

ULIP[®]

acetato de ulipristal 30 mg
comprimido simples

EXELTIS LABORATÓRIO FARMACEUTICO LTDA

ULIP

acetato de ulipristal – DCB: 09944

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: ULIP

Nome genérico: acetato de ulipristal (DCB: 09944)

APRESENTAÇÕES

Comprimido simples – 30 mg – Embalagens contendo 1 .

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **ULIP** contém:

acetato de ulipristal 30 mg
Excipientes q.s.p. 1 comprimido
(lactose monoidratada, povidona K30, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e água purificada).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é um contraceptivo oral de emergência que pode ser utilizado até 120 horas (5 dias) após a relação sexual não protegida ou falha de um método contraceptivo utilizado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foi realizado um estudo fase III, prospectivo, aberto, com um único braço de tratamento, conduzido em 45 centros nos Estados Unidos, para avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade de 30mg de acetato de ulipristal micronizado para contracepção de emergência quando ingerido entre 48 e 120 horas após relação não protegida. Participaram do estudo 1533 mulheres acima de 18 anos, com ciclo menstrual regular que receberam 30mg de acetato de ulipristal após relação não protegida, definida como falta de uso de anticoncepcional, rompimento do preservativo ou falha de outro método de barreira. Neste estudo foi observada uma taxa de gravidez de 2,10% (95% CI; 1.41%, 3.10%). Após um coito único, a probabilidade de ocorrer gravidez, desde que nenhum método contraceptivo tenha sido utilizado, é aproximadamente 8%, considerando um ciclo menstrual regular, sendo que com o uso de acetato de ulipristal até 120 horas é de 2,10%. 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 acetato de ulipristal pode falhar em cerca de 2,10% das mulheres que o usam corretamente (as chances de gravidez são aproximadamente quatro vezes maiores quando nenhum contraceptivo de emergência é usado).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico: hormônios sexuais e moduladores do sistema genital, contraceptivos de emergência. Código ATC: G03AD02.

O acetato de ulipristal é um modulador sintético seletivo e ativo por via oral dos receptores da progesterona, que atua unindo-se com grande afinidade aos receptores da progesterona humana. Quando utilizado para contracepção de emergência, o mecanismo de ação é a inibição ou o atraso da ovulação através da supressão do aumento da LH. Os dados farmacodinâmicos mostram que mesmo até quando administrado imediatamente antes da ovulação estar programada para ocorrer (quando a LH já começou a aumentar), o acetato de ulipristal é capaz de adiar a ruptura folicular durante, pelo menos 5 dias em 78,6 % dos casos ($p < 0,005$ vs. levonorgestrel e vs. placebo) (ver Tabela).

Prevenção da ovulação ^{1,§}			
	Placebo n=50	Levonorgestrel n=48	Acetato de ulipristal n=34
Tratamento antes do aumento da LH	n=16 0,0 %	n=12 25,0 %	n=8 100 % p<0,005*
Tratamento após o aumento da LH, mas antes do pico da LH	n=10 10,0 %	n=14 14,3 % NS†	n=14 78,6 % p<0,005*
Tratamento após o pico da LH	n=24 4,2 %	n=22 9,1 % NS†	n=12 8,3 % NS*

1: Brache et al, Contraception 2013

§: definida como a presença de folículo dominante intacto cinco dias após o tratamento tardio da fase folicular

*: em comparação com levonorgestrel

NS: não significativo estatisticamente

†: em comparação com placebo

O acetato de ulipristal tem uma afinidade elevada pelos receptores de glicocorticoides e in vivo, tem-se observado efeitos antiglicocorticoides em animais. Contudo, não se tem observado esse mesmo efeito no ser humano, nem mesmo repetindo a administração de dose diária de 10mg. Apresenta uma afinidade mínima pelos receptores androgênicos e precisa de afinidade pelos receptores humanos de estrógenos ou mineralocorticoides.

Os resultados dos ensaios controlados independentes e aleatórios (veja tabela abaixo) demonstraram que a eficácia do acetato de ulipristal não é inferior à do levonorgestrel em mulheres que solicitaram contracepção de emergência entre 0 e 72 horas após manter relações sexuais sem proteção ou falha de um método contraceptivo utilizado. Quando se combinaram os dados dos dois ensaios mediante meta-análise, o risco de gravidez com o acetato de ulipristal se reduzia significativamente em comparação com o correspondente ao levonorgestrel (p=0,046).

Ensaio controlado aleatório	Taxa de gravidez (%) nas 72 h após relação sexual não protegida ou falha do contraceptivo ¹		Razão de probabilidade (95% CI) do risco de gravidez, do acetato de ulipristal vs levonorgestrel
	acetato de ulipristal	levonorgestrel	
HRA2914-507	0,91 (7/773)	1,68 (13/773)	0,50 (0,18-1,24)
HRA2914-513	1,78 (15/844)	2,59 (22/852)	0,68 (0,35-1,31)
Meta-análise	1,36 (22/1617)	2,15 (35/1625)	0,58 (0,33-0,99)

1- Glassier et al, Lancet 2010.

Existem dois ensaios que proporcionam dados sobre a eficácia de acetato de ulipristal utilizado até 120 horas após manter relações sexuais sem proteção. Em um ensaio clínico aberto, realizado com mulheres que solicitaram contracepção de emergência e foram tratadas com acetato de ulipristal entre 48 e 120 horas após manter relações sexuais sem proteção, observou-se uma taxa de gravidez de 2,1% (26/1241). Por outro lado, o segundo ensaio comparativo descrito acima também proporciona dados sobre 100 mulheres tratadas com acetato de ulipristal de 72 a 120 horas após as relações sexuais sem proteção em que não foram registradas gravidezes.

Dados limitados e inconclusivos de ensaios clínicos sugerem a possível tendência para uma redução da eficácia contraceptiva do acetato de ulipristal com peso corporal ou IMC elevado. A meta-análise apresentada em seguida excluiu mulheres que tiveram outras relações sexuais não protegidas.

Tabela 1: Meta-análise de quatro ensaios clínicos conduzidos com o acetato de ulipristal

IMC (kg/m ²)	Peso reduzido 0 – 18,5	Normal 18,5-25	Excesso de peso 25-30	Obesidade 30-
N total	128	1866	699	467
N gravidezes	0	23	9	12
Taxa de gravidez	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
Intervalo de confiança	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 – 4,45

Um estudo observacional após a introdução no mercado que avaliou a eficácia e a segurança do **ULIP** em adolescentes com 17 anos ou menos não revelou qualquer diferença no perfil de segurança e eficácia em comparação com mulheres adultas com 18 anos ou mais.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção:

Após a administração oral de uma dose única de 30mg, o acetato de ulipristal é absorvido rapidamente, alcançando uma concentração plasmática máxima de 176 ± 89 ng/mL aproximadamente 1 hora (0,5-2,0 horas) após a ingestão e com um $AUC_{0-\infty}$ de 556 ± 260 ng.h/mL.

A administração de acetato de ulipristal com uma refeição rica em gorduras resulta em uma redução do $C_{máx}$ médio de quase 45%, um $T_{máx}$ alterado (de uma mediana de 0,75 horas a 3 horas) e uma $AUC_{0-\infty}$ média 25% maior que quando se administrou em jejum. Os resultados obtidos para o metabólito ativo monodesmetilado foram similares.

Distribuição:

O acetato de ulipristal se une em alta porcentagem (>98%) às proteínas plasmáticas como a albumina, a glicoproteína ácida alfa-1 e às lipoproteínas de alta densidade.

O acetato de ulipristal é um composto lipofílico e é distribuído no leite materno, com uma taxa média de excreção de 13,35 µg (0-24 horas), 2,16 µg (24-48 horas), 1,06 µg (48-72 horas), 0,58 µg (72-96 horas) e 0,31 µg (96-120 horas).

Os dados in vitro indicam que o acetato de ulipristal pode ser um inibidor dos transportadores da BCRP (Proteína de Resistência ao Câncer da Mama) a nível intestinal. Não é provável que os efeitos do acetato de ulipristal na BCRP tenham qualquer consequência clínica.

O acetato de ulipristal não é um substrato de OATP1B1 ou OATP1B3.

Metabolismo/Eliminação:

O acetato de ulipristal é metabolizado em sua maior parte à derivados monodesmetilados, didesmetilados e hidroxilados. O metabólito monodesmetilado é farmacologicamente ativo. Os dados indicam que a sua metabolização é mediada principalmente pela CYP3A4 e, em menor quantidade, pela CYP1A2 e CYP2D6. Estima-se que a meia-vida terminal do acetato de ulipristal no plasma após administração de uma dose única de 30mg é de $32,4 \pm 6,3$ horas, com um aclaramento médio (CL/F) de $76,8 \pm 64,0$ L/h após administração oral.

Populações especiais:

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com acetato de ulipristal em mulheres com insuficiência renal ou hepática.

População pediátrica: Não existe utilização relevante de **ULIP** em crianças em idade pré-púbere na indicação de contraceção de emergência.
Adolescentes: o **ULIP** é adequado para qualquer mulher com potencial para engravidar, incluindo adolescentes. Não foram demonstradas diferenças na segurança nem na eficácia em comparação com mulheres adultas com 18 anos ou mais.

Interações:

Dados *in vitro* indicam que o acetato de ulipristal e seu metabólito ativo não inibem significativamente CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, e 3A4, à concentrações clínicas relevantes. Após uma única administração a indução de CYP1A2 e CYP3A4 por acetato de ulipristal ou seu metabólito ativo não é provável. Portanto, a administração de acetato de ulipristal não é conhecida por alterar o clearance de medicamentos que são metabolizados por estas enzimas.

Dados *in vitro* indicam que o acetato de ulipristal pode ser um inibidor de P-gp a concentrações clinicamente relevantes. Resultados *in vivo* com o substrato P-gp fexofenadina foram inconclusivos.

Os efeitos dos inibidores CYP3A4 e substratos P-gp são improváveis para se ter alguma consequência clínica.

Efeitos potenciais de outros medicamentos sobre o acetato de ulipristal

O acetato de ulipristal é metabolizado *in vitro* pelo CYP3A4.

Inibidores do CYP3A4

Os resultados *in vivo* revelam que a administração do acetato de ulipristal com um potente e um moderado inibidor do CYP3A4 aumentou a C_{max} e a AUC do acetato de ulipristal num máximo de 2 e 5,9 vezes, respetivamente. É improvável que os efeitos dos inibidores de CYP3A4 tenham quaisquer consequências clínicas.

O inibidor do CYP3A4 ritonavir pode também ter um efeito indutor no CYP3A4 quando o ritonavir é utilizado durante um período mais longo. Nesses casos, o ritonavir pode reduzir as concentrações de plasma do acetato de ulipristal. A utilização concomitante não é assim recomendada.

A indução da enzima reduz-se lentamente, e os efeitos sobre as concentrações plasmáticas de acetato de ulipristal podem ocorrer mesmo quando uma mulher tenha deixado de tomar um indutor enzimático nas 4 semanas anteriores.

Indutores do CYP3A4

Os resultados *in vivo* revelam que a administração do acetato de ulipristal com um forte indutor do CYP3A4 como a rifampicina diminui marcadamente a C_{max} e a AUC do acetato de ulipristal em 90% ou mais e diminui a semivida do acetato de ulipristal em 2,2 vezes correspondendo a uma diminuição em aproximadamente 10 vezes da exposição ao acetato de ulipristal.

A utilização concomitante de ULIP com indutores do CYP3A4 (por exemplo barbitúricos (incluindo primidona e fenobarbital,) fenitoína, fosfenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fitoterápicos contendo *Hypericum perforatum* (Erva de São João), rifampicina, rifabutina, griseofulvina, efavirenz, nevirapina, redutores das concentrações de plasma do acetato de ulipristal e pode resultar numa diminuição da eficácia de ULIP. Para mulheres que tem usado drogas indutoras de enzima, nas últimas 4 semanas. ULIP não é recomendado e contraceptivos de emergência não hormonal (ex. Dispositivo intra uterino (DIU) deve ser considerado.

Medicamentos que afetam o pH gástrico

A administração do acetato de ulipristal (10 mg comprimidos) concomitante com o inibidor da bomba de prótons ezomeprazol (20 mg por dia durante 6 dias) resultou, aproximadamente, numa C_{max} média 65% inferior, num T_{max} atrasado (a partir de uma mediana de 0,75 horas a 1,0 horas) e uma AUC média 13% superior. Não se conhece a relevância clínica desta interação para a administração de uma dose única de acetato de ulipristal como contraceção de emergência.

Efeitos potenciais do acetato de ulipristal sobre outros medicamentos

Os dados *in vitro* indicam que o acetato de ulipristal e seu metabolito ativo não inibem significativamente o CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 a concentrações clinicamente relevantes. Após uma administração de dose única, não é provável a indução do CYP1A2 e do CYP3A4 pelo acetato de ulipristal ou seu metabolito ativo. Por conseguinte, é improvável que a administração do acetato de ulipristal altere a depuração dos medicamentos que são metabolizados por estas enzimas.

Substratos de P-gp (glicoproteína P)

Os dados *in vitro* indicam que o acetato de ulipristal pode ser um inibidor do P-gp em concentrações clinicamente relevantes. Os resultados *in vivo* com o substrato de P-gp fexofenadina foram inconclusivos. É improvável que os efeitos do acetato de ulipristal nos substratos de P-gp tenham quaisquer consequências clínicas.

Contraceptivos hormonais

Dado que o acetato de ulipristal se liga ao receptor da progesterona com elevada afinidade, poderá interferir com a ação de medicamentos que contêm progestagénios:

- A ação contraceptiva de contraceptivos hormonais combinados e contraceptivos com base apenas em progestagénios poderá ser diminuída
- A utilização concomitante de acetato de ulipristal e de contraceptivos de emergência contendo levonorgestrel não é recomendada

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao acetato de ulipristal ou a qualquer outro componente de **ULIP**.

Este medicamento não pode ser usado por mulheres grávidas.

Este produto pode causar malformação ao bebê durante a gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não se recomenda o uso concomitante de **ULIP** com outro contraceptivo de emergência que contenha levonorgestrel.

Não se recomenda o uso em mulheres com asma grave que não esteja suficientemente controlada com glicocorticoides orais.

A contracepção de emergência com **ULIP** é um método de uso ocasional. Em nenhum caso se deve administrar em substituição a um método contraceptivo convencional. Em qualquer caso, se deve aconselhar às mulheres que utilizem um método contraceptivo convencional.

ULIP não se destina para uso durante a gravidez e não deve ser tomado por qualquer mulher com suspeitas de estar grávida. **ULIP** não interrompe uma gravidez já existente

ULIP é um contraceptivo de emergência que diminui o risco de gravidez após a relação sexual desprotegida, mas não confere proteção contraceptiva para as relações sexuais subsequentes. Portanto, depois de usar a contracepção de emergência, as mulheres devem ser aconselhadas a utilizar um método de barreira confiável até o seu próximo período menstrual.

Ainda que não tenha contraindicação do uso de **ULIP** com o uso continuado de um contraceptivo hormonal convencional, **ULIP** pode reduzir sua ação contraceptiva. Por isso, se uma mulher deseja iniciar ou continuar a usar sua contracepção hormonal regular, ela pode fazê-lo, no entanto, ela deve ser a utilizar um método de barreira confiável nas relações sexuais seguintes até o início do próximo período menstrual.

A contracepção de emergência de **ULIP** não evita a gravidez em todos os casos. Não existem dados da eficácia de **ULIP** em mulheres que mantiveram relações sexuais sem proteção mais de 120 horas antes da administração de **ULIP**.

Dados preliminares e inconclusivos sugerem que pode ser reduzida a eficácia de **ULIP** com o aumento do peso corporal ou índice de massa corporal (IMC). Em todas as mulheres, contracepção de emergência devem ser

tomadas o mais rapidamente possível após a relação sexual desprotegida, independentemente do peso corporal da mulher ou IMC.

No caso do próximo período menstrual estar com um atraso superior a 7 dias, se o período menstrual tiver características anormais, se houver sintomas de gravidez ou em caso de dúvida, deve ser feito um teste de gravidez. Tal como com qualquer gravidez, deve ser tida em consideração a possibilidade de uma gravidez ectópica. É importante saber que a ocorrência de hemorragia uterina não exclui a gravidez ectópica. As mulheres que fiquem grávidas depois de tomarem ULIP devem entrar em contato com o seu médico.

O ULIP pode inibir ou adiar a ovulação. Se a ovulação já tiver ocorrido, o ULIP deixa de ser eficaz. Não se pode prever o momento da ovulação e, por conseguinte, ULIP deve ser tomado assim que possível após a relação sexual não protegida.

Algumas vezes os períodos menstruais podem atrasar ou adiantar alguns dias com relação à data prevista após a tomada de ULIP. Em aproximadamente 7% das mulheres, os períodos menstruais se adiantaram mais de 7 dias com relação à data prevista. Em aproximadamente 18,5% das mulheres ocorreu um atraso de mais de 7 dias e em 4% o atraso superou os 20 dias.

O uso concomitante de ULIP e as substâncias ativas à seguir não é recomendado devido à potenciais interações: indutores de CYP3A4 (exemplo, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, efavirenz, fosfenitoína, a nevirapina, oxcarbazepina, primidona, rifabutina, hipericão, *Hypericum perforatum*), longo período de utilização de ritonavir .

Gravidez:

ULIP não se destina para uso durante a gravidez e não deve ser tomado por mulheres que suspeita de estarem grávidas.

O ULIP não interrompe uma gravidez já existente.

A gravidez pode ocorrer ocasionalmente após a ingestão de ULIP. Mesmo que não se tenha observado efeitos teratogênicos, os dados obtidos em animais foram insuficientes para decidir sobre a toxicidade. Dados limitados foram recebidos com relação à exposição a gravidez para ULIP, porém não sugerem qualquer preocupação de segurança.

Amamentação:

O acetato de ulipristal é excretado no leite materno. Os efeitos em recém-nascidos não foram estudados. O risco para a criança amamentada não pode ser excluído. Após ingestão de ULIP a amamentação não é recomendada por uma semana. Durante este tempo é recomendado a retirada e descarte do leite para manter a estimulação da lactação.

Fertilidade:

O rápido retorno da fertilidade é provável após tratamento com ULIP para contracepção de emergência; As mulheres devem ser aconselhadas a usar um método de barreira confiável para todas as subsequentes relações sexuais, até o próximo período menstrual.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:

ULIP pode ter uma influência pequena a moderada sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas: tonturas ligeiras a moderadas é comum após a ingestão de ULIP, sonolência e visão turva são incomuns; perturbação da atenção tem sido raramente relatada. O paciente deve ser informado a não conduzir ou utilizar máquinas se eles apresentarem um desses sintomas.

Este medicamento contém lactose. Pacientes com intolerância hereditária a galactose, insuficiência de lactase de Lapp ou problemas de absorção de glicose ou galactose não devem tomar este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Possibilidade de que outros medicamentos afetem o acetato de ulipristal:

O acetato de ulipristal é metabolizado pela enzima CYP3A4 in vitro. Os indutores da CYP3A4 (como rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, *Hypericum perforatum*) podem, entretanto, reduzir as

concentrações plasmáticas de acetato de ulipristal e reduzir sua eficácia. Deste modo, não se recomenda seu uso concomitante.

O ritonavir, inibidor da CYP3A4, também pode ter um efeito indutor do CYP3A4 se for utilizado por um longo período. Em alguns casos, o ritonavir pode reduzir a concentração de acetato de ulipristal no plasma. O uso concomitante portanto, não é recomendado. A indução enzimática desaparece lentamente, de maneira que o efeito nas concentrações plasmáticas de acetato de ulipristal podem persistir ainda que a mulher tenha deixado de tomar o indutor enzimático nas últimas 2-3 semanas.

Do mesmo modo, inibidores potentes do CYP3A4 (como ritonavir) podem aumentar a exposição ao acetato de ulipristal.

A administração concomitante de medicamentos que aumentam o pH gástrico (por exemplo, os inibidores da bomba de prótons, antiácidos e antagonistas dos receptores H₂) pode reduzir as concentrações plasmáticas de ulipristal e reduzir sua eficácia.

Administração de acetato de ulipristal (comprimido 10 mg) junto com esomeprazol (20 mg diariamente, por 6 dias), inibidor da bomba de prótons, resulta em aproximadamente 65% menor média C_{max}, um atraso t_{max} (de uma mediana de 0,75 horas para 1,0 horas) e uma maior média de 13% AUC. A relevância clínica dessa interação de uma dose única administrada de acetato de ulipristal como contracepção de emergência não é conhecida.

- Potencial do acetato de ulipristal para afetar outros medicamentos:

Transportadores de P-glicoproteína: Dados in vitro indicam que o ulipristal pode ser um inibidor da P-gp em concentrações clínicas relevantes. Os resultados in vivo com a fexofenadina substrato P-gp foram inconclusivos. Os efeitos dos substratos da P-gp são susceptíveis a quaisquer consequências clínicas.

Como o acetato de ulipristal se une aos receptores da progesterona com uma grande afinidade, ele pode interferir na ação dos medicamentos que contêm progestágenos:

Pode reduzir a ação contraceptiva dos contraceptivos hormonais combinados e dos contraceptivos somente com progestágenos.

Não se recomenda o uso concomitante de acetato de ulipristal com um contraceptivo de emergência que contenha levonorgestrel.

ULIP pode ser administrado com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ULIP deve ser guardado na embalagem original até o momento do uso, conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz. **ULIP** possui prazo de 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.

ULIP é um comprimido redondo de cor branca a creme.

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 tratamento consiste na administração de um comprimido por via oral a ser tomado rapidamente, podendo ser administrado até 120 horas (5 dias) após relações sexuais sem proteção ou falha de anticoncepcional utilizado.

O comprimido pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se ocorrer vômito nas três horas seguintes a administração de **ULIP**, deve ser tomado outro comprimido.

ULIP pode ser tomado em qualquer momento do ciclo menstrual.

Se o período menstrual de uma mulher estiver atrasado ou apresentar sintomas de gravidez, antes da administração de **ULIP**, deve ser descartada uma possível gravidez.

Insuficiência renal: Não é necessário ajuste da dose.

Afeção hepática: Na ausência de estudos específicos, não é possível estabelecer recomendações alternativas quanto à dose de **ULIP**

Afeção hepática grave: Na ausência de estudos específicos, não é recomendado o **ULIP**.

População pediátrica: Não existe utilização relevante de ULIP em crianças em idade pré-púbere na indicação de contraceção de emergência.

Adolescentes: o ULIP é adequado para qualquer mulher com potencial para engravidar, incluindo adolescentes. Não foram demonstradas diferenças na segurança nem na eficácia em comparação com mulheres adultas acima de 18 anos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comumente reportadas foram: dor de cabeça, náusea, dor abdominal e dismenorreia. A segurança do acetato de ulipristal foi avaliada em 4.718 mulheres durante o estudo clínico. As reações adversas relatadas no estudo de 2.637 mulheres fase III são fornecidos na tabela abaixo.

Abaixo seguem as reações adversas classificadas de acordo com a frequência:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): transtornos do humor, dor de cabeça, vertigens, náusea*, dor abdominal*, desconforto abdominal, vômitos*, mialgia, dor nas costas, dismenorreia, dor pélvica, sensibilidade mamária, fadiga.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): vaginite, gripe, distúrbios do apetite, distúrbios emocionais, ansiedade, insônia, hiperatividade, alterações na libido, sonolência, enxaqueca, distúrbios visuais, afrontamento, diarreia, boca seca, dispepsia, flatulência, acne, lesões da pele, prurido, menorragia, corrimento vaginal, metrorragia, distúrbios menstruais, síndrome pré-menstrual, calafrios, mal-estar geral, pirexia.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): desorientação, tremor, perturbação da atenção, disgeusia, síncope, sensação anormal nos olhos, hiperemia ocular, fotofobia, vertigem, garganta seca, urticária, prurido genital, dispareunia, ruptura de cisto ovariano, dor vulvovaginal, hipomenorreia*, sede.

*Sintoma que pode também estar relacionado com uma gravidez não diagnosticada (ou complicações relacionadas)

Adolescentes: o perfil de segurança observado em mulheres com menos de 18 anos de idade em estudos e após a introdução no mercado é semelhante ao perfil de segurança em adultos durante o programa de fase III.

Experiência pós-comercialização: As reações adversas espontaneas relatadas no período pós-comercialização foram semelhantes na natureza e frequência quanto ao perfil de segurança descrito durante o programa de fase III.

Descrição de reações adversas selecionadas

A maioria das mulheres (74,6%) em estudos de fase III tiveram seu período menstrual sequencial na data esperada ou dentro de ± 7 dias, enquanto 6,8% das mulheres apresentaram com mais de 7 dias antes do esperado. 18,5% tiveram um atraso de mais de 7 dias do previsto para início da menstruação. O atraso foi superior a 20 dias em 4% das mulheres.

Uma minoria (8,7%) das mulheres relataram sangramento intermenstrual com duração média de 2,4 dias. Na maioria dos casos (88,2%), esta hemorragia foi avaliada como manchas. Entre as mulheres que receberam ULIP nos estudos de fase III, apenas 0,4% relataram sangramento intermenstrual pesado.

Nos estudos de fase III, 82 mulheres entraram no estudo mais de uma vez e, portanto, recebeu mais de uma dose de ULIP (73 mulheres foram inscritas duas vezes e 9 participaram três vezes). Não houve diferenças de segurança nestes indivíduos em termos de incidência e gravidade dos eventos adversos ou na mudança da duração ou volume da menstruação ou incidência de sangramento intermenstrual.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações

em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Se tem pouca experiência com sobredose por acetato de ulipristal. Foram administradas doses únicas de até 200mg a um pequeno número de pacientes, sem que se tenha notificado reações adversas intensas ou graves. Doses elevadas foram bem toleradas; no entanto, estas mulheres tiveram um ciclo menstrual curto (hemorragia uterina que ocorre 2-3 dias mais cedo do que seria esperado) e em algumas mulheres, a duração do sangramento foi prolongada, embora não excessiva. Não existem antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

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

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.3564.0003.001-2

Farm. Resp.: Farm. Resp.: Dra. Fabiana Fernandes S. S. Cardoso - CRF/GO: 2881

Fabricado por:

Laboratórios León Farma S.A.

Polígono Industrial Navatejera c/ La Vallina, s/n
24008 Navatejera
León, Espanha.

Importado por: Exeltis Laboratório Farmacêutico Ltda.

Rua 1015 nº775 – Setor Pedro Ludovico – Goiânia – GO
CNPJ: 19.136.432/0001-52



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07.02.2017 (CBUL0200)	0208311/17-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16.02.2011	138479/11-1	1458 – MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	23.11.2015	Solicitação de inclusão de Bula no Bulário Eletrônico	VP	30 MG comprimidos
							Solicitação de inclusão de Bula no Bulário Eletrônico	VPS	30 MG comprimidos
08.02.2017 (CBUL0201)	0214990/17-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<ul style="list-style-type: none"> - 1. Para que este medicamento é indicado? - 2. Como este medicamento funciona? - 3. Quando não devo usar este medicamento? - 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - 6. Como devo usar este medicamento? - 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Alterações de acordo com a bula referência Internacional - Dizeres Legais.	VP	30 MG comprimidos

							<ul style="list-style-type: none"> - 3. Características farmacológicas - 5. Advertências e precauções - 6. Interações medicamentosas - 8. Posologia e modo de usar - 9. Reações adversas - 10. Superdose - Dizeres Legais. 	VPS	30 MG comprimidos
14.06.2017 (CBUL0202)	1188701/17-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	<ul style="list-style-type: none"> - 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? (inclusões de interações medicamentosas) - 6. como devo usar este medicamento? (Frase de alerta) - Inclusão do logo do SAC 	VP	30 MG comprimidos
							<ul style="list-style-type: none"> - 3. Características farmacológicas - 4. Contraindicações - Inclusão do símbolo do SAC 	VPS	30 MG comprimidos
08.09.2017 (CBUL0203)	----	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18.05.2017	0925476/17-5	11200 – MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	28/08/2017	Alteração dos dizeres legais devido a transferência de titularidade de Mabra para Exeltis	VP/ VPS	30 MG comprimidos