

**NORESTIN<sup>®</sup>**

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

**Comprimido**

**noretisterona**

**0,35 mg**

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

---

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

#### APRESENTAÇÕES

Comprimido 0,35 mg – Caixa com 35 comprimidos.

#### USO ORAL

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

noretisterona.....0,35 mg

Excipientes: croscarmelose sódica, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, talco, estearato de magnésio, lactose, corante vermelho 40 laca de alumínio.

---

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Contraceção. Tratamento das hemorragias uterinas disfuncionais e distúrbios do ciclo menstrual. Dismenorreia. Tensão pré-menstrual. Algias pélvicas. Mastodínia. Distúrbios da fertilidade por insuficiência progestínica.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em humanos, a noretisterona provou ser um inibidor altamente efetivo da ovulação. O contraceptivo oral Norestin® previne a concepção através da supressão da ovulação em aproximadamente metade das usuárias, do espessamento do muco cervical para inibir a penetração do esperma, da diminuição do ciclo médio do hormônio luteinizante (LH) e de picos do hormônio folículo-estimulante (FSH), da diminuição do movimento do óvulo pelas trompas de falópio, e afetando adversamente a implantação por alteração do endométrio.

Se usados perfeitamente, a taxa de falha no primeiro ano para contraceptivos orais à base de progestagênicos é de somente 0,5%. No entanto, a taxa de falha típica é estimada como próxima a 5%, devido a pílulas atrasadas ou omitidas. A Tabela 1 lista as taxas de gravidez para usuárias de todos os principais métodos de contraceção.

**Tabela 1: Porcentagem de mulheres passando por uma gravidez indesejada durante o primeiro ano de uso típico e o primeiro ano de uso perfeito de contraceptivos e a porcentagem continuando o uso ao final do primeiro ano. Estados Unidos.**

| Método   | % de mulheres experienciando uma gravidez indesejada dentro do primeiro ano de uso |                           | % de mulheres continuando o uso no 1º ano <sup>3</sup> |
|--|--|---------------------------|--|
|  | Uso típico <sup>1</sup>  | Uso perfeito <sup>2</sup> |  |
| Sem uso de método contraceptivo <sup>4</sup>                           | 85   | 85                        |  |
| Espermecidas <sup>5</sup>  | 26   | 6                         | 40   |
| Abstinência periódica  | 25   |                           | 63   |
| Tabelinha (Ogino-Knaus)  |  | 9                         |  |
| Método de ovulação   |  | 3                         |  |
| Sintotérmico <sup>6</sup>  |  | 2                         |  |
| Pós-ovulação   |  | 1                         |  |
| Capuz cervical <sup>7</sup>  |  |                           |  |
| Mulheres com paridade  | 40   | 26                        | 42   |
| Mulheres nuligestas  | 20   | 9                         | 56   |
| Esponja cervical   |  |                           |  |
| Mulheres com paridade  | 40   | 20                        | 42   |
| Mulheres nuligestas  | 20   | 9                         | 56   |
| Diafragma <sup>7</sup>   | 20   | 6                         | 56   |
| Coito interrompido   | 19   | 4                         |  |
| Preservativo <sup>8</sup>  |  |                           |  |
| Feminino   | 21   | 5                         | 56   |
| Masculino  | 14   | 3                         | 61   |
| Pílula   | 5  |                           | 71   |
| <b>Progestagênio somente</b>   |  | <b>0,5</b>                |  |
| Combinada  |  | 0,1                       |  |
| Dispositivo intrauterino   |  |                           |  |
| Cobre T380A  | 0,8  | 0,6                       | 78   |
| Sistema intrauterino de liberação hormonal – levonorgestrel 20 mcg/dia | 0,1  | 0,1                       | 81   |
| Depo-Provera <sup>®</sup>  | 0,3  | 0,3                       | 70   |
| Norplant <sup>®</sup> e Norplant-2 <sup>®</sup>                        | 0,05   | 0,05                      | 88   |
| Esterilização feminina   | 0,5  | 0,5                       | 100  |
| Esterilização masculina  | 0,15   | 0,10                      | 100  |

Fonte: referência 1

<sup>1</sup> Dentre os casais típicos que iniciam o uso de um método (não necessariamente pela primeira vez), a porcentagem daqueles que vivenciaram uma gravidez acidental durante o primeiro ano se eles não pararam o uso por qualquer outra razão.

<sup>2</sup> Dentre os casais que iniciaram o uso de um método (não necessariamente pela primeira vez) e aqueles que o usaram perfeitamente (ambos consistente e corretamente), a porcentagem daqueles que vivenciaram uma gravidez acidental durante o primeiro ano se eles não pararam o uso por nenhuma outra razão.

<sup>3</sup> Dentre os casais tentando evitar gravidez, a porcentagem que continuou a usar o método por 1 ano.

<sup>4</sup> As porcentagens em mulheres vivenciando uma gravidez não pretendida dentro do primeiro ano de uso foram baseadas em dados de população em que a contracepção não é usada e de mulheres que cessaram o uso de contracepção com o intuito de engravidarem. Dentre estas populações, cerca de 89% engravidaram dentro de 1 ano. Esta estimativa diminuiu levemente (para 85%) para representar a porcentagem que iria engravidar dentro de 1 ano dentre as mulheres agora contando com métodos reversíveis de contracepção se elas abandonassem a contracepção como um todo.

<sup>5</sup> Espuma, cremes, géis, supositórios vaginais, e filme vaginal.

<sup>6</sup> Método do muco cervical (ovulação) suplementado por calendário nas fase pré-ovulatória e temperatura basal corporal na fase pós-ovulatória.

<sup>7</sup> Com creme ou geleia espermicida.

<sup>8</sup> Sem espermicidas.

A eficácia de noretisterona como um contraceptivo oral foi avaliada em 2.925 pacientes em um estudo clínico de noretisterona 0,35 mg administrado diariamente. Um total de 1.801 pacientes completaram 6 meses de terapia, 1.380 pacientes completaram 12 meses, 828 completaram 18 meses, 203 pacientes completaram 24 meses, e 24 pacientes completaram 30 meses de terapia.

Durante o total de 26.713 meses de terapia, 52 casos de gravidez foram registrados (taxa de gravidez de 2,34 por 100 mulheres-ano). Destes, 26 casos de gravidez foram relatadas como associadas ao uso incorreto dos comprimidos. Os 26 casos de gravidez restantes foram relatados como associados à falha do método (taxa de gravidez de 1,17 por 100 mulheres-ano). As taxas cumulativas de gravidez para este estudo estão mostradas na Tabela 2.

| Meses de terapia | Meses de uso | Falha do método | Uso incorreto dos comprimidos |
|------------------|--------------|-----------------|-------------------------------|
|                  |              | n(%) pacientes  |                               |
| 1                | 2.925        | 0               | 1 (0,41)                      |
| 2                | 5.705        | 0               | 1 (0,21)                      |
| 3                | 8.231        | 1 (0,15)        | 6 (0,87)                      |
| 4                | 10.475       | 2 (0,23)        | 7 (0,80)                      |
| 5                | 12.505       | 5 (0,48)        | 10 (0,96)                     |
| 6                | 14.305       | 6 (0,50)        | 11 (0,92)                     |
| 7                | 15.905       | 9 (0,68)        | 11 (0,83)                     |
| 8                | 17.324       | 9 (0,63)        | 12 (0,84)                     |
| 9                | 18.593       | 12 (0,77)       | 13 (0,84)                     |
| 10               | 19.681       | 14 (0,85)       | 14 (0,85)                     |
| 11               | 20.634       | 15 (0,87)       | 15 (0,87)                     |
| 12               | 21.465       | 17 (0,95)       | 15 (0,84)                     |
| 13               | 22.181       | 18 (0,97)       | 17 (0,92)                     |
| 14               | 22.790       | 20 (1,05)       | 17 (0,90)                     |
| 15               | 23.338       | 22 (1,13)       | 18 (0,93)                     |
| 16               | 23.831       | 25 (1,26)       | 19 (0,96)                     |
| 17               | 24.270       | 25 (1,24)       | 23 (1,14)                     |
| 18               | 24.649       | 26 (1,27)       | 25 (1,22)                     |
| 19               | 24.982       | 26 (1,25)       | 25 (1,20)                     |
| 20               | 25.281       | 26 (1,23)       | 26 (1,23)                     |
| 21               | 25.554       | 26 (1,22)       | 26 (1,22)                     |
| 22               | 25.803       | 26 (1,21)       | 26 (1,21)                     |
| 23               | 26.027       | 26 (1,20)       | 26 (1,20)                     |

|    |        |           |           |
|----|--------|-----------|-----------|
| 24 | 26.230 | 26 (1,19) | 26 (1,19) |
| 25 | 26.394 | 26 (1,18) | 26 (1,18) |
| 26 | 26.495 | 26 (1,18) | 26 (1,18) |
| 27 | 26.559 | 26 (1,17) | 26 (1,17) |
| 28 | 26.597 | 26 (1,17) | 26 (1,17) |
| 29 | 26.713 | 26 (1,17) | 26 (1,17) |

**Tabela 2: Taxa cumulativa de gravidez. Estudo clínico com 30 meses com noretisterona.**

#### Referências bibliográficas

<sup>1</sup> Rudel HW, Kincl FA. The biology of anti-fertility steroids. Acta Endocrinol (Copenh). 1966;51(Suppl 105):1-45.

<sup>2</sup> ORTHO MICRONOR® Tablets (norethindrone). United States Patient Information. June 2008.

<sup>3</sup> Trussel J. Contraceptive efficacy. In Hatcher RA, Trussel J, Stewart F, Cates W, Stewart GK, Kowal D, Guest F. (1998). Contraceptive Technology: Seventeenth Revised Edition. New York NY: Ardent Media, Inc. p. 216-221, 405, 408, 785. Doc ID EDMS-USRA-4040755.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Descrição

**Norestin**® é uma medicação progestínica em dose adequada para uso contínuo que satisfaz plenamente, do ponto de vista terapêutico, como substância controladora dos distúrbios do ciclo menstrual e da fertilidade.

O uso ininterrupto da noretisterona produz alterações bioquímicas do muco cervical e adaptações endometriais típicas da fase luteínica do ciclo menstrual, ligadas à fisiologia feminina da menstruação e da fertilidade.

O índice de falha durante o primeiro ano de uso é de 0,5% quando usado rigorosamente como recomendado e de cerca de 5% quando da ocorrência de atraso ou omissão na tomada do medicamento. O risco de gravidez aumenta a cada esquecimento de tomada de comprimido durante o ciclo menstrual. Além da nítida atividade progestacional, destacamos a ínfima toxicidade e a sua eficácia e segurança.

Em uso contínuo, **Norestin**® tem sido empregado, com bastante sucesso, nos distúrbios do ciclo menstrual, notadamente a dismenorreia, tensão pré-menstrual, algias pélvicas e mastodínia, proporcionando o controle de várias condições ginecológicas, relacionadas com a ação hormonal progestínica.

Se o procedimento de uso for corretamente seguido, **Norestin**® protege contra a gravidez a partir do primeiro dia de uso.

#### Propriedades Farmacodinâmicas

Pílulas à base de progestagênio puro evitam a gravidez através de diferentes mecanismos independentes, com extensa variação interindividual e intraindividual. Cinco formas de ação foram descritas. São elas:

1. Inibição da ovulação em aproximadamente metade dos ciclos.
2. Diminuição dos picos de LH e de FSH no meio do ciclo.
3. Redução do deslocamento do óvulo nos tubos uterinos.

4. Espessamento do muco cervical para impedir a penetração do espermatozoide.
5. Alteração do endométrio, tornando-o desfavorável à implantação do óvulo.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

#### **Absorção**

A noretisterona é absorvida rapidamente após a administração oral. O pico do nível de progesterona sérica é atingido aproximadamente duas horas após a administração oral, seguido de rápida distribuição e eliminação.

A biodisponibilidade da noretisterona é cerca de 60% (47 - 73% em vários estudos).

Vinte e quatro horas após a administração oral, os níveis séricos estão próximos aos níveis de base, tornando a eficácia dependente de uma rigorosa aderência ao esquema posológico. Há uma grande variação nos níveis séricos entre cada paciente.

#### **Metabolismo**

A noretisterona é parcialmente inativada durante o metabolismo de primeira passagem no intestino e no fígado.

#### **Eliminação**

A administração de progestagênio puro resulta em um nível de progesterona sérica no estado de equilíbrio e meia-vida de eliminação menor do que quando há administração concomitante com estrogênios.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Anticoncepcionais orais à base de progestagênio puro não devem ser utilizados por mulheres que atualmente possuam as seguintes condições:

- Suspeita ou confirmação de gravidez;
- Suspeita ou confirmação de câncer de mama;
- Sangramento vaginal anormal não diagnosticado;
- Hipersensibilidade a algum dos componentes da formulação.

**Este medicamento é contraindicado para uso por grávidas.**

**Categoria de risco na gravidez: X.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Este medicamento pode interromper a menstruação por períodos prolongados e/ou causar sangramentos intermenstruais severos.**

**Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.**

**Norestin<sup>®</sup>** não contém estrógenos e, portanto, esta bula não discute os riscos à saúde que têm sido associados ao componente estrogênico dos anticoncepcionais combinados. A discussão destes riscos é encontrada em informações técnicas de anticoncepcionais orais combinados. A relação entre anticoncepcionais orais que contêm progestagênio puro e seus riscos não está completamente definida. O médico deve permanecer alerta às manifestações iniciais de qualquer doença grave e descontinuar o anticoncepcional oral quando for apropriado.

Ao avaliar o risco / benefício do uso de contraceptivos orais, o médico deve estar familiarizado com as seguintes condições, as quais podem aumentar o risco de complicações associadas ao seu uso:

- Doença arterial / cardiovascular atual ou história passada;
- Tumor benigno ou maligno do fígado;
- Doença hepática aguda ou crônica com função hepática anormal;
- Fatores de risco para doença arterial, por exemplo, tabagismo, hiperlipidemia, hipertensão ou obesidade;
- Enxaqueca com aura focal;
- Gravidez ectópica anterior;
- Tabagismo.

## **Precauções**

### **1. Gerais**

Os pacientes devem ser alertados que este produto não protege contra infecção por HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Em caso de sangramento vaginal anormal não diagnosticado, persistente ou recorrente, medidas apropriadas devem ser realizadas para excluir malignidades.

Antes da administração de pílulas contraceptivas orais deve-se aguardar três meses (ou seis meses após um quadro grave) a partir da normalização dos testes de função hepática após qualquer hepatite.

É considerado como boa prática médica para mulheres sexualmente ativas que utilizam anticoncepcionais orais a realização de anamnese e exames anuais. Os exames devem ser repetidos periodicamente.

### **2. Gravidez Ectópica**

A incidência de gestações ectópicas em usuárias de anticoncepcionais orais à base de progestagênio puro é de 5 por 1000 mulheres por ano, que é maior que para mulheres usando outros métodos contraceptivos, porém similar à incidência em mulheres que não usam nenhuma anticoncepção. Até 10% das gestações relatadas nos estudos clínicos com usuárias de anticoncepcionais contendo apenas progestagênio foram extrauterinas. Embora sintomas de gravidez ectópica mereçam atenção, um histórico de gravidez ectópica não precisa ser considerado como uma contra-indicação ao uso deste método anticoncepcional. Os profissionais de saúde devem estar alertas quanto à possibilidade de uma gravidez ectópica em mulheres que engravidam, ou quando queixam-se de dor abdominal baixa em uso de anticoncepcionais orais à base de progestagênio puro. Sangramento vaginal e dor abdominal são sintomas típicos de gravidez ectópica. As mulheres que relatarem estes sintomas devem ser avaliadas.

### **3. Atresia Folicular Tardia/ Cistos ovarianos**

Caso ocorra desenvolvimento folicular, a atresia do folículo é ocasionalmente retardada e o mesmo pode continuar a crescer além do tamanho que alcançaria em um ciclo normal. Geralmente, este folículo aumentado desaparece espontaneamente. São frequentemente assintomáticos, sendo que em alguns casos são associados à dor abdominal leve. Raramente eles podem sofrer torção ou ruptura, requerendo intervenção cirúrgica.

### **4. Sangramento Vaginal Irregular**

Padrões menstruais irregulares são comuns entre mulheres que utilizam anticoncepcionais orais à base de

progestagênio puro. Se o sangramento genital é sugestivo de infecção, malignidade ou outras condições anormais, tais causas não farmacológicas devem ser pesquisadas. Se ocorrer amenorreia prolongada, a possibilidade de gravidez deve ser avaliada.

### **5. Carcinoma de Mama e de Órgãos Reprodutivos**

Diversos estudos epidemiológicos foram realizados para verificar a incidência de câncer de mama, endometrial, ovariano e cervical em mulheres usando contraceptivos orais. Uma metanálise de 54 estudos epidemiológicos mostrou que existe um risco relativo ligeiramente aumentado de ter câncer de mama diagnosticado em mulheres que fazem uso de contraceptivos orais. O padrão observado de aumento de risco pode ser devido ao diagnóstico mais precoce de câncer de mama nas mulheres que usam contraceptivos orais, aos efeitos biológicos dos contraceptivos orais, ou uma combinação de ambos os fatores. Os casos adicionais de câncer de mama diagnosticados nas mulheres que usam contraceptivos orais combinados ou em mulheres que usaram contraceptivos orais combinados nos últimos 10 anos são mais propensos a serem localizados na mama e menos prováveis a terem se espalhado além da mama, do que naquelas mulheres que nunca usaram contraceptivo oral.

Câncer de mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade quando usam, ou não, contraceptivos orais.

Embora o risco aumente com a idade, o número excedente de diagnósticos de câncer de mama em mulheres que fazem uso, recente ou não, de pílulas de progesterona é pequeno em relação ao risco total de câncer de mama, possivelmente de magnitude semelhante à associada ao uso de contraceptivos orais combinados. Entretanto, para as pílulas de progesterona, a evidência é baseada em uma população de usuárias muito menor e, portanto, menos conclusiva do que para os contraceptivos orais.

O fator de risco mais importante para o câncer de mama em mulheres que usam pílula de progesterona é a idade de interrupção do uso da pílula. Quanto maior a idade em que ocorre a interrupção, mais cânceres de mama são diagnosticados. A duração do uso é menos importante e o risco excedente desaparece gradualmente durante os 10 anos decorrentes após a interrupção, de modo que passados 10 anos o risco excedente parece não mais existir.

A evidência sugere que, comparado com mulheres que nunca usaram pílulas de progesterona, entre 10.000 mulheres que usam estas pílulas por até cinco anos, mas interrompem o uso até os 20 anos de idade, haveria menos do que um caso extra de câncer de mama diagnosticado em até 10 anos após. Para aquelas que interromperam o uso até os 30 anos de idade, após 5 anos de uso da pílula de progesterona, haveria um número estimado de 2 a 3 casos extras (além dos 44 casos de câncer de mama por 10.000 mulheres nesta faixa etária, nunca expostas a contraceptivos orais). Para aquelas pacientes que param até os 40 anos de idade, após 5 anos de uso, haveria um número estimado de 10 casos adicionais diagnosticados em até 10 anos após (além dos 160 casos de câncer de mama por 10.000 mulheres nesta faixa etária, nunca expostas a contraceptivos).

É importante informar as pacientes que as usuárias de todas as pílulas contraceptivas parecem ter um pequeno aumento no risco de ter diagnóstico de câncer de mama, quando comparado com não usuárias de contraceptivos orais, mas isto deve ser avaliado em relação aos benefícios conhecidos.

Alguns estudos sugerem que o uso de anticoncepcional oral tem sido associado com um aumento do risco de neoplasia cervical intraepitelial em algumas populações de mulheres. Entretanto, continua havendo controvérsias quanto à extensão que tais achados possam ser devido a diferenças no comportamento sexual e outros fatores. Não há dados suficientes para determinar se o uso de anticoncepcionais orais à base de progestagênio puro aumenta o risco de desenvolvimento de neoplasia cervical intraepitelial.

## **6. Neoplasia Hepática**

A incidência de tumores hepáticos benignos e malignos (adenoma hepático e carcinoma hepatocelular) é rara.

Estudos de caso-controle indicaram que o risco destes tumores pode aumentar em associação ao uso e à duração da terapia com contraceptivos orais. A ruptura de adenomas hepáticos benignos pode causar óbito através de hemorragia intra-abdominal. Não existem dados suficientes para determinar se os contraceptivos à base de progestagênio puro aumentam o risco de desenvolvimento de neoplasia hepática.

## **7. Metabolismo de Carboidratos e Lipídeos**

As alterações no metabolismo de carboidratos em indivíduos saudáveis, nos estudos clínicos, são variadas.

A maioria dos estudos mostra ausência de alteração, mas algumas usuárias podem experimentar pequena diminuição na tolerância à glicose, com aumentos da insulina plasmática. Mulheres diabéticas que utilizam anticoncepcionais orais à base de progestagênio puro geralmente não apresentam alterações em suas necessidades de insulina. No entanto, mulheres pré-diabéticas e diabéticas em particular devem ser cuidadosamente monitoradas enquanto estiverem tomando anticoncepcionais orais à base de progestagênio puro.

O metabolismo lipídico é ocasionalmente afetado, podendo haver diminuição de HDL, HDL<sub>2</sub> e apolipoproteína A-I e A-II, e aumento da lipase hepática. Normalmente não há alterações no colesterol total, HDL<sub>3</sub>, LDL ou VLDL.

## **8. Cefaleia**

O início ou exacerbação de enxaqueca ou desenvolvimento de cefaleia com um novo padrão, recorrente, persistente ou grave, requer a descontinuação do uso de anticoncepcionais orais à base de progestagênio puro e avaliação da causa.

## **9. Gravidez e lactação**

Muitos estudos não têm encontrado efeitos no desenvolvimento fetal associados com o uso prolongado de doses contraceptivas de progestagênios orais. Os poucos estudos sobre o crescimento e desenvolvimento infantil que têm sido conduzidos não demonstraram efeitos adversos significantes. Suspeita de gravidez deve ser descartada antes de iniciar o uso de qualquer contraceptivo hormonal.

Na maioria das mulheres, contraceptivos com progestagênios apenas, como o **Norestin**<sup>®</sup>, não afetaram a quantidade e qualidade do leite materno ou extensão da lactação. Entretanto, casos isolados na pós-comercialização de redução da produção de leite foram relatados. Estudos com vários contraceptivos progestagênicos orais não-combinados demonstraram que pequenas quantidades de progestagênio passam pelo leite materno resultando em níveis de esteroides no plasma do lactente. Não foram encontrados

efeitos adversos sobre o desempenho da amamentação ou na saúde, crescimento ou desenvolvimento do lactente.

Pequenas quantidades de progestagênio passam para o leite materno, resultando em níveis de esteroide no plasma da criança de 1-6% dos níveis plasmáticos maternos.

#### **10. Fertilidade após a Descontinuação**

Os dados disponíveis são limitados e indicam um rápido retorno da ovulação normal e da fertilidade após a descontinuação do uso de anticoncepcionais orais à base de progestagênio puro.

#### **11. Tabagismo**

O hábito de fumar aumenta o risco de doença cardiovascular grave. Mulheres que utilizam anticoncepcionais orais devem ser firmemente orientadas a não fumar.

Em fumantes que usam anticoncepcionais orais o risco de efeitos secundários cardiovasculares aumenta em relação à idade (acima de 35 anos) e ao consumo de cigarros (15 ou mais por dia). As mulheres nestas condições deverão ser severamente advertidas para não fumarem.

**Este medicamento contém lactose.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Se uma mulher em tratamento com noretisterona também utilizar um medicamento ou um fitoterápico indutor de uma enzima que metaboliza a noretisterona, principalmente a CYP3A4, deve ser aconselhada a utilizar um método contraceptivo adicional ou diferente (ex.: método de barreira). Medicamentos ou fitoterápicos que induzem tais enzimas podem diminuir as concentrações plasmáticas de noretisterona, e podem reduzir a eficácia de noretisterona ou aumentar o “sangramento de escape”. Alguns medicamentos ou fitoterápicos que podem diminuir a eficácia de contraceptivos hormonais incluem:

- alguns antiepilépticos (por exemplo, carbamazepina, fenitoína);
- (fos)aprepitanto;
- barbitúricos;
- bosentana;
- griseofulvina;
- alguns (combinações de) inibidores de protease do HIV (por exemplo, nelfinavir, alguns inibidores de protease com reforço de ritonavir);
- alguns inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (por exemplo, nevirapina);
- rifampicina e rifabutina;
- erva de São João (*Hypericum perforatum*).

#### **Conduta**

A indução de enzimas pode ser observada após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente vista em cerca de 10 dias, mas pode depois ser sustentada por pelo menos 4 semanas após a interrupção do tratamento com o medicamento.

#### **Curto Prazo**

Uma mulher em tratamento de curto prazo com medicamentos que induzem as enzimas de metabolização hepática de medicamentos ou substâncias ativas individuais que induzem essas enzimas deve usar

temporariamente um método de barreira em adição ao Norestin, ou seja, durante o tempo de administração concomitante de medicamentos e por 28 dias após a descontinuação.

#### **Longo Prazo**

Para mulheres em tratamento de longo prazo com substâncias ativas indutoras enzimáticas, outro método de contracepção confiável, não hormonal é recomendado.

Estudos *in vitro* sugerem que carvão ativado se liga à noretisterona; entretanto, o efeito terapêutico da noretisterona não é afetado quando o carvão ativado é administrado 3 horas após a dose prévia ou 12 horas antes da próxima dose.

Aconselha-se que os médicos consultem a bula de medicamentos utilizados concomitantemente para obter maiores informações sobre as interações com contraceptivos hormonais ou o potencial para alterações enzimáticas e a possível necessidade de ajuste de doses.

#### **Interação com exames laboratoriais**

Certos testes endócrinos, de função hepática e de componentes sanguíneos podem ser afetados pelo uso de anticoncepcionais orais à base de progestagênio somente:

- As concentrações de globulina de ligação de hormônio sexual (SHBG) podem estar diminuídas.
- As concentrações de tiroxina podem estar diminuídas devido a uma diminuição da globulina de ligação da tireoide (TBG).

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

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

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

#### **Aspecto**

**Norestin**<sup>®</sup>: Comprimido de cor rosa, podendo apresentar pontos de coloração rósea mais intensa, circular, de faces paralelas, liso.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Tomar 1 comprimido ao dia, por via oral, sempre na mesma hora, ininterruptamente, iniciando o tratamento a partir do primeiro dia da menstruação. A medicação não deve ser interrompida durante o fluxo menstrual.

#### **Recomendações para administração**

Os comprimidos devem ser tomados todos os dias, sempre na mesma hora. Para a obtenção do efeito terapêutico desejado, é necessário que **Norestin**<sup>®</sup> seja tomado com a regularidade preconizada. Qualquer alteração no esquema posológico fica a critério médico.

### **Adultos**

A administração deve ser contínua, não deve haver intervalos entre uma embalagem e outra. A próxima embalagem de **Norestin**<sup>®</sup> deve sempre estar pronta para uso, e deve ser iniciada no dia seguinte ao término da última embalagem.

O primeiro ciclo de terapia deve ter início no primeiro dia do período menstrual: um comprimido ao dia com água sempre na mesma hora do dia por 28 dias. Se este procedimento for corretamente seguido, **Norestin**<sup>®</sup> protege contra a gravidez a partir do primeiro dia de uso.

### **Crianças (16 anos de idade ou menos)**

A segurança e a eficácia de **Norestin**<sup>®</sup> foram estabelecidas em mulheres em idade reprodutiva. Espera-se que a segurança e a eficácia sejam semelhantes em adolescentes pós-puberais com menos de 16 anos e em usuárias com 16 anos ou mais. O uso de **Norestin**<sup>®</sup> antes da menarca não é indicado.

### **Pacientes Idosas**

O uso de **Norestin**<sup>®</sup> em mulheres na pós-menopausa não é indicado.

### **Uso após o parto**

As mulheres que não forem amamentar podem iniciar a terapia com contraceptivo oral à base de progestagênio puro imediatamente após o parto. Aquelas que estão amamentando devem iniciar **Norestin**<sup>®</sup> 6 semanas após o parto.

Entretanto, em mulheres que não estão amamentando exclusivamente com leite materno (mulheres que estão complementando com alguma fórmula ou alimento) a fertilidade pode retornar após 4 semanas do parto, sendo que a possibilidade de gravidez deve ser considerada quando **Norestin**<sup>®</sup> for iniciado depois de 4 semanas pós parto.

### **Uso após aborto**

Após a ocorrência de um aborto, contraceptivos orais à base de progestagênio puro podem ser iniciados no dia seguinte. Como a fertilidade pode retornar em 10 dias após o aborto, a possibilidade de gravidez deve ser considerada quando se iniciar **Norestin**<sup>®</sup> depois de 10 dias da ocorrência do aborto.

### **Sangramento de escape ou “spotting”**

Na eventualidade de ocorrência de sangramento de escape ou “spotting”, o tratamento deve ser continuado. Sangramento de escape é frequente em mulheres em uso de contraceptivo oral à base de progestagênio puro. Se o sangramento de escape persistir ou se for acompanhado de dor abdominal, uma avaliação médica adicional deve ser considerada.

### **Em caso de vômito**

Se ocorrer vômito no período de 2 horas após a administração do comprimido ou se ocorrer diarreia grave por um período maior do que 24 horas, a eficácia da contracepção pode ser reduzida. O tratamento não deve ser interrompido e, no dia seguinte, **Norestin**<sup>®</sup> deve ser administrado normalmente no horário habitual. Outro método anticoncepcional não hormonal adicional de segurança (preservativo, por exemplo) durante a doença e nas 48 horas seguintes deve ser usado.

### **Caso ocorra esquecimento de tomar o comprimido**

Se ocorrer esquecimento de tomar o comprimido por mais de três horas além do horário habitual:

1. Tomar o comprimido assim que tenha se lembrado.

2. Voltar a tomar o próximo comprimido no horário habitual, mesmo que isto signifique tomar 2 comprimidos em 1 dia.
3. Utilizar um método anticoncepcional não hormonal adicional de segurança (preservativo, por exemplo) a cada vez que tiver relações sexuais nas 48 horas seguintes.

#### **Para trocar de comprimidos anticoncepcionais**

Se for realizar a troca de anticoncepcionais orais combinados para **Norestin**<sup>®</sup>, tomar o primeiro comprimido no dia seguinte ao que tomar o último comprimido combinado. A paciente deve ser alertada de que muitas mulheres têm períodos irregulares após trocar para anticoncepcionais à base de progesterônio puro, na maioria das vezes transitório.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de noretisterona, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Uma relação causal com noretisterona não pode ser estabelecida com segurança em casos individuais. Além disso, uma vez que os estudos clínicos são realizados sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas em estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento, podendo não refletir as taxas observadas na prática clínica.

#### **Dados de Estudos Clínicos**

A segurança de **Norestin**<sup>®</sup> foi avaliada em 3.099 indivíduos em 2 estudos clínicos. Destes, 2.925 indivíduos participaram de um estudo clínico de **Norestin**<sup>®</sup> 0,35 mg administrado diariamente e 174 indivíduos participaram de um estudo clínico de **Norestin**<sup>®</sup> 0,35 mg/dia administrado em 21 dias por ciclo. As Reações Adversas relatadas por  $\geq 1\%$  de indivíduos tratados com **Norestin**<sup>®</sup> são apresentadas na Tabela 3.

**Tabela 3. Reações Adversas ao Medicamento Relatadas por  $\geq 1\%$  dos Indivíduos tratados com noretisterona em 2 estudos clínicos com noretisterona.**

| <b>Classe de Sistema/Órgão</b><br>Reação adversa | <b>Noretisterona</b><br>%<br>(n = 3,099) |
|--|--|
|--|--|

|  |      |
|--|------|
| <b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>                           |      |
| Dor de cabeça  | 5,6  |
| Tontura  | 1,8  |
| <b>Distúrbios Gastrintestinal</b>                              |      |
| Náusea   | 8,7  |
| Vômito   | 2,0  |
| <b>Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas</b>           |      |
| Metrorragia  | 34,3 |
| Amenorreia   | 5,4  |
| Sensibilidade nas mamas  | 1,3  |
| <b>Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração</b> |      |
| Fadiga   | 1,0  |
| <b>Investigações</b>   |      |
| Aumento de peso  | 1,0  |

As Reações Adversas relatadas por <1% dos indivíduos tratados com noretisterona (n = 3.099) nos estudos clínicos anteriormente citados são apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4. Reações Adversas ao Medicamento Relatadas por <1% dos indivíduos tratados com noretisterona em 2 estudos clínicos de noretisterona**

| Classe de Sistema/Órgão<br>Reação Adversa                      |
|--|
| <b>Distúrbios psiquiátricos</b>                                |
| Depressão  |
| Nervosismo   |
| <b>Distúrbios Gastrintestinais</b>                             |
| Distúrbio Gastrintestinal                                      |
| <b>Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo</b>                  |
| Acne   |
| Hirsutismo   |
| <b>Distúrbios do Tecido Conjuntivo e Muscoloesquelético</b>    |
| Dor nas extremidades   |
| <b>Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas</b>           |
| Secreção Genital   |
| <b>Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração</b> |
| Edema  |

#### Dados pós-comercialização

As reações adversas são apresentadas por frequência baseada nas taxas de relatos espontâneos.

**Reação muito rara (<1/10.000):** reação anafilactoide/anafilática, hipersensibilidade; dor abdominal, hepatite, icterícia colestática; alopecia, erupção cutânea, erupção cutânea prurítica; gravidez ectópica; dor nas mamas, atraso na menstruação, menstruação irregular, cisto ovariano, lactação suprimida, hemorragia vaginal, menorragia e sangramento de privação quando o produto é interrompido.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **SUPERDOSE**

Não foram relatados efeitos adversos graves após a ingestão aguda de doses elevadas de contraceptivos orais. A superdose pode causar náusea, vômito e, em mulheres jovens, sangramento vaginal. Não existem antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Registro MS 1.0974.0101**

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Jr. - CRF-SP nº 5143

**BIOLAB SANUS** Farmacêutica Ltda

Av. Paulo Ayres, 280

Taboão da Serra SP 06767-220

SAC 0800 724 6522

CNPJ 49.475.833/0001-06

Indústria Brasileira



### Histórico de alterações do texto de bula

| 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/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 01/03/2016                    | --               | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        | N/A  | N/A              | N/A     | N/A               | VP: “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?”<br>VPS: “6. Interações medicamentosas”   | (VP/VPS)         | 0,35 mg – 35 comprimidos   |
| 27/08/2015                    | 0765937/15-7     | 10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade | N/A  | N/A              | N/A     | N/A               | VP/VPS: Identificação do medicamento (adequação a intercambialidade)   | (VP/VPS)         | 0,35 mg – 35 comprimidos   |
| 16/10/2014                    | 0932857/14-2     | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        | N/A  | N/A              | N/A     | N/A               | VP: “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?”/<br>“7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?”/<br>“8. Quais os males que este medicamento pode | (VP/VPS)         | 0,35 mg – 35 comprimidos   |

|            |            |  |     |     |     |     |   |          |                          |
|------------|------------|--|-----|-----|-----|-----|---|----------|--------------------------|
|            |            |  |     |     |     |     | me causar?”<br>VPS: 2.Resultados de eficácia”/<br>“3.Characterísticas farmacológicas”/<br>“6. Interações medicamentosas”/<br>5. Advertências e precauções”/<br>“8. Posologia e modo de usar”<br>“9. Reações adversas” |          |                          |
| 28/07/2014 | 0606129140 | 10457 - SIMILAR -<br>Inclusão Inicial de<br>Texto de Bula – RDC<br>60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Versão inicial  | (VP/VPS) | 0,35 mg – 35 comprimidos |