



Primolut[®]-Nor
(acetato de noretisterona)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido

10 mg

Primolut®-Nor
acetato de noretisterona



Comprimido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido simples, com 10 mg de acetato de noretisterona: embalagens contendo 3 blísteres com 10 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

acetato de noretisterona.....10 mg

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) está indicado para o tratamento de hemorragia disfuncional, síndrome pré-menstrual, mastopatia, retardamento da menstruação em caso de ciclo normal, amenorreia primária e secundária.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os efeitos progestogênicos da noretisterona no endométrio são a base do tratamento da hemorragia disfuncional, amenorreia primária e secundária com Primolut®-Nor (acetato de noretisterona).

Os efeitos positivos do Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) na síndrome pré-menstrual baseiam-se na supressão da função ovariana.

Devido ao efeito da noretisterona de estabilizar o endométrio, a administração de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) pode ser usada para retardar a menstruação.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

A noretisterona é um progestógeno potente. A completa transformação do endométrio da fase proliferativa para a fase de secreção, considerando previamente a adequada estimulação estrogênica, pode ser alcançada com a administração oral de 100 a 150 mg de noretisterona por ciclo.

A inibição da secreção das gonadotropinas e a anovulação podem ser alcançadas com ingestão diária de 0,5 mg de acetato de noretisterona.

Como a progesterona, a noretisterona possui propriedade termogênica e altera a temperatura corporal basal.

➤ Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O acetato de noretisterona administrado oralmente é rápida e completamente absorvido em uma ampla faixa de dose. Durante a absorção e no metabolismo de primeira passagem hepática, o acetato de noretisterona é hidrolisado à noretisterona, sua forma ativa, e ácido acético. Valores do pico de concentração plasmática da noretisterona de cerca de 25 ng/mL (após ingestão de 10 mg de acetato de noretisterona) são atingidos aproximadamente 2 horas após a administração de um comprimido de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona). Baseado em um estudo de biodisponibilidade relativa, a substância ativa é completamente liberada pelo comprimido.

Distribuição

A noretisterona liga-se à albumina sérica e à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG). Apenas cerca de 3 a 4% das concentrações séricas totais do fármaco apresentam-se sob a forma de esteroide livre, aproximadamente 35% ligam-se à SHBG e 61% ligam-se à albumina. O volume aparente de distribuição da noretisterona é de $4,4 \pm 1,3$ L/kg. Após administração oral, a curva de concentração sérica da substância ativa segue um padrão bifásico. Ambas as fases são caracterizadas por meias-vidas de 1 a 3 horas e de aproximadamente 5 a 13 horas, respectivamente.

A noretisterona passa para o leite materno e são encontrados níveis da substância ativa equivalentes a aproximadamente 10% daqueles encontrados no plasma materno, independentemente da via de administração. Baseado no nível máximo médio da substância ativa no soro materno de aproximadamente 16 ng/mL e numa ingestão diária estimada de 600 mL de leite pelo bebê, estima-se que um máximo de aproximadamente 1 mcg (0,02% da dose materna) pode ser alcançado pelo lactente.

Metabolismo

A noretisterona é metabolizada principalmente pela saturação da dupla ligação no anel A e redução do grupo 3-ceto a um grupo hidroxila, seguido por conjugação com sulfatos e glicuronídeos correspondentes. Alguns desses metabólitos são eliminados do plasma muito lentamente, com meia-vida de aproximadamente 67 horas. Portanto, durante o tratamento a longo prazo com administração de doses diárias de noretisterona, alguns desses metabólitos acumulam-se no plasma.

A noretisterona é parcialmente metabolizada a etinilestradiol após administração oral da noretisterona ou acetato de noretisterona em humanos. Esta conversão resulta em uma dose equivalente a aproximadamente 4 – 6 mcg de etinilestradiol por 1 mg de noretisterona / acetato de noretisterona administrado oralmente.

Eliminação

A noretisterona não é excretada na forma inalterada em uma extensão significativa. Os metabólitos são excretados através da urina e das fezes, em uma relação de aproximadamente 7:3, predominantemente na forma de metabólitos com anel A reduzido e metabólitos

hidroxilados, assim como seus conjugados (glicuronídeos e sulfatos). A maior parte dos metabólitos excretados por via urinária foi eliminada dentro de 24 horas com meia-vida de aproximadamente 19 horas.

Condições no estado de equilíbrio

É improvável o acúmulo da substância ativa durante a administração diária de múltiplas doses de noretisterona, devido à meia-vida relativamente curta da substância. Entretanto, em caso de administração concomitante com agentes indutores de SHBG, por exemplo, etinilestradiol, um aumento nos níveis séricos de noretisterona pode ocorrer devido à ligação da noretisterona à SHBG.

➤ Dados pré-clínicos de segurança

Os dados pré-clínicos da noretisterona ou seus ésteres, obtidos através de estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico, mostraram que não há risco especialmente relevante para humanos, além daqueles mencionados nos itens específicos desta bula. No entanto, deve-se ter em mente que esteroides sexuais podem estimular o crescimento de tecidos e tumores dependentes de hormônio.

Estudos de toxicidade reprodutiva indicaram risco de masculinização em fêtos femininos quando são administradas altas doses na fase de desenvolvimento dos órgãos genitais externos. Uma vez que estudos epidemiológicos mostram que este efeito é relevante para humanos após altas doses, deve-se considerar que Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) pode promover sinais de virilização em fêtos femininos quando administrado durante a fase sensível a hormônios da diferenciação sexual somática, a qual é dependente de hormônios (a partir do dia 45 da gestação). Além deste fato, não houve indicação de efeitos teratogênicos a partir dos estudos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) não deve ser utilizado na presença de qualquer uma das condições listadas abaixo, que também são derivadas de informação disponível para outros medicamentos contendo apenas progestógenos e contraceptivos orais combinados (COCs):

- presença ou suspeita de gravidez;
- lactação;
- 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 (ver “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 hormônios sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas);
- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes do produto.

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona), sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em caso de ocorrência ou agravamento de qualquer uma das condições ou fatores de risco mencionados a seguir, uma análise individual de risco-benefício deve ser realizada antes do início ou da continuação do tratamento com Primolut®-Nor (acetato de noretisterona).

➤ Distúrbios circulatórios

Estudos epidemiológicos concluíram que o uso de inibidores da ovulação contendo estrogênio/progestógeno, está associado a um aumento na incidência de doenças tromboembólicas. Portanto, deve-se considerar a possibilidade de um aumento do risco de tromboembolismo, particularmente em pacientes com histórico de doenças tromboembólicas.

Os fatores de risco geralmente reconhecidos para tromboembolismo venoso (TEV) incluem histórico pessoal ou familiar positivo (isto é, TEV detectado em um(a) irmão(ã) ou em um dos progenitores quando relativamente jovem), idade, obesidade, imobilização prolongada, cirurgia de grande porte ou trauma extenso.

Deve-se considerar o aumento do risco de tromboembolismo no puerpério (para mais informações veja o item “Gravidez e Lactação”).

O tratamento deve ser interrompido imediatamente caso ocorram sintomas ou suspeita de processos trombóticos arteriais ou venosos.

➤ Tumores

Em casos raros após o uso de substâncias hormonais, tais como a contida neste produto, foi observado desenvolvimento de tumor hepático benigno e, ainda mais raramente, maligno. Em casos isolados, estes tumores provocaram hemorragia intra-abdominal com risco para a vida da paciente. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial de usuárias que apresentarem dor intensa em abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal.

➤ Outros

Deve-se manter cuidadosa supervisão médica em paciente com diabetes.

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 Primolut®-Nor (acetato de noretisterona).

Pacientes com histórico de depressão psíquica devem ser observadas cuidadosamente e o medicamento deve ser descontinuado em caso de recorrência de depressão grave.

➤ Consultas médicas

Antes de iniciar ou retomar o tratamento com Primolut®-Nor (acetato de noretisterona), é necessário obter histórico clínico detalhado e realizar exames clínicos e ginecológicos, considerando os itens descritos em “Contra-indicações” e “Advertências e Precauções”; estes acompanhamentos devem ser repetidos durante o uso de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona). A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas nas condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada paciente, mas devem, em geral, incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, e também deve incluir citologia cervical.

➤ **Razões para descontinuar imediatamente o uso de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona)**

Aparecimento pela primeira vez de cefaleia do tipo enxaqueca ou cefaleia com frequência e intensidade não-habituais; perturbações repentinas dos sentidos (por exemplo, distúrbios da visão ou audição); primeiros sinais e/ou sintomas de tromboflebite ou tromboembolismo (por exemplo, edema ou dores não-habituais nas pernas, dores do tipo pontada ao respirar, tosse sem motivo aparente); sensação de dor e aperto no peito; cirurgias planejadas (seis semanas antes da data prevista); imobilização forçada (como, por exemplo, em acidentes), início de icterícia ou de hepatite não-ictérica; prurido generalizado; aumento considerável da pressão arterial; gravidez.

➤ **Gravidez e Lactação**

- Gravidez

O uso de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) é contraindicado durante a gravidez.

- Lactação

Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) não deve ser utilizado durante a amamentação.

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

➤ **Efeitos na habilidade para dirigir ou operar máquinas**

Não há conhecimento de efeitos na habilidade para dirigir veículos ou operar máquinas.

➤ **Advertências adicionais com base na metabolização parcial da noretisterona a etinilestradiol**

Após administração oral, a noretisterona é parcialmente metabolizada a etinilestradiol, resultando em uma dose equivalente a aproximadamente 4 a 6 mcg de etinilestradiol por 1 mg de noretisterona / acetato de noretisterona administrada oralmente (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Devido à conversão parcial de noretisterona a etinilestradiol, espera-se que a administração de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) resulte em efeitos farmacológicos similares aos vistos com os contraceptivos orais combinados (COCs). Portanto, as seguintes advertências gerais associadas aos COCs também devem ser consideradas adicionalmente.

- Distúrbios circulatórios

O risco de 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 pílulas) 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 COC contendo estrogênio em baixa dose (< 50 mcg 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.

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

O TEV, manifestado como trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar, 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, veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas em usuárias de COCs.

Sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir: inchaço unilateral de membro inferior ou ao longo de uma 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 vermelhidão da pele da perna.

Sintomas da embolia pulmonar (EP) podem incluir: início súbito de dispnéia inexplicável ou taquipneia; tosse de início abrupto que pode levar a hemoptise; dor aguda no peito, que pode aumentar com a respiração profunda; ansiedade; tontura severa ou vertigem; taquicardia ou arritmia cardíaca. Alguns destes sintomas (por exemplo, falta de ar, tosse) não são específicos e podem ser interpretados erroneamente, como eventos mais comuns ou menos graves (por exemplo, infecções do trato respiratório).

Um evento tromboembólico arterial pode incluir acidente vascular cerebral (AVC), oclusão vascular ou infarto do miocárdio (IM).

Sintomas de um AVC podem incluir: diminuição da sensibilidade ou da força motora afetando, de forma súbita, face, braço ou perna, especialmente em um lado do corpo; confusão súbita, dificuldade em 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 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, pescoço, braços, estômago; saciedade, indigestão ou sensação de asfixia; sudorese, náuseas, vômitos ou tontura; fraqueza extrema, ansiedade ou dispnéia; taquicardia ou arritmia cardíaca.

Eventos tromboembólicos arteriais podem provocar risco para a vida da paciente 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. Esse risco aumentado pode ser maior que o simples risco cumulativo de fatores. Um COC não deve ser prescrito em caso de avaliação de risco-benefício negativa (ver “Contraindicações”).

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

- idade;
- obesidade (índice de massa corpórea acima de 30 kg/m²);
- histórico familiar positivo (ou seja, 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 mulher 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 um 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 à 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 destes, 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), hiperhomocisteinemia, deficiências de antitrombina III, de proteína C e de proteína S, anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Na avaliação da relação risco / benefício, o médico deve considerar que o tratamento adequado de uma condição 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 (< 0,05 mg de etinilestradiol).

- Tumores

O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção persistente por HPV (papilomavirus humano). Alguns estudos epidemiológicos indicaram que o uso de COCs por período prolongado pode contribuir ainda mais 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 de 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 de idade, 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 evidência 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 alguma vez utilizaram COCs tendem a ser clinicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs.

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

- Outras condições

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar desta, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COCs.

Embora tenham sido relatados discretos aumentos na 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 COC 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 uso de COC, no entanto, a evidência de uma associação com o uso de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda de audição relacionada com a otosclerose.

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

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 colestatia que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação ou durante o uso anterior de esteroides sexuais, requer a descontinuação do uso de COCs.

O uso de COCs tem sido associado à doença de Crohn e à colite ulcerativa.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações a seguir foram reportadas na literatura para contraceptivos orais combinados e podem ser relevantes também para Primolut®-Nor (acetato de noretisterona). 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 Primolut®-Nor (acetato de noretisterona)

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, produtos contendo Erva de São João e rifabutina.

➤ 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 nucleosídeos 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 Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) sobre outros medicamentos

Os progestógenos podem interferir com o metabolismo de 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”).

- Exames laboratoriais

O uso de progestógenos pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoideana, 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Proteger da umidade. Proteger da luz.

O prazo de validade de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

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

“Não use medicamento com 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

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

A eficácia de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) pode ser reduzida em caso de esquecimento da tomada de algum comprimido. No caso de esquecimento da tomada de comprimido a paciente deve tomar somente o último comprimido esquecido assim que se lembrar, e continuar a tomar os comprimidos no horário habitual.

Caso seja necessária a proteção contraceptiva, deverá ser usado um método contraceptivo não-hormonal (método de barreira).

➤ Hemorragia disfuncional

A dose recomendada é de 15 mg/dia (um comprimido e meio por dia) durante 10 dias. Na maioria dos casos isso irá interromper o sangramento uterino não associado a lesões orgânicas dentro de 1 a 3 dias, entretanto, a administração de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) deve ser mantida de forma regular, mesmo após o sangramento ter cessado, até o final do período de tratamento (10 dias). Aproximadamente 2 a 4 dias após a suspensão da medicação ocorrerá sangramento por privação que, em intensidade e duração, corresponde à menstruação normal.

- Sangramento leve durante o período de ingestão de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona)

Ocasionalmente pode ocorrer um sangramento leve após a cessação inicial do sangramento. Também nestes casos a ingestão de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) não deve ser interrompida ou suspensa.

- Persistência da hemorragia, sangramento de escape intenso

Se o sangramento vaginal não cessar, apesar da ingestão regular de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona), deve-se considerar uma causa orgânica ou um fator extragenital (ex. pólipos, carcinoma situado na porção superior do colo uterino ou no endométrio, mioma, resíduo de abortamento, gravidez ectópica, ou distúrbios de coagulação) e adotar as medidas necessárias. Isto também é aplicado aos casos nos quais, após a parada inicial do sangramento, voltam a ocorrer sangramentos intensos durante o período de ingestão de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona).

- Profilaxia de recidivas

Para evitar as recidivas da hemorragia disfuncional em pacientes com ciclos anovulatórios, é recomendado administrar Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) profilaticamente: 5 mg/dia (meio comprimido por dia) ou 10 mg/dia (um comprimido por dia) do 16º ao 25º dia do ciclo (1º dia do ciclo = 1º dia do último sangramento). O sangramento por privação ocorrerá alguns dias após a administração do último comprimido de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona).

➤ Amenorreia primária e secundária

Tratamento hormonal para amenorreia secundária pode ser iniciado apenas após exclusão da possibilidade de gravidez.

Antes de iniciar o tratamento para amenorreia primária ou secundária deve ser excluída a presença de tumor hipofisário produtor de prolactina. Não se pode descartar a possibilidade de que macroadenomas aumentem de tamanho quando expostos a altas doses de estrogênio por períodos prolongados.

A preparação do endométrio com um estrogênio deve ser realizada (por exemplo, por 14 dias) antes de iniciar o tratamento com Primolut®-Nor (acetato de noretisterona). Em seguida, administrar Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) na dose recomendada de 5 mg/dia (meio comprimido por dia) ou 10 mg/dia (um comprimido por dia), durante 10 dias. O sangramento por privação ocorrerá alguns dias após a administração do último comprimido.

Em pacientes que apresentam produção suficiente de estrogênio endógeno, pode ser feita uma tentativa para suspender o tratamento estrogênico e induzir um padrão de sangramento cíclico, através da administração de um comprimido por dia de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona), do 16º ao 25º dia do ciclo.

➤ **Síndrome pré-menstrual, mastopatia**

Sintomas pré-menstruais, como cefaleia, estados depressivos, retenção de líquido, sensação de tensão nas mamas pode ser aliviado com a administração de 5 mg/dia (meio comprimido por dia) até 15 mg/dia (um comprimido e meio por dia), durante a fase lútea do ciclo.

➤ **Retardamento da menstruação**

Com a administração de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona), a menstruação pode ser retardada.

Entretanto, o retardamento da menstruação deve ser restrito àqueles casos nos quais não existe qualquer possibilidade de ocorrência de gravidez no ciclo em questão.

A dose recomendada é de 10 mg/dia (um comprimido por dia) ou 15 mg/dia (um comprimido e meio por dia), durante no máximo 10 a 14 dias, iniciando o tratamento três dias antes da data prevista para a menstruação. O sangramento menstrual surge 2 a 3 dias após a suspensão da medicação.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são mais comuns nos primeiros meses após o início do tratamento com Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) e diminuem com a continuação deste. Em adição aos efeitos adversos listados em “Advertências e Precauções”, foram relatadas as seguintes reações adversas com o uso de Primolut®-Nor (acetato de noretisterona), embora nem sempre uma relação de causalidade possa ser confirmada.

A tabela a seguir relaciona as reações adversas por classificação de sistema corpóreo MedDRA (MedDRA SOCs). As frequências são baseadas nos dados de pós-comercialização e literatura.

Classificação por sistema corpóreo (MedDRA)	Muito comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muito Raro (< 1/10.000)
Distúrbios no sistema imunológico				Reações de hipersensibilidade	
Distúrbios no sistema nervoso		Cefaleia	Enxaqueca		
Distúrbios nos olhos					Distúrbios visuais
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino					Dispneia
Distúrbios gastrintestinais		Náusea			
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos				Urticária, erupção cutânea	
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	Sangramento vaginal/uterino				
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Edema			

Foi utilizado o termo MedDRA mais apropriado para descrever uma determinada reação e seus sinônimos e condições relacionadas.

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

10. SUPERDOSE

Estudos de toxicidade aguda realizados em animais com acetato de noretisterona não indicaram risco de reações adversas agudas em caso de ingestão acidental de um múltiplo da dose requerida para terapia diária.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.0497.1500

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

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado por:
Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.
São Paulo – SP
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/06/2022.

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
09/2022	Gerado no momento do protocolo	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/04/2022	1534823/22-1	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	20/06/2022	Dizeres Legais	VP VPS	Comprimido 10 mg