

Primosiston[®]

acetato de noretisterona

etinilestradiol

Informação importante! Leia com atenção!

Forma farmacêutica:

Comprimido

Apresentação:

Cartucho contendo 3 blísteres com 10 comprimidos

Cartucho contendo frasco de vidro com 30 comprimidos

Uso Adulto

Composição:

Cada comprimido de Primosiston[®] contém 2 mg de acetato de noretisterona e 0,01 mg de etinilestradiol.

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

Informações à paciente:

Antes de iniciar o uso de um medicamento, é importante ler as informações contidas na bula, verificar o prazo de validade, bem como o conteúdo e a integridade da embalagem. Mantenha a bula do produto sempre em mãos para qualquer consulta que se faça necessária.

Ação esperada do medicamento:

Primosiston[®] é indicado no tratamento de hemorragia uterina disfuncional. Converse com o seu médico para obter maiores esclarecimentos sobre a ação do produto e sua utilização.

Cuidados de armazenamento:

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

Prazo de validade:

Ao adquirir o medicamento confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto.

Nunca use medicamento com prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação:

Informe ao seu médico se houver suspeita de gravidez durante ou após o tratamento. O produto é contra-indicado para mulheres grávidas.

“Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término”.

Informar ao médico se está amamentando, pois pequenas quantidades do medicamento podem ser transferidas para o leite e ingeridas pelo bebê durante a amamentação.

Cuidados de administração:

“Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.”

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

Interrupção do tratamento:

“Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.”

Reações adversas:

“Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.”

Ocasionalmente podem ocorrer dores de cabeça, desconforto gástrico, náusea e sensação de tensão nas mamas.

Se você tem angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias:

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

Primosiston[®] pode interferir na ação de antidiabéticos orais ou insulina.

Medicamentos como Primosiston[®] também podem interferir na eficácia de outros medicamentos, por exemplo, medicamentos contendo ciclosporina, ou o anti-epilético lamotrigina.

Contra-indicações:

Primosiston[®] é contra-indicado durante a gravidez, em casos de história de herpes durante gravidez anterior e hipersensibilidade aos componentes do medicamento.

Precauções:

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

A paciente deve ser cuidadosamente monitorada nos casos de distúrbios graves da função hepática, pele amarelada (icterícia) ou coceira persistente durante gravidez anterior, síndrome de Dubin-Johnson e de Rotor, processos tromboembólicos anteriores ou existentes (por exemplo, derrame, infarto do miocárdio), diabetes grave com alteração vascular e anemia falciforme.

Se você tem angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os seus sintomas. Consulte seu médico imediatamente se você apresentar sintomas de angioedema, tais como: inchaço do rosto, língua e/ou garganta e/ou dificuldade para engolir ou urticária junto com dificuldade para respirar.

Pacientes diabéticas devem ser mantidas sob cuidadosa supervisão médica.

A medicação deve ser suspensa imediatamente se houver queixas de aparecimento pela primeira vez de dores de cabeça do tipo enxaqueca, ou dores de cabeça com frequência e intensidade fora do habitual, perturbações repentinas dos sentidos (por exemplo, da visão, da audição), primeiros sinais e/ou sintomas de tromboflebite ou tromboembolismo (por exemplo, dores ou inchaço não-habituais nas pernas, dores do tipo pontada ao respirar ou tosse sem motivo aparente), sensação de dor e aperto no peito. Também em casos de cirurgias planejadas (6 semanas antes da data prevista) ou imobilização forçada decorrente, por exemplo, de acidentes, a medicação deve ser suspensa.

Em caso de aparecimento de pele amarelada (icterícia), hepatite, coceira no corpo todo e aumento significativo da pressão sangüínea, também recomenda-se a interrupção do tratamento.

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

Informações técnicas:

Características:

➤ Farmacodinâmica

- 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). Pode resultar em perda sangüínea substancial, ocasionando prejuízos (por exemplo, anemia ferropriva) para a saúde da mulher.

Devido à sua intensa atividade progestogênica e atividade estrogênica paralela, Primosiston[®] alivia os distúrbios cíclicos dentro de poucos dias. O endométrio que estava alterado de forma anormal, é quase que completamente transformado e, quando cessa o efeito do medicamento, ocorre descamação e eliminação na forma de sangramento por privação semelhante à menstruação.

- Antecipação da menstruação

A administração prematura 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 progestógeno e de estrogênio 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.

➤ Farmacocinética

- 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 hidrolizado 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 repetidas ingestões, 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 proteína de ligação específica - globulinas de ligação aos hormônios sexuais (SHBG). Aproximadamente 35% de 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 6 mcg.

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 24 horas.

- 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 do 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 absoluta e variável da biodisponibilidade oral. 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 24 horas.

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 pode variar de 40 a 60 % da dose ingerida.

A disponibilidade sistêmica do etinilestradiol pode ser influenciada quando o produto é administrado concomitantemente com outras drogas. 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 corticosteróides (CBG). No entanto, a extensão da indução de SHBG depende da estrutura química e da dose do progestógeno administrado concomitantemente ao etinilestradiol.

➤ **Dados de segurança pré-clínicos**

Primosiston[®] comprimidos contém acetato de noretisterona e etinilestradiol. Uma vez que o acetato de noretisterona é hidrolisado *in vivo* a 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 poderia indicar um risco particular do uso de Primosiston[®] em humanos. A princípio, entretanto, deve-se levar em consideração que esteróides 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 noretindrona 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 pré-clínicos realizados com ésteres de noretisterona ou etinilestradiol.

Indicações:

Hemorragia uterina disfuncional, antecipação e retardamento da menstruação.

Contra-indicações:

Gravidez, antecedentes de herpes gravídico e hipersensibilidade aos componentes do medicamento.

Precauções e advertências:

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

Deve-se avaliar a relação risco-benefício, e a paciente deve ser monitorada cuidadosamente, nos seguintes casos: distúrbios graves da função hepática, icterícia ou prurido persistente durante uma gravidez anterior, síndrome de Dubin-Johnson e de Rotor, diagnóstico ou história de

processos 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 cefaléia do tipo enxaqueca ou cefaléias com frequência e intensidade fora do habitual, perturbações repentinas dos sentidos (por exemplo, distúrbios da visão ou audição); primeiros sinais e/ou sintomas de tromboflebitis 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 forçada 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, também se recomenda a interrupção do tratamento.

Deve-se considerar uma possível causa orgânica se o sangramento uterino persistir apesar do uso de Primosiston[®] no tratamento de hemorragias disfuncionais.

➤ **Gravidez e lactação**

O uso de Primosiston[®] está contra-indicado durante a gravidez. Pode ocorrer excreção com o leite materno de até 0,1% da dose diária materna de noretisterona e 0,02% de etinilestradiol.

Interações medicamentosas:

A necessidade de hipoglicemiantes orais ou insulina pode ser alterada. Medicamentos hormonais combinados, como Primosiston[®], podem afetar o metabolismo de alguns outros fármacos. Conseqüentemente, as concentrações plasmática e tecidual podem aumentar (por exemplo, ciclosporina) ou diminuir (por exemplo, lamotrigina).

Reações adversas:

Em raros casos podem ocorrer cefaléias, indisposição gástrica, náusea e sensação de tensão mamária.

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

Posologia:

➤ **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 intenso de escape

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.

Superdose:

Estudos de toxicidade aguda realizados com os componentes individuais ou em combinação indicam que o produto apresenta baixa toxicidade, mesmo após ingestão acidental de um múltiplo da dose requerida para terapia. Nesse caso, podem ocorrer os seguintes sintomas: náusea, vômito e, em jovens do sexo feminino, sangramento vaginal leve. Não há antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

Venda sob prescrição médica

Lote, data de fabricação e validade: *vide* cartucho.

VE0107-0306