



Primosiston[®]

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido

2,0 mg + 0,01 mg

(acetato de noretisterona + etinilestradiol)

Primosiston®

acetato de noretisterona + etinilestradiol

Comprimidos



IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Primosiston é apresentado na forma de comprimidos simples, com 2 mg de acetato de noretisterona e 0,01 mg de etinilestradiol, em cartucho contendo 3 blísteres com 10 comprimidos cada.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

acetato de noretisterona 2,0 mg
etinilestradiol 0,01 mg

Excipientes: lactose, amido, povidona, talco e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hemorragia uterina disfuncional, antecipação e retardamento da menstruação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Devido à sua intensa atividade progestogênica e atividade estrogênica paralela, Primosiston alivia os distúrbios do ciclo menstrual dentro de poucos dias. O endométrio que estava anormalmente alterado é quase que completamente transformado e, quando cessa o efeito do medicamento, ocorre o sangramento por privação semelhante à menstruação.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades Farmacodinâmicas

- Hemorragia uterina disfuncional

A hemorragia uterina disfuncional, que é caracterizada primariamente pela ausência da ovulação, é devida a um distúrbio da função ovariana. Quando ocorre um distúrbio central, o folículo involui, não ocorrendo a formação do corpo lúteo e conseqüentemente a não-produção de progesterona. Sob a influência de estrogênios isolados ocorre a hiperproliferação do endométrio seguida de sangramento contínuo devido à proliferação anormal da mucosa.

Esse fenômeno é visto principalmente no início e fim do período da maturidade sexual (sangramento na puberdade e pré-menopausa). Isto pode resultar em perda sanguínea substancial, o hemograma pode ser influenciado desfavoravelmente e pode ocasionar prejuízos (por exemplo, anemia ferropriva) para a saúde da mulher.

- Antecipação da menstruação

A administração precoce de Primosiston suprime a ovulação. A descontinuação da terapia é seguida de sangramento por privação semelhante ao menstrual. O ciclo seguinte é novamente bifásico e sua duração é semelhante a dos ciclos anteriores ao tratamento.

- Retardamento da menstruação

Aproximadamente 14 dias após a ovulação ocorre a interrupção da produção de estrogênio e progesterona no corpo lúteo, promovendo o sangramento mensal. Primosiston evita a descamação do endométrio resultante da ausência de estímulo ovariano, fazendo com que o próximo sangramento somente ocorra após a interrupção do tratamento.

➤ Propriedades Farmacocinéticas

- acetato de noretisterona

Após administração oral, o acetato de noretisterona (NETA) é rápida e completamente absorvido. Durante a absorção e no metabolismo de primeira passagem hepática, o acetato de noretisterona é hidrolisado à noretisterona, sua forma ativa, e ácido acético. Os níveis do pico plasmático da noretisterona são atingidos aproximadamente 2 horas após sua administração. A concentração diminui de maneira bifásica, com meias-vidas de 1 a 3 horas e aproximadamente 10 horas. Esses valores permanecem estáveis após o uso repetido por vários meses. As concentrações plasmáticas individuais diferem de paciente para paciente. Este fato deve-se às diferenças na depuração hepática individual e na concentração de uma proteína de ligação específica - globulinas de ligação aos hormônios sexuais (SHBG). Aproximadamente 35% da noretisterona liga-se às SHBG e 61% à albumina. Correspondentemente, a fração livre de noretisterona no plasma é de 3 a 4%.

Após a ingestão de um comprimido de Primosiston, o pico da concentração plasmática de noretisterona atinge aproximadamente 10 ng/mL em 1,5 a 3,0 horas.

A transformação da noretisterona em etinilestradiol *in vivo* tem sido descrita há muitos anos, mas não foi determinada quantitativamente.

Estudos recentes demonstraram que o acetato de noretisterona é parcialmente metabolizado a etinilestradiol. A partir da administração oral de um miligrama de acetato de noretisterona a humanos, é formado o etinilestradiol em quantidade equivalente a uma dose oral de aproximadamente 0,006 mg.

Uma vez que a estrogenicidade da noretisterona já era conhecida e verificada na prática clínica, a recente descoberta das suas características metabólicas não modifica as recomendações de uso existentes.

Devido aos processos metabólicos durante a primeira passagem hepática, a biodisponibilidade absoluta da noretisterona é de aproximadamente 60%. Entretanto, pode ocorrer variação significativa. Medicamentos indutores das enzimas hepáticas diminuem sua biodisponibilidade. A noretisterona atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária.

A noretisterona não é excretada na forma inalterada. É eliminada predominantemente na forma de metabólitos com anel-A reduzido e metabólitos hidroxilados, assim como seus conjugados (glicuronídeos e sulfatos), formados após sua biotransformação. Uma pequena fração de metabólitos bastante hidrossolúvel é eliminada lentamente do plasma (meia-vida de aproximadamente 42 a 82 horas). Essa fração é acumulada em 3 vezes após administração diária de noretisterona. A excreção dos metabólitos ocorre através da urina e fezes, em uma relação de 6:4, respectivamente. A meia-vida de eliminação renal é de 1 dia.

- etinilestradiol

O etinilestradiol é rápida e completamente absorvido quando administrado por via oral. Após a ingestão de Primosiston o nível sérico máximo de etinilestradiol é de aproximadamente 20 a 25 pg/mL e pode ser alcançado em 1 a 2 horas. Em seguida, seu nível sérico diminui de maneira bifásica, com meias-vidas de 1 a 2 horas e de aproximadamente 20 horas.

Por razões analíticas, esses parâmetros podem ser calculados apenas após a administração de altas doses. Foi determinado que o volume aparente de distribuição e a taxa de depuração sérica de etinilestradiol são de aproximadamente 5 L/kg e 5 mL/min/kg, respectivamente. O etinilestradiol apresenta alta ligação à albumina sérica, porém de forma não-específica. Aproximadamente 2% da substância não se apresenta ligada a proteína plasmática.

Durante a absorção e metabolismo hepático de primeira passagem, o etinilestradiol é metabolizado, resultando em redução da biodisponibilidade oral absoluta e variável. O etinilestradiol não é excretado na forma inalterada, seus metabólitos são excretados por via urinária e biliar, em uma relação de 4:6, respectivamente. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1 dia.

De acordo com a meia-vida sérica da fase de disposição final e a ingestão diária do etinilestradiol, verificou-se que os níveis séricos alcançam o estado de equilíbrio após 3 a 4 dias da administração e são maiores (30 a 40%) quando comparados a uma única dose administrada.

A biodisponibilidade absoluta do etinilestradiol está sujeita a considerável variação interindividual. Após administração oral, verificou-se que a biodisponibilidade média é de aproximadamente 40 ou 60% da dose administrada.

A disponibilidade sistêmica do etinilestradiol pode ser influenciada em ambas as direções por outros fármacos. No entanto, não foi verificada interação entre o etinilestradiol e doses elevadas de vitamina C.

Durante o uso contínuo, o etinilestradiol induz a síntese hepática de globulinas de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) e globulina de ligação a corticosteroides (CBG). No entanto, a extensão da indução de SHBG depende da estrutura química e da dose do progestógeno administrado concomitantemente.

➤ **Dados pré-clínicos de segurança**

Primosiston comprimidos contém as substâncias ativas acetato de noretisterona e etinilestradiol. Uma vez que o acetato de noretisterona é hidrolisado *in vivo* à noretisterona, dados obtidos de estudos com noretisterona ou outro éster hidrolisável, por exemplo, enantato de noretisterona, foram também utilizados para caracterização toxicológica.

Em experimentos com animais sobre a tolerância sistêmica após repetida administração de etinilestradiol e noretisterona ou seus ésteres, não foi observado nenhum achado que pudesse indicar um risco particular do uso de Primosiston em humanos. A princípio, entretanto, deve-se levar em consideração que esteroides sexuais podem estimular o crescimento de tecidos e tumores dependentes de hormônios. Estudos de efeitos genotóxicos *in vitro* e *in vivo* não indicaram um potencial mutagênico dos princípios ativos.

Estudos de toxicidade reprodutiva com acetato de noretisterona, assim como com enantato de noretisterona, levaram a sinais de masculinização em fetos femininos quando administrados em altas doses na fase de desenvolvimento dos órgãos genitais externos.

Uma vez que os estudos epidemiológicos mostram que este efeito é relevante para humanos após utilização em altas doses, deve-se considerar que Primosiston pode promover sinais de virilização em fetos femininos quando administrado durante a fase somática de diferenciação sexual, a qual é dependente de hormônio (aproximadamente a partir do dia 45 da gestação). Além deste fato, não houve indicação de efeitos teratogênicos nos estudos realizados com ésteres de noretisterona ou etinilestradiol.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Primosiston não deve ser utilizado na presença de qualquer uma das condições listadas abaixo, que também são derivadas de medicamentos contendo apenas progestógenos e contraceptivos orais combinados (COCs):

- presença ou história de eventos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos como, por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio; ou de acidente vascular cerebral;
- presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (por exemplo, episódio isquêmico transitório, angina pectoris);

- um alto risco de trombose arterial ou venosa (veja item “Advertências e Precauções”);
- história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;
- diabetes mellitus com alterações vasculares;
- doença hepática grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;
- uso de medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações destes medicamentos (veja item “Interações Medicamentosas”);
- presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- diagnóstico ou suspeita de neoplasias malignas dependentes de esteroides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas);
- sangramento vaginal não-diagnosticado;
- suspeita ou diagnóstico de gravidez;
- antecedentes de herpes durante a gravidez;
- hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de Primosiston.

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em caso de ocorrência de qualquer uma das condições ou fatores de risco mencionados a seguir, os benefícios da utilização de Primosiston devem ser avaliados frente aos possíveis riscos para cada usuária individualmente e discutidos com a mesma antes de optar pelo início de sua utilização. Em casos de agravamento, exacerbação ou aparecimento pela primeira vez de qualquer uma dessas condições ou fatores de risco, a usuária deve entrar em contato com seu médico. Nestes casos, a continuação do uso do produto deve ficar a critério médico.

- distúrbios graves da função hepática;
- icterícia ou prurido persistente durante uma gravidez anterior;
- síndrome de Dubin-Johnson;
- síndrome de Rotor;
- diagnóstico ou história de eventos tromboembólicos (por exemplo, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio);
- diabetes grave com alteração vascular;
- anemia falciforme.

Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema.

Pacientes diabéticas devem ser mantidas sob cuidadosa supervisão médica.

A medicação deve ser suspensa imediatamente se houver queixas de aparecimento pela primeira vez de cefaleia do tipo enxaqueca ou cefaleias com frequência e intensidade fora do habitual, perturbações repentinas dos sentidos (por exemplo, distúrbios da visão ou audição); primeiros sinais e/ou sintomas de tromboflebites ou tromboembolismo (por exemplo, dores ou edema não-habituais nas pernas, dores do tipo pontada ao respirar ou tosse sem motivo aparente); sensação de dor e constrição do tórax. Também em casos de cirurgias planejadas (6 semanas antes da data prevista) ou imobilização (decorrente, por exemplo, de acidentes), a medicação deve ser suspensa.

Em caso de aparecimento de icterícia, hepatite, prurido generalizado e acentuada elevação da pressão arterial, a medicação também deve ser suspensa imediatamente.

➤ **Precauções adicionais baseadas na metabolização parcial da noretisterona em etinilestradiol**

Após administração oral, a noretisterona é parcialmente metabolizada à etinilestradiol, resultando em dose equivalente a aproximadamente 0,004 - 0,006 mg de etinilestradiol por 1 mg de noretisterona/acetato de noretisterona administrado (veja item “Propriedades Farmacocinéticas”).

Devido à conversão parcial de noretisterona em etinilestradiol, em adição ao conteúdo já presente de 0,01 mg de etinilestradiol por comprimido, espera-se obter efeitos farmacológicos similares aos previstos para contraceptivos orais combinados (COCs) quando da administração de Primosiston. Portanto, as advertências gerais a seguir associadas ao uso de COCs devem ser também consideradas.

➤ **Distúrbios circulatórios**

Estudos epidemiológicos sugerem associação entre a utilização de COCs e um aumento do risco de distúrbios tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, como infarto do miocárdio, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidentes vasculares cerebrais. A ocorrência destes eventos é rara.

O risco de ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) é mais elevado durante o primeiro ano de uso. Este risco aumentado está presente após iniciar pela primeira vez o uso de COC ou ao reiniciar o uso (após um intervalo de 4 semanas ou mais sem uso de pílula) do mesmo COC ou de outro COC. Dados de um grande estudo coorte prospectivo, de 3 braços, sugerem que este risco aumentado está presente principalmente durante os 3 primeiros meses. O risco geral de TEV em usuárias de contraceptivos orais contendo estrogênio em baixa dose (< 0,05 mg de etinilestradiol) é duas a três vezes maior que em não usuárias de COCs que não estejam grávidas e continua a ser menor do que o risco associado à gravidez e ao parto. Um aumento adicional no risco de TEV não pode ser excluído em usuárias de COCs contendo 0,05 mg de etinilestradiol ou mais.

O TEV pode provocar risco para a vida da usuária ou pode ser fatal (em 1 a 2% dos casos).

O tromboembolismo venoso (TEV) se manifesta como trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar, e pode ocorrer durante o uso de qualquer COC.

Em casos extremamente raros, tem sido relatada a ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos como, por exemplo, em veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas em usuárias de COCs.

Sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir: inchaço unilateral em membro inferior ou ao longo da veia da perna; dor ou sensibilidade na perna que pode ser sentida apenas quando se está em pé ou andando, calor aumentado na perna afetada; descoloração ou hiperemia da pele da perna.

Sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir: início súbito e inexplicável de dispnéia ou taquipnéia; tosse de início abrupto que pode levar a hemoptise; dor torácica intensa e aguda que pode aumentar com a respiração profunda; ansiedade; tontura severa ou vertigem; taquicardia ou arritmia cardíaca. Alguns destes sintomas (por exemplo, dispnéia, tosse) não são específicos e podem ser erroneamente interpretados como eventos mais comuns ou menos graves (por exemplo, infecções do trato respiratório).

Um evento tromboembólico arterial pode incluir acidente vascular cerebral, oclusão vascular ou infarto do miocárdio (IM). Sintomas de um acidente vascular cerebral podem incluir: diminuição da sensibilidade ou da força motora afetando de forma súbita, a face, braço ou perna, especialmente em um lado do corpo; confusão súbita, dificuldade para falar ou compreender; dificuldade repentina para enxergar com um ou ambos os olhos; súbita dificuldade para caminhar, tontura, perda de equilíbrio ou de coordenação; cefaleia repentina, intensa ou prolongada, sem causa conhecida; perda de consciência ou desmaio, com ou sem convulsão. Outros sinais de oclusão vascular podem incluir: dor súbita, inchaço e cianose de uma extremidade; abdome agudo.

Sintomas de infarto do miocárdio (IM) podem incluir: dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou estufamento no peito, braço ou abaixo do esterno; desconforto que se irradia para as costas, mandíbula, garganta, braço, estômago; saciedade, indigestão ou sensação de asfixia; sudorese, náuseas, vômitos ou tontura; fraqueza extrema, ansiedade ou falta de ar; taquicardia ou arritmia cardíaca. Eventos tromboembólicos arteriais podem provocar risco para a vida da usuária ou podem ser fatais.

O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentem um fator de risco individual mais grave. Este risco aumentado pode ser maior que um simples risco cumulativo de fatores. Um COC não deve ser prescrito em caso de uma avaliação risco-benefício negativa (veja item "Contraindicações").

O risco de eventos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, aumenta com:

- idade;
- obesidade (índice de massa corpórea superior a 30 kg/m²);
- história familiar positiva (isto é, tromboembolismo venoso ou arterial detectado em um(a) irmão(ã) ou em um dos progenitores em idade relativamente jovem). Se há suspeita ou conhecimento de predisposição hereditária, a usuária deve ser encaminhada a um especialista antes de decidir pelo uso de qualquer COC;
- imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer intervenção cirúrgica em membros inferiores ou trauma extenso. Nestes casos, é aconselhável descontinuar o uso do COC (em casos de cirurgia programada com, pelo menos, 4 semanas de antecedência) e não reiniciá-lo até duas semanas após o total restabelecimento;
- tabagismo (com consumo elevado de cigarros e aumento da idade, o risco torna-se ainda maior, especialmente em mulheres com idade superior a 35 anos);
- dislipoproteinemia;
- hipertensão;
- enxaqueca;
- valvopatia;
- fibrilação atrial.

Não há consenso quanto à possível influência de veias varicosas e de tromboflebite superficial na gênese do tromboembolismo venoso. Outras condições clínicas que também têm sido associadas aos eventos adversos circulatórios são: diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, patologia intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.

O aumento da frequência ou da intensidade de enxaquecas durante o uso de COCs pode ser motivo para a suspensão imediata dos mesmos, dada a possibilidade deste quadro representar o início de um evento vascular cerebral.

Os fatores bioquímicos que podem indicar predisposição hereditária ou adquirida para trombose arterial ou venosa incluem: resistência à proteína C ativada (PCA), hiper-homocisteinemia, deficiências de antitrombina III, proteína C e de proteína S, anticorpos antifosfolípidios (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Na avaliação da relação risco-benefício, o médico deve considerar que o tratamento adequado de uma condição clínica pode reduzir o risco associado de trombose e que o risco associado à gestação é mais elevado do que aquele associado ao uso de COCs de baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol).

➤ **Tumores**

O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção persistente por HPV (papilomavírus humano). Alguns estudos epidemiológicos indicaram que o uso de COCs por período prolongado pode contribuir para este risco aumentado, mas continua existindo controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos efeitos concorrentes, por exemplo, da realização de citologia cervical e do comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira.

Uma metanálise de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que existe pequeno aumento do risco relativo (RR = 1,24) para câncer de mama diagnosticado em mulheres que estejam usando COCs. Este aumento desaparece gradualmente nos 10 anos subsequentes à suspensão do uso do COC. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número de

diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno, se comparado ao risco total de câncer de mama. Estes estudos não fornecem evidências de causalidade. O padrão observado de aumento do risco pode ser devido ao diagnóstico precoce de câncer de mama em usuárias de COCs, aos efeitos biológicos dos COCs ou à combinação de ambos. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias que já utilizaram alguma vez os COCs tendem a ser clinicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs.

Foram relatados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, malignos em usuárias de COCs. Em casos isolados, estes tumores provocaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da usuária. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial de usuárias de COCs que apresentarem dor intensa em abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal.

Tumores malignos podem provocar risco para a vida da usuária ou podem ser fatais.

➤ **Outras condições**

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar da mesma, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COCs. Embora tenham sido relatados discretos aumentos da pressão arterial em muitas usuárias de COCs, os casos de relevância clínica são raros. Entretanto, no caso de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa, é prudente que o médico descontinue o uso do produto e trate a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do COC pode ser reiniciado, caso os níveis pressóricos se normalizem com o uso de terapia anti-hipertensiva.

Foi descrita a ocorrência ou agravamento das seguintes condições, tanto durante a gestação quanto durante o uso de COC, no entanto, a evidência de uma associação com o uso de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada com a otosclerose.

Os distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso de COC, até que os marcadores da função hepática retornem aos valores normais. A recorrência de icterícia colestatática que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação, ou durante o uso anterior de esteroides sexuais, requer a descontinuação do uso de COCs.

Embora os COCs possam exercer efeito sobre a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose, não há qualquer evidência da necessidade de alteração do regime terapêutico em usuárias de COCs de baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol) que sejam diabéticas. Entretanto, deve-se manter monitoramento cuidadoso enquanto estas usuárias estiverem utilizando COCs.

O uso de COCs tem sido associado à doença de Crohn e a colite ulcerativa. Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, sobretudo em usuárias com história de cloasma gravídico. Mulheres predispostas ao desenvolvimento de cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem usando COCs.

➤ **Consultas/exames médicos**

Antes de iniciar ou retomar o uso do COC, é necessário obter história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso de COCs. A avaliação médica periódica é igualmente importante porque as contraindicações (por exemplo, episódio isquêmico transitório, etc.) ou fatores de risco (por exemplo, história familiar de trombose arterial ou venosa) podem aparecer pela primeira vez durante a utilização do COC. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas nas condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada usuária, mas, em geral, devem incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

➤ **Gravidez e Lactação**

- **Gravidez**

O uso de Primosiston é contraindicado durante a gravidez.

- **Lactação**

Durante a lactação, até 0,1% da dose diária materna de noretisterona e 0,02% de etinilestradiol podem ser transferidos ao infante através do leite.

➤ **Alterações em exames laboratoriais**

O uso de esteroides pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoidiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado normal.

➤ **Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas**

Nenhum efeito na habilidade para dirigir ou operar máquinas foi observado.

Contém lactose, este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção, portadores de Doença Celíaca ou Síndrome Celíaca: contém glúten.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações a seguir foram reportadas na literatura para contraceptivos orais combinados e podem ser relevantes também para

Primosiston. Deve-se avaliar também as informações contidas na bula do medicamento utilizado concomitantemente a fim de identificar interações em potencial.

- Efeitos de outros medicamentos sobre Primosiston

As interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos indutores das enzimas microsossomais o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais e pode causar mudanças no perfil de sangramento uterino e/ou diminuição do efeito terapêutico.

A indução enzimática já pode ser observada após poucos dias de tratamento. Geralmente, a indução enzimática máxima é verificada dentro de poucas semanas. Após a interrupção da administração do medicamento a indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas.

➤ **Substâncias que aumentam a depuração dos hormônios sexuais (eficácia diminuída por indução enzimática), por exemplo:**

fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e também, possivelmente oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João.

➤ **Substâncias com efeito variável na depuração dos hormônios sexuais, por exemplo:**

quando coadministrados com hormônios sexuais, muitos inibidores das HIV/HCV proteases e inibidores não nucleosídios da transcriptase reversa podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios e progestógenos. Estas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos.

➤ **Substâncias que reduzem a depuração dos hormônios sexuais (inibidores enzimáticos):**

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

Doses de 60 a 120 mg/dia de etoricoxibe demonstraram aumentar as concentrações plasmáticas de etinilestradiol 1,4 a 1,6 vezes, respectivamente, quando administradas concomitantemente com um contraceptivo hormonal combinado contendo 0,035 mg de etinilestradiol.

- Efeitos de Primosiston sobre outros medicamentos

Medicamentos hormonais combinados, como Primosiston, podem afetar o metabolismo de alguns outros fármacos. Consequentemente, as concentrações plasmática e tecidual podem aumentar (por exemplo, ciclosporina) ou diminuir (por exemplo, lamotrigina).

O etinilestradiol, *in vitro*, é um inibidor reversível do CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2, assim como inibidor baseado no mecanismo do CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2. Em estudos clínicos, a administração de medicamentos hormonais contendo etinilestradiol não levou a qualquer aumento ou, somente um discreto aumento das concentrações plasmáticas dos substratos do CYP3A4 (por exemplo, midazolam), enquanto as concentrações plasmáticas dos substratos do CYP1A2 podem aumentar discretamente (por exemplo, teofilina) ou moderadamente (por exemplo, melatonina e tizanidina).

➤ **Interações farmacodinâmicas**

A coadministração de medicamentos contendo etinilestradiol com medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações desses, tem demonstrado estar associada ao aumento dos níveis de ALT em mais de 20 vezes o limite superior normal em usuárias saudáveis e usuárias infectadas por HCV (veja item “Contraindicações”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade de Primosiston é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

➤ **Características organolépticas**

Comprimido branco.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Antes de iniciar o tratamento, devem ser realizados exames clínicos e ginecológico minuciosos (incluindo as mamas e citologia cervical). A existência de gravidez deve ser excluída.

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, sem mastigar, com pequena quantidade de líquido.

As seguintes doses são recomendadas:

➤ **Hemorragia uterina disfuncional**

A administração de 1 comprimido, 3 vezes ao dia, durante 10 dias cessa a hemorragia uterina em 1 a 4 dias, quando esta não está associada à lesão orgânica. Em casos individuais, a hemorragia diminui logo nos primeiros dias do início do tratamento e pode estender-se por 5 a 7 dias até parar completamente.

A administração de Primosiston deve ser mantida de forma regular, mesmo após a hemorragia ter cessado, até o final do período de

tratamento (10 dias). Aproximadamente 1 a 4 dias após suspensão da medicação ocorrerá sangramento por privação que, em intensidade e duração, corresponde à menstruação normal.

- **Sangramento leve durante o período de ingestão de Primosiston** Ocasionalmente pode ocorrer um sangramento leve após a cessação inicial do sangramento. Nesses casos, a ingestão de Primosiston não deve ser interrompida.

- **Persistência da hemorragia, sangramento de escape intenso**

Se a hemorragia não cessar, apesar da ingestão regular de Primosiston, deve-se considerar uma causa orgânica. A paciente deve ser orientada a procurar imediatamente seu médico, pois na maioria das vezes novas medidas são necessárias. Isso também é aplicado aos casos nos quais, após a parada inicial da hemorragia, voltam a ocorrer sangramentos intensos durante o período de ingestão de Primosiston.

- **Profilaxia das recidivas**

Para evitar as recidivas da hemorragia disfuncional, é recomendado administrar Primosiston profilaticamente durante os próximos 3 ciclos, isto é, 1 comprimido, 2 vezes ao dia, do 19º ao 26º dia do ciclo, considerando o primeiro dia do último sangramento como o primeiro dia do ciclo. O sangramento por privação ocorrerá alguns dias após a ingestão do último comprimido de Primosiston.

Para avaliar a necessidade dessa medida, deve-se considerar a variação da temperatura corporal basal, a qual deve ser medida diariamente.

➤ **Antecipação e retardamento da menstruação**

Quando requerido por circunstâncias especiais, a menstruação pode ser retardada ou antecipada com o uso de Primosiston. No entanto, a antecipação é sempre preferencial, considerando-se que a possibilidade de ocorrência de gravidez é virtualmente excluída pela inibição da ovulação. Por outro lado, para o retardamento da menstruação, pode ser problemática a necessária exclusão de possibilidade de gestação no período de ingestão do medicamento.

- **Antecipação da menstruação**

A ingestão de 1 comprimido, 3 vezes ao dia, durante, no mínimo, 8 dias, a partir do 5º dia do ciclo (considerando o primeiro dia da menstruação como primeiro dia do ciclo), antecipará a menstruação para 2 a 3 dias após a suspensão da medicação.

- **Retardamento da menstruação**

Uma vez que o retardamento da menstruação requer que o uso de Primosiston seja feito em um período no qual não se pode excluir a gestação utilizando-se os métodos diagnósticos atualmente disponíveis, esse procedimento deve ser restrito àqueles casos nos quais não existe qualquer possibilidade de ocorrência de gravidez no ciclo em questão.

A ingestão de 1 comprimido, 3 vezes ao dia, durante no máximo 10 a 14 dias, iniciando-se 3 dias antes da menstruação esperada, retardará a menstruação para 2 a 3 dias após a suspensão da medicação.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em casos raros, podem ocorrer cefaleias, indisposição gástrica, náusea e sensação de tensão mamária, com frequência desconhecida. Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema.

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

10. SUPERDOSE

Com base nos estudos de toxicidade aguda realizados com os componentes individuais ou em combinação, não é esperado nenhum dano à saúde após ingestão acidental, mesmo de um múltiplo da dose terapêutica de Primosiston. Nesse caso, podem ocorrer os seguintes sintomas: náusea, vômito e sangramento vaginal leve. Este último ainda pode ocorrer em meninas antes da menarca, caso tenham ingerido acidentalmente o medicamento. Não há antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.0497.1495

Registrado por:

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90

Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095

CNPJ: 60.665.981/0001-18

Indústria Brasileira

Produzido por:

UNIÃO QUÍMICA INTERNACIONAL LTDA.

São Paulo – SP

Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/01/2024.

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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
01/2024	Gerado no momento do protocolo	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 4. CONTRAINDICAÇÕES DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido (2 + 0,01) MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 COM CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30
04/10/2022	4780457/22-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/04/2022	1534575/22-7	11200 - MEDICAMENTO NOVO - solicitação de transferência de titularidade de Registro (operação comercial)	13/06/2022	Dizeres Legais	VP VPS	Comprimido (2,0 + 0,01) MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30