



Science for a Better Life

# **Primosiston®**

Bayer S.A.

Comprimidos

2 mg acetato de noretisterona + 0,01 mg etinilestradiol



Science for a Better Life

**Primosiston®**  
**acetato de noretisterona**  
**etinilestradiol**

**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.

**USO ORAL**  
**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 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 consequentemente 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.



Science for a Better Life

#### **- 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 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.



Science for a Better Life

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 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 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



Science for a Better Life

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 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 realizados com ésteres de noretisterona ou etinilestradiol.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**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, síndrome 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 cefaleia do tipo enxaqueca ou cefaleias com frequência e intensidade fora do habitual, perturbações repentinas dos sentidos (por exemplo,**



Science for a Better Life

distúrbios da visão ou audição); primeiros sinais e/ou sintomas de tromboflebitas 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, também se recomenda a interrupção do tratamento.

➤ **Gravidez e Lactação**

O uso de Primosiston® está contraindicado durante a gravidez. 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.

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

➤ **Habilidade para dirigir ou operar máquinas**

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

## **6. 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. Consequentemente, as concentrações plasmática e tecidual podem aumentar (por exemplo, ciclosporina) ou diminuir (por exemplo, lamotrigina).

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

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

Este medicamento tem validade de 18 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**



Science for a Better Life

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.

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

➤ **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.



Science for a Better Life

**- 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”**

**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 de Primosiston® 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.

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

MS-1.7056.0071

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura  
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

**Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.**  
São Paulo - SP

Registrado por: **Bayer S.A.**

Rua Domingos Jorge, 1.100 - Socorro





Science for a Better Life

04779-900 - São Paulo – SP  
C.N.P.J. n.º 18.459.628/0001-15  
**[www.bayerhealthcare.com.br](http://www.bayerhealthcare.com.br)**  
**Indústria Brasileira**

**SAC 0800 7021241**  
**[sac@bayer.com](mailto:sac@bayer.com)**

**Venda sob prescrição médica**

**VE0214-0306**





Science for a Better Life

### Histórico de alteração da bula

#### Bula Profissional de saúde

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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/VP S)	Apresentações relacionadas
27/06/2014	0508256/14-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VPS	Comprimidos 2 mg acetato de noretisterona + 0,01 mg etinilestradiol
Não aplicável	Não aplicável	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/2012	0675462/12-7	Inclusão de Novo Acondicionamento	04/08/2014	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Comprimidos 2 mg acetato de noretisterona + 0,01 mg etinilestradiol