o metabolismo dos componentes ativos de **Suprelle®**, drogas que inibem a atividade enzimática hepática no metabolismo de drogas (cetoconazol, por exemplo) podem aumentar os níveis circulantes dos princípios ativos de **Suprelle®**. Os alimentos retardam a absorção de noretisterona; contudo, a extensão da absorção não é reduzida, não havendo qualquer relevância clínica.

• **Interferência em exames laboratoriais:** O uso de estrogênio pode influenciar os resultados de determinados exames endócrinos e de função hepática.



Reações adversas: O efeito adverso relatado com maior frequência em estudos clínicos foi a sensibilidade mamária, principalmente durante os primeiros meses de tratamento. Outros efeitos adversos associados, relatados em estudos clínicos, foram: Cefaléia, sangramento vaginal, dor abdominal, náusea, flatulência, aumento das mamas, aumento no tamanho de fibromas uterinos, erupção cutânea com prurido, insônia, depressão, tromboembolismo venoso e edema. Também foram associados ao tratamento com estrogênios e progestagênios, os seguintes efeitos: **Gastrintestinais (dispepsia, vômito, inchaço, doença da vesícula biliar, cálculo biliar); cutâneos (queda de cabelo, hirsutismo); no SNC (enxaqueca, tonturas); no sistema urogenital (candidíase vaginal); no sistema cardiovascular (aumento na pressão arterial); em outros locais (aumento ou redução no peso, alterações na libido, câimbras nas pernas). Casos excepcionais de cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso e erupção hemorrágica foram relatados por mulheres usando TRH.**



Posologia:

Suprelle® é um produto para reposição hormonal combinada-continua, para uso em mulheres com útero intacto. A posologia é de um comprimido, por via oral, uma vez ao dia, preferencialmente na mesma hora do dia, sem interrupção. A terapia de reposição hormonal para a prevenção da osteoporose pós-menopáusicas deve levar em consideração os efeitos esperados sobre a massa óssea, os quais são dose-dependentes, assim como a tolerabilidade individual ao tratamento. Se, após três meses, a resposta for insuficiente para o alívio dos sintomas, poderá ser indicado o uso de uma combinação com doses mais altas. Em mulheres com amenorréia, que não estejam recebendo TRH, ou mulheres que vinham fazendo uso de outro tipo de reposição hormonal combinada-continua, o tratamento com **Suprelle®** pode ser iniciado no dia de melhor conveniência. Em mulheres que vinham fazendo uso de reposição hormonal em esquema seqüencial, o tratamento deve ser iniciado logo após o término do sangramento de privação.



Superdosagem:

Sintomas: A superdosagem pode ocasionar náuseas, vômitos e sangramento vaginal por supressão.
Tratamento: Proceder a lavagem gástrica e instituir tratamento geral de suporte. Como normalmente não há danos residuais, não há necessidade de tratamentos adicionais.

• **Pacientes idosos:** Veja o item "geriatría" em "Precauções e advertências".

Atenção: este produto é um novo medicamento e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança, quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis, ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa o médico responsável deve ser notificado.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS - 1.0974.0176
Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior
CRF n° 5143

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade:
Vide cartucho/rótulo.



BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.
Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra - SP
CEP 06767-220 SAC 0800 724 6522
CNPJ 49.475.833/0001-06
Indústria Brasileira

Faca: 240 x 150 mm

EE 022179 A1

Suprelle®

acetato de noretisterona estradiol



IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

• **Forma farmacêutica e apresentação:**
Comprimido revestido: Caixa com 28 comprimidos revestidos.

• **USO ADULTO.**

• **Composição:**
Comprimido Revestido
Cada comprimido revestido contém:
acetato de noretisterona 0,50 mg
estradiol 1,00 mg
Excipientes: lactose, celulose microcristalina, amido, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, povidona e estearato de magnésio.



INFORMAÇÕES À PACIENTE

• **Suprelle®** é um medicamento utilizado como repositor hormonal e na prevenção da osteoporose após a menopausa. **Suprelle®** não se destina à contracepção.

• Mantenha **Suprelle®** em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz e da umidade.

• **Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação. Não utilize medicamentos com a validade vencida.

• Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando. Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

• Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. **Suprelle®** deve ser tomado com a ajuda de algum líquido, sem mastigar e preferencialmente à mesma hora do dia. Os comprimidos devem ser tomados diária e continuamente, ou seja, terminado um blister de 28 comprimidos, deve-se iniciar um novo blister no dia seguinte. Respeite a orientação do seu médico quanto ao dia de começar o tratamento com **Suprelle®**. O não cumprimento dessas recomendações pode causar falhas na ação de **Suprelle®**, deixando de obter os resultados esperados. O uso de **Suprelle®** é recomendado para mulheres cuja última menstruação natural ocorreu há mais de um ano.

• Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A doença e/ou seus sintomas poderão retornar.

• Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como: Fortes dores de cabeça, sangramentos irregulares, dores ou tensão mamária, dor abdominal, enjôo, flatulência, erupções cutâneas, insônia, depressão, inchaço e aumento da pressão sanguínea.



• **TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

• **Suprelle®** pode ser tomado juntamente ou após as refeições.

• **Contra-indicações:** **Suprelle®** não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula, em casos de gravidez suspeita ou confirmada, lactação, suspeita ou diagnóstico de câncer de mama, sangramento vaginal não diagnosticado, doença hepática aguda ou crônica, tumores estrogênio-dependentes conhecidos ou suspeitos e processos tromboembólicos recentes ou ativos. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento

• **Precauções:** Antes de iniciar o tratamento com **Suprelle®**, a paciente deve passar por um exame geral e por um detalhado exame ginecológico (inclusive Papanicolaou) e das mamas, além de ser excluída qualquer possibilidade de estar grávida. Durante uso prolongado de **Suprelle®**, é importante submeter-se a cada 6 meses a exames de controle. Pacientes com diabetes, pressão alta, varizes, epilepsia e antecedentes de flebite devem ser mantidas sob cuidadosa vigilância. Nos primeiros meses de tratamento podem ocorrer sangramentos irregulares de pequena intensidade. Caso eles continuem, ou se aparecerem vários meses após terem desaparecido, comunique ao seu médico. Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais graves.

• Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

• **NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.**



INFORMAÇÕES TÉCNICAS

• **Características:** O componente estrogênico de **Suprelle®** é o 17β-estradiol, idêntico ao 17β-estradiol humano endógeno, sendo classificado como estrogênio natural. O acetato de noretisterona é um progestogênio sintético. O componente estrogênico de **Suprelle®** substitui a perda da produção de estrogênio nas mulheres menopausadas e alivia os sintomas decorrentes da menopausa. O componente progestagênico de **Suprelle®** fornece proteção contra o aumento do risco de hiperplasia ou carcinoma endometrial, induzido pelo estrogênio, e contra as alterações proliferativas induzidas pelo mesmo no endométrio, como mostrado em estudos de um ano com **Suprelle®**. Em estudos clínicos mostraram que a adição do acetato de noretisterona aumentou o alívio dos sintomas vasomotores do 17β-estradiol. A atividade biológica de **Suprelle®** no eixo hipotálamo-hipofisário pode ser observada pela redução nos níveis séricos de FSH após a menopausa. Além disso, foi observada alteração na citologia vaginal, com aumento das células epiteliais superficiais da vagina durante o tratamento com **Suprelle®**. O alívio dos sintomas decorrentes da menopausa é conseguido durante as primeiras semanas de tratamento. A deficiência de estrogênio após a menopausa está associada com um rápido declínio na massa óssea e com um aumento na remodelagem óssea. Esta remodelagem elevada acentua a perda óssea nas mulheres pós-menopausadas. Vários fatores de risco estão associados com a perda óssea pós-menopausada, incluindo menopausa precoce, história familiar de osteoporose, história pessoal de fraturas na idade adulta, exposição prolongada a terapias com corticosteróides, baixo peso corporal e tabagismo. O efeito do estrogênio na densidade mineral óssea é dose-dependente e, portanto, o efeito de **Suprelle®** pode ser menor do que o observado com doses mais altas de estradiol.

Os efeitos da combinação de ativos de **Suprelle®** na densidade mineral óssea foram examinados em estudos randomizados, com dois anos de duração, duplo-cegos, controlados por placebo, em mulheres pós-menopausadas; todas as mulheres receberam suplementação de cálcio, variando de 500 a 1.000 mg por dia. A combinação de ativos de **Suprelle®** preveniu significativamente a perda óssea na coluna lombar, quadril, rádio distal e corpo em geral, em comparação com as mulheres tratadas com placebo e suplemento de cálcio. Em mulheres recentemente menopausadas (um a cinco anos após a última menstruação), a alteração percentual na densidade mineral óssea da coluna lombar e do colo e trocânter femorais em pacientes que completaram dois anos de tratamento com a combinação de ativos de **Suprelle®**, em relação aos valores iniciais, foi de $4,8 \pm 0,6\%$; $1,6 \pm 0,7\%$ e $4,3 \pm 0,7\%$ (média \pm EPM), respectivamente, enquanto que com combinação de doses mais altas (2 mg de E2 e 1 mg de NETA), foi de $5,4 \pm 0,7\%$; $2,9 \pm 0,9\%$ e $5,0 \pm 0,9\%$, respectivamente. A porcentagem de mulheres que mantiveram ou ganharam densidade mineral óssea na coluna lombar, durante o tratamento com a combinação de ativos de **Suprelle®** foi de 91%, após dois anos de tratamento. Em um estudo realizado em mulheres pós-menopausadas, com idade média de 58 anos, o tratamento com a combinação de ativos de **Suprelle®** por dois anos aumentou a densidade mineral óssea na coluna lombar em $5,9 \pm 0,9\%$, no quadril como um todo em $4,2 \pm 1,0\%$, no rádio distal em $2,1 \pm 0,6\%$, e no corpo em geral em $3,7 \pm 0,6\%$. Nessas mulheres, a combinação de ativos de **Suprelle®** reduziu a reabsorção óssea e os marcadores de formação óssea a valores médios pertencentes à faixa pré-menopausada. **Suprelle®** é uma TRH combinada-continua administrada com o intuito de evitar o sangramento de privação associado à TRH sequencial. Durante os primeiros meses de tratamento, podem aparecer sangramentos mais intensos e *spottings*, que tendem a diminuir com o tempo. Após nove a 12 meses de tratamento, cerca de 80% das mulheres tornam-se amenorréicas. **Suprelle®** tem influência em processos metabólicos: Em estudos clínicos controlados por placebo, a combinação de ativos de **Suprelle®** reduziu o colesterol total, o LDL-colesterol e a lipoproteína (a). Com o tempo, observou-se uma redução no HDL-colesterol, sem nenhuma alteração na relação LDL/HDL. A combinação de ativos de **Suprelle®** não aumentou os níveis de triglicérides. Além disso, a combinação de ativos de **Suprelle®** não alterou os níveis de tolerância à glicose ou a sensibilidade à insulina.

Após a administração oral de 17β-estradiol, na forma micronizada, ocorre absorção rápida pelo trato gastrointestinal, passando por extenso metabolismo de primeira passagem hepática e outros órgãos entéricos, atingindo concentração plasmática máxima de aproximadamente 35 pg/ml (variação: 21-52 pg/ml), em cinco a oito horas. A meia-vida do 17β-estradiol é de cerca de 12-14 horas. Circula ligado à SHBG (37%) e à albumina (61%), enquanto apenas 1% a 2% não se liga no plasma. O metabolismo do 17β-estradiol ocorre principalmente no fígado, intestino e também nos órgãos-alvo. Pode envolver a formação de metabólitos menos ativos ou inativos, incluindo estrona, catecoléstrógenos e vários sulfatos de estrogênio e glicuronidas. Os estrogênicos são excretados com a bile, onde são hidrolisados e reabsorvidos (circulação entero-hepática), e principalmente na urina, em sua forma biologicamente inativa. Após administração oral, o acetato de noretisterona é rapidamente absorvido e transformado em noretisterona (NET), passando por metabolismo de primeira passagem hepática e outros órgãos entéricos, atingindo concentração plasmática máxima de aproximadamente 3,9 ng/ml (variação de 1,4 a 6,8 ng/ml), em 0,5 a 1,5 hora. A meia-vida terminal da NET é de cerca de oito a 11 horas. A NET liga-se à SHBG (36%) e à albumina (61%). Os metabólitos mais importantes são isômeros de 5α-di-hidro-NET e de tetra-hidro-NET, que são excretados principalmente na urina como sulfatos ou conjugados glicuronidas. A farmacocinética em idosos não foi estudada.



Indicações: Terapia de reposição hormonal (TRH) para os sintomas de deficiência de estrogênio em mulheres menopausadas há mais de um ano; prevenção de osteoporose em mulheres após a menopausa. A experiência em tratar mulheres com mais de 65 anos de idade é limitada.



Contra-indicações: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. Gravidez ou suspeita de gravidez, lactação, história pregressa, suspeita ou diagnóstico de câncer de mama, tumores estrogênio-dependentes conhecidos ou suspeitos, sangramento vaginal não diagnosticado, processo tromboembólico recente ou ativo, doença hepática aguda ou crônica (ou história de doença hepática que ainda mantém os testes de função hepática anormais), hipersensibilidade conhecida a qualquer dos ingredientes.



Precauções e advertências: Gerais – Antes de iniciar ou reinstaurar a TRH, deve ser feita história clínica pessoal e familiar completa, junto com um exame geral e ginecológico direcionado pelas contra-indicações e advertências de uso. Durante o tratamento, são recomendados check-ups periódicos, individualmente adaptados, fazendo uma análise cuidadosa do risco/benefício da terapia hormonal. Se algumas das seguintes condições estiverem presentes, ocorreram anteriormente e/ou pioraram durante a gravidez ou tratamento hormonal prévio, os benefícios do tratamento devem ser pesados contra os possíveis riscos (nesses casos, a paciente deve ser estritamente supervisionada, levando em consideração que essas condições podem, raramente, voltar a ocorrer ou agravarem-se durante o tratamento com **Suprelle®**: História de tumores estrogênio-dependentes, miomas, endometriose, hiperplasia do endométrio, doença fibrocística da mama, história de transtornos tromboembólicos ou presença de fatores de risco (ver abaixo), hipertensão, diabetes mellitus com envolvimento vascular, distúrbios hepáticos (por ex., porfiria, adenoma hepático), colelitíase, otosclerose, enxaqueca ou cefaleia intensa. Os estrogênicos podem causar retenção de líquido e, portanto, as pacientes com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas. As pacientes com doença renal em estágio final devem ser estritamente monitoradas, uma vez que níveis circulantes dos componentes de **Suprelle®** podem aumentar. No caso de piora da asma, epilepsia ou diabetes mellitus, a TRH deve ser reavaliada. Estudos epidemiológicos sugeriram que a TRH está associada a um risco relativamente mais alto de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV) (trombose venosa profunda ou embolia pulmonar): Mulheres hígdias, a estimativa seria de um caso extra de TEV para cada 5.000 recebendo TRH; outros estudos encontraram um risco duas a três vezes maior para as usuárias de TRH comparadas às não usuárias; os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem história pessoal ou familiar, obesidade grave (índice de massa corporal > 30kg/m²) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Não há um consenso sobre o possível papel de varizes venosas no TEV; seu risco pode estar temporariamente aumentado com imobilizações prolongadas traumas ou cirurgias de grande porte; como em todos os pacientes pós-cirúrgicos, deve ser dada muita atenção às medidas profiláticas para evitar TVE após cirurgias. Quando a imobilização prolongada após cirurgia eletiva é previsível, particularmente cirurgia abdominal ou ortopédica dos membros inferiores, deve-se considerar a possibilidade de suspender temporariamente a TRH, quatro a seis semanas antes. Portanto, em mulheres com fatores de risco, os benefícios da TRH precisam ser pesados contra seus riscos. O uso de TRH por mais de cinco anos está associado com aumento no risco de câncer de mama. O risco aumenta com o tempo de tratamento e diminui após o tratamento ser suspenso; assim, o risco de câncer de mama fica no mesmo nível das mulheres não tratadas, cinco anos após a suspensão do tratamento. Os tumores de mama encontrados em mulheres recebendo TRH tendem a ser mais limitados do que os não associados à TRH. Os achados podem ser devidos ao diagnóstico precoce, aos efeitos biológicos da TRH ou a uma combinação de ambos. O aumento absoluto no risco é de pequeno a moderado. Durante o período entre 50 e 70 anos de idade, cerca de 45 em cada 1.000 mulheres terão diagnóstico de câncer de mama. Entre as mulheres que usaram TRH por 5 anos, serão detectados dois casos extras de câncer de mama em cada 1.000, durante a mesma faixa etária. Para as que usaram a TRH por 10 a 15 anos, haverá seis e 12 casos extras de câncer de mama, respectivamente, em cada 1.000 mulheres.

