

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Primolut-Nor 5 mg comprimidos
Primolut-Nor 10 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Primolut-Nor 5 mg contiene 5 mg de acetato de noretisterona.
Excipiente con efecto conocido: 67,375 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido de Primolut-Nor 10 mg contiene 10 mg de acetato de noretisterona.
Excipiente con efecto conocido: 62,375 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Primolut-Nor 5 mg: comprimido blanco con ranura en cruz en un lado y grabado por el otro lado con las letras “AP” incluidas en un hexágono regular.

Primolut-Nor 10 mg: comprimido blanco con ranura en cruz en un lado y grabado por el otro lado con las letras “AR” incluidas en un hexágono regular.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Amenorrea secundaria y endometriosis.

4.2. Posología y forma de administración

En caso de necesitar protección anticonceptiva, se deberán usar métodos anticonceptivos no hormonales (de barrera).

Posología

Amenorrea secundaria

El tratamiento hormonal de la amenorrea secundaria solo se puede llevar a cabo tras la exclusión de embarazo.

Antes de iniciar el tratamiento de la amenorrea secundaria se debe descartar la presencia de un tumor hipofisario productor de prolactina.

Antes de comenzar el tratamiento con 5 mg de acetato de noretisterona se debe preparar el endometrio con un estrógeno (p. ej., durante 14 días). A partir de entonces se administrará 5 mg o 10 mg de acetato de noretisterona al día, durante 10 días. La hemorragia por privación se producirá pocos días después de la toma del último comprimido.

En pacientes en los que se ha conseguido una producción suficiente de estrógenos endógenos, se puede intentar interrumpir el tratamiento estrógeno e inducir un patrón cíclico de sangrado mediante la administración de 5 mg de noretisterona acetato, dos veces al día, desde el día 16 al 25 del ciclo.

Endometriosis

El tratamiento debería comenzar entre el primer y quinto día del ciclo con 5 mg de noretisterona acetato dos veces al día. En caso de manchado, la dosis puede aumentarse hasta 10 mg de noretisterona acetato dos veces al día. Si se detuviese la hemorragia, se debería considerar la reducción de la dosis a la inicial. El tratamiento debe continuar al menos de 4 a 6 meses. Con la toma diaria ininterrumpida no suele producirse ni ovulación ni menstruación.

Forma de administración

Vía oral

Los comprimidos deben tragarse enteros, con algo de líquido.

Posología

Forma de administración

4.3. Contraindicaciones

No se debe utilizar Primolut-Nor en presencia de cualquiera de las situaciones que se enumeran a continuación. Si alguna de ellas apareciese durante el uso de Primolut-Nor, debe suspenderse el uso de este medicamento inmediatamente.

- Embarazo o sospecha del mismo.
- Lactancia.
- Presencia o antecedentes de eventos tromboticos/ tromboembólicos venosos o arteriales (p.ej., trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedentes de síntomas prodrómicos de una trombosis (p. ej., accidente isquémico transitorio, angina de pecho).
- Riesgo alto de trombosis venosa o arterial (ver sección 4.4).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con afectación vascular.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado.
- Síndrome de Dubin-Johnson y Síndrome de Rotor, así como ictericia o antecedentes de prurito severo en embarazos anteriores.
- Antecedentes de penfigoide gestacional (herpes gestacional).
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Procesos malignos dependientes de hormonas sexuales o sospecha de los mismos (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Primolut-Nor está contraindicado para su uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de comenzar o continuar el tratamiento con Primolut-Nor se deberá realizar una valoración individual del riesgo-beneficio si se presenta o empeora alguno de los trastornos o factores de riesgo que se detallan a continuación (ver sección 4.8).

- Trastornos vasculares

Se ha establecido, a partir de estudios epidemiológicos, que el uso oral de inhibidores de la ovulación que contienen estrógenos/progestágenos comporta un aumento de la incidencia de alteraciones tromboembólicas. Por ello, se debe tener en cuenta la posibilidad de un aumento del riesgo de tromboembolismo, sobre todo cuando existan antecedentes de este tipo de enfermedades.

Los factores de riesgo, generalmente reconocidos, para el tromboembolismo venoso (TEV) son: antecedentes personales o familiares positivos (TEV en un hermano o progenitor a una edad relativamente temprana), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o traumatismo mayor.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

El tratamiento se debe suspender de inmediato si se producen síntomas de un acontecimiento trombótico arterial o venoso, o sospecha del mismo.

- Tumores

Se han descrito raros casos de tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarios de sustancias hormonales como la contenida en Primolut-Nor. En casos aislados estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales que suponen una amenaza vital.

- Otras afecciones

En las pacientes diabéticas es necesaria una estricta supervisión médica.

Ocasionalmente se puede producir cloasma, especialmente en mujeres con historial de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a padecer cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando Primolut-Nor.

Las pacientes con antecedentes de depresión deberán ser cuidadosamente monitorizadas y si la depresión recurriese a un estado grave se suspenderá la administración del fármaco.

- Exploración y consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Primolut-Nor se deben realizar una historia médica completa así como una exploración física y ginecológica, considerando las contraindicaciones (ver sección 4.3) y precauciones (ver sección 4.4). Estas exploraciones deben repetirse periódicamente durante el tratamiento con Primolut-Nor. La frecuencia y naturaleza de estas valoraciones deben adaptarse a cada mujer individualmente pero, por lo general, deben incluir especial referencia a la presión sanguínea, mamas, abdomen y órganos pélvicos, y deben incluir también una citología cervical.

- Razones para la suspensión inmediata del tratamiento son:

Aparición por primera vez de cefaleas migrañosas o aumento de la frecuencia de cefaleas inusualmente intensas, trastornos repentinos de la percepción, primeros signos de tromboflebitis o síntomas tromboembólicos, sensación de dolor y opresión torácica, cirugía programada (con seis semanas de antelación), inmovilización, aparición de ictericia, aparición de hepatitis anictérica, prurito generalizado, aumento significativo de la presión arterial, embarazo.

Advertencias adicionales relativas a la metabolización parcial de noretisterona a etinilestradiol

La noretisterona administrada por vía oral se metaboliza parcialmente a etinilestradiol, lo que resulta en una dosis equivalente de aproximadamente 4-6 microgramos de etinilestradiol por cada miligramo de noretisterona/ noretisterona acetato administrado por vía oral.

Debido a la conversión parcial de la noretisterona a etinilestradiol, se prevé que la administración de Primolut-Nor produzca efectos farmacológicos similares a los que se observan con los anticonceptivos orales combinados (AOCs). Por lo tanto, también se deben tener en cuenta las siguientes advertencias generales asociadas con el uso de AOCs:

- Trastornos vasculares

El aumento de riesgo de TEV es mayor durante el primer año en que una mujer empieza a usar un AOC por primera vez o en que reinicia el uso de AOC después de un intervalo sin tomar comprimidos de por lo menos un mes.

En varios estudios epidemiológicos se ha observado que la incidencia de TEV en usuarias de anticonceptivos orales combinados de baja dosis de estrógenos (< 50 microgramos de etinilestradiol) oscila entre 20 y 40 casos por 100.000 mujeres-año, pero varía la estimación del riesgo en función del progestágeno. En comparación, la incidencia en no usuarias es de 5 a 10 casos por 100.000 mujeres-año. El uso de cualquier AOC lleva asociado un incremento del riesgo de TEV, comparado con la no utilización. Este aumento del riesgo es inferior al riesgo de TEV asociado al embarazo que se estima en 60 casos por 100.000 mujeres-año.

El TEV puede suponer una amenaza vital o puede tener un desenlace mortal (en el 1-2 % de los casos).

El TEV, que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/ o embolia pulmonar, puede ocurrir durante el uso de cualquier AOC.

En usuarias de AOC, se han notificado de forma extremadamente rara, casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o de la retina.

Los síntomas de los acontecimientos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales, o de un accidente cerebrovascular, pueden incluir:

- dolor y/o inflamación inusual y unilateral en los miembros inferiores
- dolor torácico intenso repentino, independientemente de que se irradie o no al brazo izquierdo
- crisis de disnea de aparición repentina
- episodios de tos de inicio repentino
- cualquier cefalea no habitual, intensa y prolongada
- pérdida repentina de visión, parcial o completa
- diplopía
- habla confusa o afasia
- vértigo
- colapso con convulsiones focales o sin ellas
- debilidad o entumecimiento intenso que afecta de forma repentina a un lado o una parte del cuerpo

- trastornos motores
- abdomen agudo

En mujeres que presentan una combinación de factores de riesgo o un factor de riesgo individual grave, se tiene que considerar el potencial aumento sinérgico del riesgo de trombosis. El aumento de riesgo puede ser mayor que una simple acumulación del riesgo debido a estos factores. No se debe prescribir un AOC en caso de valoración negativa del beneficio riesgo (ver sección 4.3).

El riesgo de que se produzcan acontecimientos tromboticos/ tromboembólicos venosos o arteriales o un accidente cerebrovascular aumenta con:

- la edad
- la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²)
- los antecedentes familiares positivos (p.ej. tromboembolismo venoso o arterial en un hermano o un progenitor a edad relativamente temprana). Si existe o se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AOC
- la inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en los miembros inferiores o un traumatismo grave. En estas circunstancias es aconsejable suspender la toma del AOC (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarla hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad.
- el tabaquismo (el riesgo aumenta en fumadoras severas y con la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años)
- la dislipoproteinemia
- la hipertensión
- la migraña
- la enfermedad valvular cardiaca
- la fibrilación auricular

No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición del TEV.

Otras afecciones que se han asociado a acontecimientos vasculares adversos incluyen la diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico y la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de las células falciformes.

Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AOC (puede ser el pródromo de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar la suspensión inmediata de los AOCs.

Los factores bioquímicos que pueden ser indicadores de una predisposición hereditaria o adquirida para padecer trombosis venosas o arteriales incluyen la resistencia a la proteína C activada (APC), la hiperhomocisteinemia, el déficit de antitrombina III, el déficit de proteína C, el déficit de proteína S, los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).

En su valoración del beneficio riesgo, el médico tiene que tomar en cuenta que un tratamiento adecuado puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado al embarazo es mayor que el que se asocia a los AOCs de baja dosis (<0,05 mg etinilestradiol).

- Tumores

El factor de riesgo más importante de cáncer del cuello uterino es la infección por virus del papiloma humano (VPH) persistente.

Algunos estudios epidemiológicos han indicado un aumento del riesgo con el uso de AOCs durante largos periodos de tiempo, sin embargo sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo puede ser atribuido a factores relacionados por ejemplo con la mayor frecuencia de exploración cervical o con la conducta sexual incluyendo el uso de métodos anticonceptivos de barrera.

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los AOCs. Dado que el cáncer de mama es raro en las mujeres de menos de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las usuarias que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse al diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOCs, a los efectos biológicos de los AOCs o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han usado un AOC en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

Los tumores malignos pueden representar una amenaza vital o pueden tener un desenlace mortal.

- Otras afecciones

En las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de la misma, puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de AOCs.

Aunque se han notificado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOCs, son raros los casos con relevancia clínica.

No obstante en caso de aparición de hipertensión persistente y significativa desde el punto de vista clínico en usuarias de AOC, se recomienda prudencia al médico con la suspensión del AOC y el tratamiento de la hipertensión. Si gracias al tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de presión arterial, sí se considera apropiado, puede reanudarse la toma de AOC.

Se ha notificado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de AOC, pero la evidencia de su asociación con los AOCs no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con la colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis.

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la suspensión del AOC hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestática que apareció por primera vez durante un embarazo, o durante el uso previo de esteroides sexuales requiere la suspensión del AOC.

El uso de AOC se ha asociado con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

- Elevaciones de ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados de infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron aumentos de transaminasa (ALT) superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), con una frecuencia significativamente superior en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (AOC). Como la noretisterona se metaboliza parcialmente en etinilestradiol, esta advertencia se aplica a las mujeres que usan noretisterona (ver secciones 4.3 y 4.5).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: deben consultarse las fichas técnicas de los medicamentos concomitantes con el fin de identificar interacciones.

Efectos de otros medicamentos sobre Primolut Nor

Pueden darse interacciones con medicamentos que inducen enzimas microsomales, que pueden dar lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales, y que pueden conducir a cambios en el perfil de sangrado uterino y/o reducción del efecto terapéutico.

La inducción enzimática se puede observar después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente a las pocas semanas. Tras el cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática puede mantenerse durante 4 semanas aproximadamente.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de las hormonas sexuales (disminución de la eficacia por inducción enzimática), por ejemplo:

Fenitoína, barbitúricos, bosentan, primidona, carbamazepina, rifampicina y medicamentos para el VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan hierba de San Juan.

Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de hormonas sexuales, por ejemplo:

Cuando se administran conjuntamente con hormonas sexuales, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH/VHC y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de hormonas sexuales (inhibidores enzimáticos):

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con inhibidores enzimáticos sigue siendo desconocida. Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4, tales como los antifúngicos azólicos (p. ej., itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamilo, macrólidos (p. ej., claritromicina, eritromicina), diltiazem y zumo de pomelo, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina o de ambos. Se ha observado que dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentan las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol de 1,4 a 1,6 veces, respectivamente, cuando se toma concomitantemente con un medicamento hormonal combinado que contiene 0,035 mg de etinilestradiol.

Efectos de Primolut Nor sobre otros medicamentos

Los progestágenos pueden interferir en el metabolismo de otros fármacos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares de éstos pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina). Los datos clínicos sugieren que el etinilestradiol inhibe la eliminación de los sustratos de CYP1A2, lo que conduce a un aumento leve (p. ej. teofilina) o moderado (p. ej. tizanidina) en la concentración plasmática.

Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevación de los niveles de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4).

Primolut-Nor se puede reiniciar 2 semanas después de completar el tratamiento con este régimen de medicamentos combinados.

Otras formas de interacción

Interferencias con pruebas de laboratorio

El uso de progestágenos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Primolut-Nor está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conocen.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes durante los primeros meses de la administración de Primolut-Nor y disminuyen a lo largo del tratamiento. Se han descrito las siguientes reacciones adversas en usuarias de Primolut-Nor, aunque la relación causal no se pudo confirmar siempre.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas mediante el *MedDRA system organ classes* (MedDRA SOCs). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias están basadas en datos procedentes de la experiencia postcomercialización y la literatura.

Sistema orgánico (MedDRA)	Frecuencia de las reacciones adversas				
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a <1/10)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a <1/100)	Raras ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)

Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Migraña		
Trastornos oculares					Alteraciones visuales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Disnea
Trastornos gastrointestinales		Náuseas			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Urticaria Rash	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hemorragia uterina/vaginal, incluyendo manchado* Hipomenorrea*	Amenorrea*			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema			

*en la indicación de endometriosis

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) (ver sección 4.4):

- tromboembolismo
- tumores hepáticos que han dado lugar a hemorragias intraabdominales
- cloasma
- cefaleas migrañosas o aumento de la frecuencia de cefaleas inusualmente intensas, trastornos repentinos de la percepción, primeros signos de tromboflebitis o síntomas tromboembólicos, sensación de dolor y

opresión torácica, aparición de ictericia, aparición de hepatitis anictérica, prurito generalizado, aumento significativo de la presión arterial.

Dosis muy elevadas, pueden producir, ocasionalmente, alteraciones colestáticas de hígado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Los estudios de toxicidad aguda no mostraron riesgo de reacciones adversas agudas en caso de ingestión inadvertida de un múltiplo de la dosis terapéutica diaria.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital; Progestágenos: Derivados del estreno.

Código ATC: G03DC02

Noretisterona es un progestágeno. En mujeres sensibilizadas a los estrógenos, con dosis por vía oral de 100-150 mg de noretisterona por ciclo, se puede conseguir una transformación completa del endometrio, de un estado proliferativo a uno secretor.

La secreción de gonadotropinas y la anovulación se inhibe con una toma diaria de 0,5 mg de acetato de noretisterona.

La noretisterona es termogénica y modifica la temperatura corporal basal.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

- Absorción

El acetato de noretisterona (ANET) durante la absorción y en el primer paso hepático, se hidroliza en noretisterona, principio activo del medicamento, y ácido acético. Las concentraciones plasmáticas máximas de noretisterona de 18 ng/ml (tras la toma de 5 mg de ANET) y de 25 ng/ml (tras la toma de 10 mg de ANET) se alcanzan aproximadamente a las 2 horas de la administración de un comprimido de Primolut-Nor. Según un estudio de biodisponibilidad relativa, el fármaco se libera completamente del comprimido.

- Distribución

La noretisterona se une a la albúmina plasmática y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS). Solo alrededor de un 3-4% del total de la concentración plasmática del fármaco se encuentra como esteroide libre, aproximadamente un 35% se une a GFHS y un 61% a albúmina. El volumen aparente de distribución de noretisterona es $4,4 \pm 1,3$ l/kg. Tras la administración oral, el curso temporal de los niveles

plasmáticos del fármaco sigue un patrón bifásico. La semivida plasmática característica de cada una de estas fases es de 1-3 horas y entre 5-13 horas, respectivamente.

Condiciones del estado estacionario:

Durante la administración diaria en dosis múltiple de noretisterona la acumulación del fármaco es improbable debido a su semivida plasmática relativamente corta. No obstante, si se administran conjuntamente agentes inductores de GFHS como el etinilestradiol, puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de noretisterona a causa de su unión a GFHS.

- **Metabolismo**

La noretisterona se metaboliza principalmente por saturación del doble enlace del anillo A y por la reducción del grupo 3-ceto a un grupo hidroxilo seguida de la conjugación con los correspondientes sulfatos y glucurónidos. Algunos de estos metabolitos se eliminan muy lentamente del plasma, con unas semividas plasmáticas entorno a las 67 horas. Por tanto, durante el tratamiento prolongado con noretisterona oral diaria algunos de los citados metabolitos se acumularán en el plasma.

La noretisterona se metaboliza parcialmente a etinilestradiol tras la administración por vía oral de noretisterona acetato en humanos. Esta conversión resulta en una dosis equivalente de aproximadamente 4-6 microgramos de etinilestradiol por cada miligramo de noretisterona/ noretisterona acetato administrado por vía oral.

- **Eliminación**

La noretisterona no se excreta de forma inalterada en una magnitud significativa. En su mayoría, los metabolitos con el anillo A reducido y los hidroxilados, así como sus conjugados (glucurónidos y sulfatos) se excretan por orina y heces en una proporción de 7:3. La mayor parte de metabolitos excretados por vía renal se eliminaron en un plazo de 24 horas, con una semivida plasmática de aproximadamente 19 horas.

La noretisterona se excreta a través de la leche materna y los niveles de fármaco en leche suponen alrededor de un 10% de los niveles plasmáticos de la madre, independientemente de la vía de administración. Considerando una media de los niveles plasmáticos máximos del fármaco en la madre de unos 16 ng/ ml y una ingesta diaria estimada del lactante de 600 ml de leche, podría pasar al niño un máximo aproximado de 1 microgramo de fármaco (0,02% de la dosis materna).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos con noretisterona o sus ésteres no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. No obstante, se debe tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden estimular el crecimiento de tumores y tejidos hormonodependientes.

Los estudios de toxicidad para la reproducción mostraron el riesgo de virilización de fetos femeninos cuando se administraron dosis altas en el momento del desarrollo de los genitales externos.

Adicionalmente, estudios epidemiológicos han revelado que este riesgo es relevante en humanos tras la administración de dosis elevadas.

Primolut-Nor puede provocar signos de virilización en fetos femeninos si se administra durante la fase sensible a hormonas de la diferenciación somática sexual (desde el día 45 de la gestación en adelante). Además de lo mencionado, en los estudios no se obtuvieron otros indicios de efectos teratógenos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Povidona 25000
Talco
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de Primolut-Nor están contenidos en envases blíster formados por láminas transparentes de cloruro de polivinilo y láminas metálicas de aluminio (termosellables).

Presentaciones:

Primolut-Nor 5 mg: envase blíster con 30 comprimidos.

Primolut-Nor 10 mg: envase blíster con 30 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Av. Baix Llobregat, 3 - 5
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Primolut-Nor 5 mg: 39.927

Primolut-Nor 10 mg: 44.646

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Primolut-Nor 5:

Fecha de primera autorización 23.07.1964

Fecha de última renovación 16.06.2012

Primolut-Nor 10:

Fecha de primera autorización 16.06.1967

Fecha de última renovación 16.06.2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>