

HORA H UNO®

Indústria Farmacêutica Melcon do Brasil SA.
Comprimido
1,5 mg

BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução – RDC nº 47/2009

Hora H uno®
levonorgestrel

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimido de 1,5 mg. Embalagem com 1 comprimido.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido Hora H uno® contém:

levonorgestrel 1,5 mg

Excipientes: amidoglicolato de sódio, lactose, celulose microcristalina, amido, dióxido de silício, talco, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado à profilaxia de gravidez, após uma relação sexual sem proteção por método contraceptivo, ou quando há suspeita de falha do método anticoncepcional rotineiramente utilizado.

Hora H uno® é um contraceptivo de emergência e deve ser utilizado apenas nas seguintes situações:

- em casos de suspeita de falha do método contraceptivo normalmente utilizado (por exemplo: ruptura ou deslocamento do preservativo masculino ou feminino, que tenha permitido contato do esperma na genitália feminina; deslocamento, ruptura ou remoção antecipada do diafragma ou capuz cervical; falha na interrupção o coito com contato do esperma na genitália feminina, cálculo incorreto do método periódico de abstinência; expulsão/extrusão de D.I.U ou implante subcutâneo; em caso de ter ocorrido relação sexual desprotegida em momento de uso incorreto da pílula anticoncepcional rotineira);
- em casos de relação sexual sem proteção por método contraceptivo;
- em casos de agressão sexual por meio de força física.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Após um coito único, a probabilidade de ocorrer gravidez, desde que nenhum método contraceptivo tenha sido utilizado, é de aproximadamente 8%, considerando um ciclo menstrual regular, sendo que com a substância ativa levonorgestrel (1,5 mg em uma única dose e utilizado dentro de 72 horas após coito desprotegido) é de 2%. Quanto mais tardio for o uso em relação ao ato sexual desprotegido, maior o índice de falha. Dessa forma, após um único ato de coito desprotegido, o levonorgestrel pode falhar em cerca de 2% das mulheres que o usam corretamente (as chances de gravidez são aproximadamente quatro vezes maiores quando nenhum contraceptivo de emergência é usado).

Após um único ato de coito desprotegido, o tratamento pode falhar em cerca de 2% das mulheres que usam Hora H uno® mesmo dentro do prazo de administração de 72 horas após o coito. O índice de falha de Hora H uno® está baseado em uma única utilização do medicamento. Caso Hora H uno® seja usado em mais que uma ocasião, o índice de falha cumulativo poderá ser mais elevado.

Em geral, as pílulas contraceptivas de emergência são menos eficazes que os métodos contraceptivos regulares. Uma vez que o índice de gravidez é baseado em uma única utilização, tais índices não podem ser comparados com os índices de falha dos contraceptivos usados regularmente, os quais são baseados em um ano completo de uso.

Se as pílulas utilizadas para contracepção de emergência tivessem a indicação para serem usadas frequentemente, o índice de falha durante um ano completo de uso seria mais elevado do que o dos contraceptivos hormonais regulares. Portanto, as pílulas contraceptivas de emergência são inapropriadas para uso regular, não devendo ser utilizadas como método contraceptivo de rotina. O tratamento não deve ser desnecessariamente tardio já que a eficácia pode declinar com o tempo.

Não há recomendação para aumento da dose de Hora H uno® em mulheres obesas ou com sobrepeso.

Até o momento, não foram observados maiores índices de falhas com Hora H uno[®] nesse subgrupo populacional, de acordo com dados clínicos de farmacovigilância pós-comercialização do produto.

Os métodos de contracepção de emergência em dose única ou duas doses de levonorgestrel foram avaliados em estudo randomizado com 118 voluntárias alocadas entre dois grupos: levonorgestrel, duas doses de 0,75 mg, em intervalo de 12 horas (grupo A) e levonorgestrel, dose única de 1,5 mg (grupo B).

Onze casos de gestação (1,0%) foram relatados (7 no grupo A e 4 no grupo B). O risco relativo bruto de gestações foi similar nos dois grupos (RR = 0,71, 95% CI = 0,32-1,55, $p > 0,05$). Por outro lado, a taxa de eficácia estimada de 86,80% no grupo A foi significativamente inferior ao de 92,99% ($p < 0,05$) do grupo B. As taxas de gravidez aumentaram com atraso no início do tratamento e se atos de relação sexual desprotegida ocorreram após o tratamento. Concluiu-se que ambos os regimes eram eficazes e seguros.

O levonorgestrel foi comparado ao acetato de ulipristal na prevenção da gravidez, quando administrado 72 horas após coito desprotegido, de acordo com um estudo randomizado, simples-cego (n=2221). O estudo era cego para os participantes, mas não para os investigadores. As pacientes foram randomizadas, baseadas no local do estudo e no tempo do coito desprotegido (dentro de 72 horas e de 72 a 120 horas), para receberem acetato de ulipristal 30 mg (n=844) ou levonorgestrel 1,5 mg (n=852). Na análise de eficácia avaliável da população que recebeu contracepção de emergência dentro de 72 horas após o coito (*endpoint* primário), houve 22 casos de gravidez (2,6%; 95% de intervalo de confiança, 1,7 a 3,9) no grupo de levonorgestrel. Ambos os grupos de tratamento tiveram taxas significativamente baixas observadas em comparação com a taxa esperada de gravidez na ausência de contracepção de emergência dentro de 72 horas do coito desprotegido; sendo de 2,6% taxa de gravidez observada VS 5,4% de taxa de gravidez esperada, para o grupo de levonorgestrel ($p=0,001$). A menstruação apresentou atraso após a contracepção de emergência em 2,1 +/- 8,2 dias no grupo de ulipristal e ocorreu 1,2 +/- 7,9 dias mais cedo que o esperado no grupo de levonorgestrel ($p=0,001$). A duração do sangramento não foi afetada.

Um estudo esclareceu se o levonorgestrel possui efeito sobre a fertilização ou implantação. Nesse estudo, 99 mulheres participaram, sendo recrutadas no momento em que precisaram de contracepção de emergência. Todas as mulheres receberam levonorgestrel 1,5 mg em dose única durante a consulta clínica. Amostras sanguíneas foram colhidas imediatamente antes da ingestão do comprimido para estimativa do LH sérico, níveis de estradiol e progesterona para o cálculo do dia da ovulação. Baseando-se nos dados endócrinos, os autores estimaram que o tempo de ovulação manteve-se em torno do período de ± 24 horas com acurácia em torno de 80%. As mulheres foram seguidas por 4 a 6 semanas para averiguação da ocorrência de gravidez. A efetividade do método contraceptivo, quando tomado antes e após a ovulação, foi determinada. Três mulheres engravidaram, apesar do uso de levonorgestrel (taxa de gravidez: 3,0%). O dia 0 foi determinado como dia da ovulação. As três mulheres que engravidaram tiveram ato sexual desprotegido entre os dias 1 e 0 e tomaram o levonorgestrel no dia 2, baseados nos dados endócrinos. Entre as 17 mulheres que tiveram o ato no período fértil do ciclo e que utilizaram o levonorgestrel após a ovulação (dia 1 a 2), os autores puderam esperar três ou quatro casos de gravidez, sendo constatados três casos. Entre as 34 mulheres que se submeteram ao intercurso sexual nos dias -5 e -2 do período fértil e que utilizaram o levonorgestrel antes ou no dia da ovulação, quatro casos de gravidez foram esperados, mas não foram observados. Concluindo, o fato de que todos os três casos de gravidez deste estudo ocorreram quando as mulheres utilizaram o levonorgestrel por volta de 2 dias após a ovulação sugerem que o levonorgestrel pode ser menos eficaz ou ineficaz se tomado no período pós-fertilização.

AROWOJOLU AO, OKEWKIE IA, et al. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians. *Contraception*. 2002; 66(4); 269-73.

GLASIER AF, CAMERON ST, FINEPM, et al: Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9714):555-562.

NOVIKOVA N, WEISBERG E, STANCZYK FZ, CROXATTO HB, FRASER IS: Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception* 75 (2007) 112-118.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- **Propriedades Farmacodinâmicas**

O mecanismo de ação do levonorgestrel quando usado na contracepção de emergência pode variar dependendo da fase do ciclo menstrual em que for utilizado. Sua ação pode se dar: inibindo ou retardando a ovulação; alterando a motilidade tubária e, com isso, dificultando a passagem do óvulo e/ou do espermatozoide pela mesma; dificultando a penetração do espermatozoide no muco cervical. O levonorgestrel não exerce efeitos de interrupção sobre uma gravidez após a implantação da blástula no endométrio.

- **Propriedades Farmacocinéticas**

Quimicamente o levonorgestrel é a d(-)-13-beta-etil-17-alfa-etinil-17-beta-hidroxigon-4-en-3-ona, um progestogênio totalmente sintético. Sua absorção é rápida e completa após administração oral com biodisponibilidade de quase 100%.

Diferentemente do norgestrel, o levonorgestrel não sofre efeito de primeira passagem, um importante contribuidor para a variabilidade interindividual, e apresenta alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (97,5%).

Após uma única dose de levonorgestrel (1,5 mg), os parâmetros farmacocinéticos obtidos foram: $C_{\text{máx}} = 39,3$ nmol/l; $T_{\text{máx}} = 2,5$ horas; $V_d = 260,0$ L; $T_{1/2} = 43,3$ horas; AUC nas primeiras 12 horas foi de 282,4 nmol/L/h e nas primeiras 24 horas foi de 415,9 nmol/L/h.

O levonorgestrel apresenta vários metabólitos, sendo os principais, 3a, 5b e 3a,5a-tetraidrolevonorgestrel, que são excretados principalmente pela urina e, em menor proporção, pelas fezes. Não está ainda determinado se seus metabólitos são biologicamente ativos ou não. O levonorgestrel radiomarcado penetra no leite materno.

O tempo médio estimado para início da ação terapêutica após a administração de Hora H uno[®] é de 1 hora.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hora H uno[®] não deve ser utilizado quando houver sangramento genital anormal ou de origem desconhecida ou quando há hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula. Hora H uno[®] não deve ser utilizado durante a gravidez.

Hora H uno[®] não deve ser administrado em casos de gravidez confirmada ou suspeita.

Categoria de risco na gravidez: X.

Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

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

“Este medicamento é contraindicado para uso por homens.”

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hora H uno[®] não deve ser utilizado como método anticoncepcional de rotina.

Hora H uno[®] tem taxas elevadas de hormônio e seu uso repetido ainda não têm sua segurança estabelecida. Para uso rotineiro há outros métodos anticoncepcionais mais eficazes.

Hora H uno[®] não protege para risco de gravidez por relações sexuais sem proteção anticoncepcional que tenham ocorrido antes do período para o qual foi indicado, e nem protege para relações sexuais desprotegidas que ocorram após seu uso.

Após o uso do Hora H uno[®] deve-se usar outros métodos anticoncepcionais (por exemplo, o preservativo) até a próxima menstruação.

Hora H uno[®] não protege contra doenças sexualmente transmissíveis.

Antes de iniciar o tratamento é aconselhável fazer exame de laboratório para verificar se já existe gravidez.

“Este medicamento causa malformação ao bebê se usado durante a gravidez.”

Hora H uno[®] não deve ser usado em casos de gravidez confirmada ou suspeita. Nestes casos ele não impede a evolução da gravidez.

O levonorgestrel pode passar para o leite humano. O uso durante a amamentação é contraindicado antes das 6 semanas após o parto. Em caso de uso do Hora H uno[®] é recomendável suspender a amamentação temporariamente.

Estudo em lactentes de usuárias portadoras de implantes de levonorgestrel não evidenciou alterações nos bebês. Entretanto, não foram estudados os efeitos sobre o lactente e sobre a lactação em usuárias de levonorgestrel no esquema posológico empregado para contracepção de emergência. Recomenda-se interrupção temporária da amamentação em caso de uso do Hora H uno[®].

Se após o uso do Hora H uno[®] a menstruação atrasar mais de sete dias da data prevista, deve-se avaliar a possibilidade de ocorrência de gravidez.

Em caso de falha da contracepção de emergência, com ocorrência de gravidez, recomenda-se avaliação por exame complementar para verificar a posição normal da gravidez (gestação tópica ou ectópica).

Se após o uso de Hora H uno® houver atraso ou irregularidade menstrual acompanhados de dor no abdômen inferior, a possibilidade de gravidez ectópica deverá ser excluída.

O uso de Hora H uno® pode causar tontura. Nestes casos deve-se evitar dirigir veículos ou operar máquinas.

Em pacientes portadoras ou com história de doenças hepáticas ativas ou tumores hepáticos; em doenças da vesícula biliar; carcinoma de mama, útero ou ovário; tromboflebite ativa ou doenças tromboembólicas, cardiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral, trombose de retina, embolia pulmonar prévia; diátese hemorrágica; história prévia de hipertensão intracraniana idiopática, de gestação ectópica, de icterícia gravídica ou decorrente do uso de anticoncepcionais, Hora H uno® deve ser administrado após consideração cautelosa da relação risco/benefício.

Outras condições que também requerem observação cautelosa são: asma, doenças cardiovasculares graves, hipertensão, enxaqueca, epilepsia, doenças renais, diabetes mellitus, hiperlipidemias (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia) e história de estados depressivos graves.

A eficácia de Hora H uno® pode ficar reduzida nas seguintes situações:

- se ocorrer vômitos dentro de 3-4 horas da ingestão do medicamento;
- nos casos de síndromes mal absorptivas (como Doença de Chron e retocolite ulcerativa);
- com o uso concomitantes com medicamentos que interagem com o levonorgestrel (vide item 6 “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”);
- se utilizado de maneira não adequada (após 72 horas do intercurso sexual, antes de intercurso sexual desprotegido, após a ocorrência de concepção – vide item 8 “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

O tratamento não deve ser tardio já que a eficácia pode declinar se o mesmo for iniciado após as primeiras 24 horas.

Hora H uno® é recomendado somente para as situações de emergência listadas acima (vide “Indicações”), não sendo indicado para o uso rotineiro como contraceptivo.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Este medicamento é para uso em mulheres adultas em idade fértil. Os dados de segurança obtidos com emprego deste medicamento em mulheres jovens com potencial para engravidar e menores de 17 anos de idade são limitados, não estando definida a segurança quanto ao emprego nesta faixa etária.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento:

Gravidade: Moderada

Efeito da interação: algumas drogas podem acelerar o metabolismo de contraceptivos orais quando tomados concomitantemente, sendo assim, estas tem capacidade de reduzir a eficácia dos contraceptivos orais.

Medicamentos: barbitúricos, fenitoína, fenilbutazona, rifampicina, griseofulvina, determinados antibióticos das classes de penicilâmicos, cefalosporinas e tetraciclina (amoxicilina, ampicilina, oxacilina, penicilina G, penicilina G procaína, penicilina V, ticarcilina, ácido clavulâmico, cefaclor, cefadroxil, cefixime, ceftazidime, cefuroxime, tetraciclina, oxitetraciclina, cloxacilina, dicloxacilina, doxiciclina, eritromicina, limeciclina, tigeciclina ou minociclina), oxcarbazepina, carbamazepina, primidona, clobazam, antirretrovirais (delavirdina, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, ritonavir), griseofulvina, goma guar, isotretinoína, micofenolato mofetil e aminoglutetimida.

Efeito da interação: aumento da exposição ao contraceptivos orais.

Medicamentos: amiodarona, teriflunomida.

Efeito da interação: aumento da exposição ao medicamento e sua toxicidade (não contraceptivo).

Medicamentos: ciclosporina, fentanil.

Efeito da interação: aumenta do risco tromboembólico.

Medicamento: ácido trenaxêmico.

Efeito da interação: aumenta do medicamento (não contraceptivo).

Medicamento: betametasona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, clomipramina, lamotrigina, metoprolol.

Efeito da interação: aumenta ou diminui a eficácia anticoagulante.

Medicamento: dicumarol, varfarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Hora H uno[®] deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta validade de 24 meses a contar da data de 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 do medicamento

Hora H uno[®] é um comprimido circular de cor branca.

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

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido de Hora H uno[®] deve ser administrado por via oral o mais breve possível após a relação sexual desprotegida, não ultrapassando 72 horas, pois ocorre diminuição da eficácia significativa quando há demora para a administração do comprimido. Quanto mais longe do momento do intercurso sexual desprotegido for a administração do medicamento, menor será sua eficácia.

Se ocorrer vômito dentro de 3-4 horas após a ingestão do comprimido, deve-se repetir a dose.

A segurança e eficácia de Hora H uno[®] somente são garantidas na administração por via oral.

Hora H uno[®] deve ser administrado no limite máximo de um comprimido de 1,5 mg ao dia e em dose única.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas muito comuns (> 1/10):

Sangramento uterino irregular (alterações do padrão menstrual, menstruação irregular, menorragia).

Alterações no volume ou duração do fluxo menstrual ou na data esperada para o início do ciclo menstrual seguinte ao uso do Hora H uno[®]. Algumas mulheres podem experimentar pequenos sangramentos de escape após tomar Hora H uno[®].

A maioria das mulheres terá seu período menstrual seguinte ao uso do Hora H uno[®] na data esperada ou mais cedo. A menstruação pode se alterar após a utilização de Hora H uno[®]. Em geral, o fluxo menstrual será semelhante ao habitual, porém em alguns casos, o fluxo poderá ser maior ou menor. Os padrões de menstruação podem ser irregulares entre as mulheres que fizeram uso da medicação. A maioria das mulheres terá sua menstruação ocorrendo dentro do prazo previsto. Em 57% dos casos, a menstruação ocorrerá dentro de um intervalo de 2 dias em relação ao dia esperado. Em 5% dos casos, pode ocorrer atraso superior a 7 dias. Em casos de atraso menstrual superior a uma semana, deve-se considerar a possibilidade de ocorrência de gravidez. Antecipação da menstruação também pode ocorrer.

Outras reações adversas muito comuns: náusea, fadiga, dor abdominal inferior, cefaléia e tontura.

Reações adversas comuns (> 1/100 e < 1/10):

Sensibilidade mamária, diarreia e vômito.

Reações adversas sem frequência conhecida:

Aumento de peso, icterícia, elevação da pressão arterial, elevação do colesterol, elevação da glicemia, gestação ectópica.

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”



10. SUPERDOSE

Efeitos adversos graves não têm sido relatados após a ingestão aguda de doses grandes de contraceptivos orais. A superdose pode causar náusea e pode acarretar hemorragia genital.

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

11. DIZERES LEGAIS

Registro M.S. Nº 1.5589.0003

Farm. Responsável: Olívia M.C. de Queiroz

CRF-GO 10.985

Fabricado e Registrado por:

INDÚSTRIA FARMACÊUTICA MELCON DO BRASIL S.A

Rua VP-2, Qd. 05, Módulo 7 – DAIA – CEP:75132-055

Anápolis - GO

CNPJ: 04.338.716/0001-54

Indústria Brasileira

“VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA”



ANEXO B

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/09/2014	Não se aplica	10457- SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão do texto de bula adequado a RDC 47/2009 e ao medicamento de referência.	VPS	- 1,5 mg x 1 comprimido;