



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 1838

BUENOS AIRES, 15 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000080-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto PRIMOLUT NOR ® / ACETATO DE NORETISTERONA forma farmacéutica y concentración: Comprimidos 5mg autorizado por el Certificado N° 31.443.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 61 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **1838**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 21 a 29, 30 a 38 y 39 a 47 para la Especialidad Medicinal denominada PRIMOLUT NOR ® / ACETATO DE NORETISTERONA forma farmacéutica y concentración: Comprimidos 5mg propiedad de la firma BAYER S.A anulando los anteriores.


ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 31.443 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-000080-11-0

DISPOSICION N° **1838**

gg


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

PRIMOLUT NOR ACETATO DE NORETISTERONA 5 mg Comprimidos.

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Acetato de noretisterona: 5,00 mg

Excipientes: lactosa, almidón de maíz, kollidon 25, talco, estearato de magnesio c.s.p. 1 comprimido

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Gestágeno oral.

INDICACIONES

- Hemorragia disfuncional.
- Desplazamiento de la menstruación
- Endometriosis.
- Amenorrea primaria y secundaria
- Síndrome premenstrual
- Mastopatía cíclica

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Noretisterona es un progestágeno potente. Se puede lograr, en mujeres tratadas previamente con estrógenos, la transformación completa del endometrio de un estado proliferativo a un estado secretorio administrando por vía oral dosis de 100 -150 mg de noretisterona por ciclo. Los efectos progestagénicos de la noretisterona sobre el endometrio es la base del tratamiento con Primolut Nor de la hemorragia disfuncional, la amenorrea primaria y secundaria y de la endometriosis.

La inhibición de la secreción de gonadotrofinas y la anovulación pueden lograrse con una administración diaria de 0,5 mg de acetato de noretisterona. Los efectos positivos de Primolut Nor sobre los síntomas premenstruales son producto de la supresión de la función ovárica.

Debido a los efectos estabilizadores de la noretisterona sobre el endometrio, la administración de Primolut Nor puede utilizarse para desplazar el momento de la menstruación.

De manera similar a la progesterona, la noretisterona es termogénica y altera la temperatura basal del organismo.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERSER
FARMACEUTICA
APROBADA



PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción: el acetato de noretisterona (ANET) administrado oralmente es absorbido rápida y completamente en un amplio rango de dosis. Ya durante la absorción y el primer pasaje por hígado el acetato de noretisterona se hidroliza a noretisterona, el principio activo, y el ácido acético. Las concentraciones máximas séricas de la noretisterona son de aproximadamente 18 ng / ml (después de la ingesta de 5 mg ANET) y de 25 ng / ml (después de la ingesta de 10 mg ANET) y se alcanzan en aproximadamente 2 horas luego de la administración del comprimido de Primolut Nor. Sobre la base de un estudio de biodisponibilidad relativa, el fármaco se libera completamente de la tableta.

Distribución: La noretisterona se une a la albúmina sérica y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS). Aproximadamente el 3-4% de las concentraciones séricas totales de droga están presentes en forma de esteroide libre, cerca del 35% y del 61% se une a la GFHS y la albúmina respectivamente. El volumen de distribución aparente de noretisterona es de $4,4 \pm 1,3$ l/kg. Tras la administración oral, el nivel de droga en el suero evoluciona con el tiempo siguiendo un patrón bifásico. Ambas fases se caracterizan por vidas medias de 1-3 y aproximadamente 5 -13 horas, respectivamente.

La noretisterona se transfiere a la leche, encontrándose niveles de droga en la leche materna que son de un 10% de los que se encuentran en el plasma materno, independiente de su vía de administración. Sobre la base del nivel máximo promedio de droga en el suero materno de alrededor de 16 ng/ml y con un consumo diario del bebé estimado en 600 ml de leche, se llegaría a una ingesta máxima de 1 µg de droga (0,02% de la dosis materna).

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 seguido de conjugación a los sulfatos y glucurónidos correspondientes. Algunos de estos metabolitos se eliminan más bien lentamente del plasma, con vidas medias de aproximadamente 67 horas. Por lo tanto, durante el tratamiento oral diario a largo plazo de noretisterona algunos de estos metabolitos son acumulados en el plasma. La noretisterona es parcialmente metabolizada a etinilestradiol. Es decir, por un miligramo de noretisterona administrado en seres humanos por vía oral, se forma el equivalente a una dosis oral de aproximadamente 4 µg etinilestradiol.

Eliminación: la noretisterona se excreta mayormente con cambios. Principalmente se excretan por la orina y las heces en una proporción de 7:3 los metabolitos reducidos e hidroxilados en el anillo A así como los compuestos conjugados (glucurónidos y sulfatos). La mayor parte de los metabolitos excretados por vía renal fueron eliminados en 24 horas con una vida media de alrededor de 19 horas.

Condiciones en estado de equilibrio: durante la administración de dosis diarias múltiples de noretisterona, es poco probable una acumulación de la droga debido a la vida media relativamente corta de la droga. Pero si se administran conjuntamente agentes inductores de la GFHS, como ser el etinilestradiol, podrá ocurrir un aumento en los niveles séricos de noretisterona debido a la unión de noretisterona a la GFHS.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EH0) MUNICIPIO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 111111
MATRICULA PCIA: BS. AS. N°



POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La eficacia de Primolut Nor puede verse afectada si el usuario se olvida de tomar un comprimido como le es indicado. La mujer debe tomar sólo el último comprimido que olvidó tan pronto como se acuerde y luego debe continuar la ingesta de comprimidos a su hora habitual al día siguiente.

Los comprimidos deben tomarse sin masticar, con algo de líquido.

Si se requiere protección anticonceptiva, deberán añadirse métodos anticonceptivos no hormonales (de barrera).

Se recomiendan los siguientes esquemas posológicos:

- **Hemorragias disfuncionales.**

La administración de un comprimido de Primolut Nor tres veces al día durante 10 días lleva a la detención de la hemorragia uterina no asociada con lesiones orgánicas, en el término de 1 a 3 días, aunque para garantizar el éxito del tratamiento se debe tomar Primolut Nor durante el periodo completo de 10 días. Aproximadamente 2-4 días después de haber suspendido el tratamiento, se presentará una hemorragia por privación similar a la menstruación normal en intensidad y duración.

Hemorragia leve durante la toma de los comprimidos: ocasionalmente puede presentarse hemorragia ligera después del cese inicial de la hemorragia. En estos casos, no se deberá interrumpir la toma de los comprimidos.

Falta de detención de la hemorragia, hemorragia intensa por interrupción: Si la hemorragia no se detiene a pesar de la toma regular de los comprimidos, debe asumirse una causa orgánica o un factor extragenital (p. ej., pólipos, carcinoma del cuello uterino o de endometrio, miomas, aborto residual, embarazo extrauterino o trastornos de la coagulación), situaciones que requieren otro tipo de medidas. Esto también es válido para los casos en los cuales, después de la detención inicial de la hemorragia, reaparece una hemorragia bastante intensa mientras se toman los comprimidos.

Prevención de recurrencias: para prevenir la recurrencia de una hemorragia disfuncional en pacientes con ciclos anovulatorios, se recomienda administrar Primolut Nor de manera profiláctica (1 comprimido, 1 o 2 veces al día desde el día 16 al día 25 del ciclo (1er día del ciclo = 1er día de la última hemorragia). La hemorragia por privación se presenta algunos días después de tomar el último comprimido.

- **Desplazamiento de la menstruación**

La hemorragia menstrual mensual se puede posponer administrando Primolut Nor. No obstante, este método se restringirá para usuarias que no corran riesgo de quedarse embarazadas durante el ciclo de tratamiento.

Dosificación: un comprimido de Primolut Nor dos a tres veces al día por no más de 10 a 14 días, comenzando aproximadamente 3 días antes de la fecha de menstruación esperada.

La hemorragia se producirá 2 o 3 días después de interrumpir la medicación.

- **Endometriosis**

El tratamiento debería comenzar entre el primero y el 5º día del ciclo con 1 comprimido de Primolut Nor dos veces al día. En caso de oligometrorragia, la dosis se puede aumentar hasta 2 comprimidos, dos veces al día. Si se detiene la hemorragia, se planteará la reducción de la dosis a la dosis inicial. El

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA



tratamiento debe continuar al menos durante 4 a 6 meses. Con la ingestión diaria ininterrumpida no suele haber ni ovulación ni menstruación.

• **Amenorrea primaria y secundaria**

El tratamiento hormonal de la amenorrea secundaria puede hacerse sólo cuando se ha excluido el embarazo.

Antes del tratamiento de la amenorrea primaria o secundaria, hay que excluir la presencia de un tumor hipofisario productor de prolactina. No se puede excluir la posibilidad de que los macroadenomas aumenten de tamaño cuando se exponen a dosis altas de estrógenos durante periodos prolongados de tiempo.

Antes de comenzar el tratamiento con Primolut Nor debe prepararse el endometrio con un estrógeno (p. ej., durante 14 días). Después, debe tomarse 1 comprimido de Primolut Nor 1 o 2 veces al día durante 10 días. La hemorragia por privación aparece pocos días después de tomar el último comprimido.

En pacientes en los que se ha conseguido una producción suficiente de estrógenos endógenos, se debe intentar interrumpir el tratamiento con estrógenos e inducir una hemorragia cíclica administrando 1 comprimido de Primolut Nor dos veces al día desde el día 16 al día 25 del ciclo.

• **Síndrome premenstrual, mastopatía cíclica**

Un comprimido de Primolut Nor 1 a 3 veces al día durante la fase lútea del ciclo, puede aliviar o mejorar los síntomas premenstruales como cefalea, estados depresivos, retención de líquidos y sensación de tensión mamaria.

CONTRAINDICACIONES

Primolut Nor no debe usarse en presencia de cualquiera de las afecciones que se mencionan a continuación. El uso del preparado debe interrumpirse inmediatamente si aparece alguna de estas afecciones durante el uso de Primolut Nor.

- Embarazo, conocido o sospechado
- Lactancia
- Trastornos tromboembólicos venosos activos
- Presencia o antecedentes de enfermedad arterial y cardiovascular (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o cardiopatía isquémica)
- Diabetes mellitus con afectación vascular
- Presencia o historia de hepatopatía grave, cuando las pruebas de función hepática no hayan vuelto a la normalidad
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Procesos malignos dependientes de hormonas sexuales, conocidos o sospechados
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (61665HD) MUNDO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL DE FARMACEUTICOS
MEXICO D.F. COA. BS. 45 111

MOTIVOS PARA SUSPENDER INMEDIATAMENTE LA MEDICACIÓN Ver: "ADVERTENCIAS PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO".

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Antes de comenzar o continuar la administración de Primolut Nor es necesario realizar un análisis individual del riesgo-beneficio si aparece o empeora alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación.

- *Trastornos circulatorios*

A partir de los estudios epidemiológicos, se concluye que el uso de inhibidores de la ovulación que contienen estrógenos/progestágenos se acompañan de un aumento de la incidencia de enfermedades tromboembólicas. Por tanto, hay que tener en cuenta la posibilidad de que aumente el riesgo de tromboembolia, en particular cuando hay antecedentes de este tipo de enfermedades.

Los factores de riesgo reconocidos de tromboembolia venosa (TEV) son antecedentes personales o familiares positivos (TEV en un hermano o un progenitor a una edad relativamente temprana), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o traumatismo mayor.

Hay que tener en cuenta el aumento de riesgo de tromboembolia en el puerperio.

El tratamiento se debe interrumpir definitivamente si hay síntomas de un episodio trombótico arterial o venoso, o se sospecha su existencia.

- *Tumores*

En casos raros se ha descrito la aparición de tumores hepáticos benignos e, incluso más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarias de sustancias hormonales como las que contiene Primolut Nor. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales.

- *Otros*

En las pacientes diabéticas es necesaria una vigilancia médica estricta.

En ocasiones aparece cloasma, en especial en mujeres con historia de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta cuando tomen Primolut Nor.

Las pacientes que tengan antecedentes de depresión física deben ser vigiladas minuciosamente y se interrumpirá la administración del fármaco si la depresión recurre en un grado grave.

- *Motivos para interrumpir inmediatamente el tratamiento son:*

Aparición de cefaleas migrañosas por primera vez o aparición más frecuente de cefaleas inusualmente intensas, trastornos súbitos de la percepción (p. ej., de la visión, de la audición), primeros signos de tromboflebitis o síntomas de tromboembolia, sensación de dolor y opresión torácica, intervenciones quirúrgicas pendientes (con seis semanas de antelación), inmovilización, inicio de la ictericia, inicio de hepatitis anictérica, prurito generalizado, aumento significativo de la presión arterial o embarazo.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
AVALUADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (BARRIO SENDA) MUNICIPIO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
MATRICULA PROFESIONAL BS: 85. Nº



Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- **Interacción con fármacos**

Las interacciones farmacológicas que aumentan la depuración de hormonas sexuales disminuyen la eficacia terapéutica. Este efecto se ha establecido con muchos fármacos inductores de enzimas hepáticas (como fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, oxcarbazepina, hipérico y rifabutina); también se sospecha de griseofulvina.

Los progestágenos interfieren con el metabolismo de otros fármacos. En consecuencia, se pueden afectar las concentraciones plasmáticas y tisulares (como ciclosporina).

Nota: Se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos concomitantes para identificar interacciones potenciales.

- **Interacción con pruebas de laboratorio**

El uso de progestágenos puede influir en el resultado de algunos análisis.

Durante un tratamiento con ANET, los siguientes parámetros pueden verse modificados: gonadotrofinas, progesterona, pregnandiol, testosterona, estrógenos, cortisol, glucosa, hormonas tiroideas, ácido fólico y factores de la coagulación sanguínea, En relación con los últimos, se verifican: elevación del tiempo de protrombina, elevación de los factores VII, VIII IX y X, disminución de la antitrombina III e incremento de la agregación plaquetaria inducida por noradrenalina)

Empleo en pediatría y adolescencia: Primolut Nor está indicado únicamente para después de la menarca.

Empleo en ancianos: Primolut Nor no está indicado para su uso en geriatría. Primolut Nor no está indicado para su uso después de la menopausia.

Empleo durante el embarazo y la lactancia: Está contraindicado el uso de Primolut Nor durante el embarazo. Durante la lactancia, hasta un 0,1% de la dosis materna diaria de noretisterona puede pasar al lactante. Primolut Nor no debe emplearse durante la lactancia.

Empleo en enfermos hepáticos y renales. Primolut Nor está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves. Véase también "Contraindicaciones".

Efectos sobre la capacidad para conducir o usar máquinas

No se conocen.

Datos preclínicos sobre seguridad

Ya que el acetato de noretisterona se hidroliza in vivo a noretisterona y a acetato, para evaluar la toxicología del acetato de noretisterona se pueden emplear los datos obtenidos a partir de estudios en

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
AVODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (01605END) MUNA-C
JOSE LUIS ROJE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11 323
MATRICULA PCIA. BS. AS. N°



animales, realizados con noretisterona u otro éster hidrolizable de la noretisterona, p. ej., enantato de noretisterona.

No se evidenciaron efectos que pudieran indicar un riesgo inesperado para los humanos durante los estudios de tolerancia sistémica después de la administración repetida de acetato de noretisterona, enantato de noretisterona o noretisterona.

Los estudios de toxicidad a largo plazo con dosis repetidas para evaluar una posible actividad tumorigénica no indicaron un potencial tumorigénico en caso de uso terapéutico de Primolut Nor en humanos. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

Los estudios sobre toxicología reproductiva realizados con acetato de noretisterona, así como con enantato de noretisterona, mostraron signos de masculinización en fetos femeninos cuando se administraron a dosis elevadas durante el periodo de desarrollo de los genitales externos. Ya que los estudios epidemiológicos señalan que este efecto es relevante para los humanos después de dosis elevadas, se debe afirmar que Primolut Nor puede provocar signos de virilización en fetos femeninos si se administra durante la fase hormonosenible de la diferenciación sexual somática (a partir del día 45 del embarazo en adelante). Aparte de lo anterior, no se obtuvo en estos estudios evidencia de efectos teratogénicos que indiquen malformación.

No se realizaron estudios para evaluar un posible potencial sensibilizante del medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas son más frecuentes durante los primeros meses de tratamiento con Primolut Nor, y remitirán en los meses sucesivos. Además de las reacciones adversas que se mencionan en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo", se han comunicado las siguientes reacciones adversas en usuarias de Primolut Nor, aunque la relación causal no siempre se pudo confirmar.

En la tabla siguiente se mencionan las reacciones adversas siguiendo la clasificación MedDRA de órganos o sistemas afectados (MedDRA SOCs). Las frecuencias se basan en las tasas comunicadas en la experiencia postcomercialización y en la literatura.

Órgano o sistema afectado	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raros ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Muy raros < 1/10.000
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Migraña		

BAYER S.A.
VALENTIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1634EHD) MUNDO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11 212
MATRICULA PCIAL. BS. AS. N°



Órgano o sistema afectado	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raros ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Muy raros < 1/10.000
Trastornos oculares					Trastornos visuales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Disnea
Trastornos gastrointestinales		Náuseas			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Urticaria Exantema	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hemorragia uterina/vaginal, incluido el manchado o goteo * y la Hipomenorrea*	Amenorrea*			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema			

* En la indicación de endometriosis

Se usa el término más apropiado del MedDRA para describir una reacción determinada y sus síntomas y afecciones relacionadas.

SOBREDOSIFICACIÓN

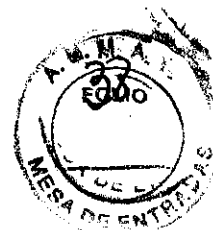
Los estudios sobre toxicidad aguda realizados con ANET en animales no indicaron la existencia de un riesgo de sufrir efectos adversos en caso de la ingestión inadvertida de un múltiplo de la dosis terapéutica diaria.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

BAYER S.A.
VALERIA WILBENGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) MONTE
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11.323
MATRICULA PCIA. BS. AS. N°



Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 y 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

Cualquier duda debe consultarse con el médico, quien dispone de información más detallada.

PRESENTACIÓN

Envases con 20 comprimidos de 5 mg.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar los comprimidos en el envase original.

Guardar en lugar seco y mantener a temperaturas menores de 30°C.

®Marca registrada de Bayer A.G.

Fabricado según fórmula original y bajo licencia de Bayer Schering Pharma AG en

Arengreen 830 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Para BAYER S.A, Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD)

Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

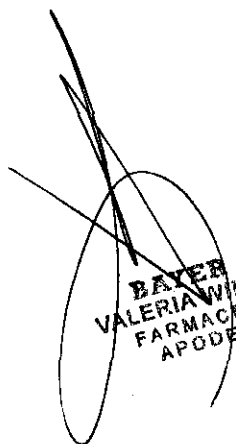
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado Nro. 31.443

Versión: MedDRA v9 Var 2044 CCDS 1

Fecha de la última revisión:



BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA



BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 3143
MATRICULA PCIA. BS. AS. N°



PROYECTO DE PROSPECTO

PRIMOLUT NOR ACETATO DE NORETISTERONA 5 mg Comprimidos.

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Acetato de noretisterona: 5,00 mg

Excipientes: lactosa, almidón de maíz, kollidon 25, talco, estearato de magnesio c.s.p. 1 comprimido

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Gestágeno oral.

INDICACIONES

- Hemorragia disfuncional.
- Desplazamiento de la menstruación
- Endometriosis.
- Amenorrea primaria y secundaria
- Síndrome premenstrual
- Mastopatía cíclica

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Noretisterona es un progestágeno potente. Se puede lograr, en mujeres tratadas previamente con estrógenos, la transformación completa del endometrio de un estado proliferativo a un estado secretorio administrando por vía oral dosis de 100 -150 mg de noretisterona por ciclo. Los efectos progestagénicos de la noretisterona sobre el endometrio es la base del tratamiento con Primolut Nor de la hemorragia disfuncional, la amenorrea primaria y secundaria y de la endometriosis.

La inhibición de la secreción de gonadotropinas y la anovulación pueden lograrse con una administración diaria de 0,5 mg de acetato de noretisterona. Los efectos positivos de Primolut Nor sobre los síntomas premenstruales son producto de la supresión de la función ovárica.

Debido a los efectos estabilizadores de la noretisterona sobre el endometrio, la administración de Primolut Nor puede utilizarse para desplazar el momento de la menstruación.

De manera similar a la progesterona, la noretisterona es termogénica y altera la temperatura basal del organismo.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PRIMOLUT NOR MedDra9_DM.doc

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 8652 (BARRIO SEÑOR MURGO)
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL N° 12.322
MATRICULA PROV. BS. AS. N°



PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción: el acetato de noretisterona (ANET) administrado oralmente es absorbido rápida y completamente en un amplio rango de dosis. Ya durante la absorción y el primer pasaje por hígado el acetato de noretisterona se hidroliza a noretisterona, el principio activo, y el ácido acético. Las concentraciones máximas séricas de la noretisterona son de aproximadamente 18 ng / ml (después de la ingesta de 5 mg ANET) y de 25 ng / ml (después de la ingesta de 10 mg ANET) y se alcanzan en aproximadamente 2 horas luego de la administración del comprimido de Primolut Nor. Sobre la base de un estudio de biodisponibilidad relativa, el fármaco se libera completamente de la tableta.

Distribución: La noretisterona se une a la albúmina sérica y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS). Aproximadamente el 3-4% de las concentraciones séricas totales de droga están presentes en forma de esteroide libre, cerca del 35% y del 61% se une a la GFHS y la albúmina respectivamente. El volumen de distribución aparente de noretisterona es de $4,4 \pm 1,3$ l/kg. Tras la administración oral, el nivel de droga en el suero evoluciona con el tiempo siguiendo un patrón bifásico. Ambas fases se caracterizan por vidas medias de 1-3 y aproximadamente 5 -13 horas, respectivamente.

La noretisterona se transfiere a la leche, encontrándose niveles de droga en la leche materna que son de un 10% de los que se encuentran en el plasma materno, independiente de su vía de administración. Sobre la base del nivel máximo promedio de droga en el suero materno de alrededor de 16 ng/ml y con un consumo diario del bebé estimado en 600 ml de leche, se llegaría a una ingesta máxima de 1 µg de droga (0,02% de la dosis materna).

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 seguido de conjugación a los sulfatos y glucurónidos correspondientes. Algunos de estos metabolitos se eliminan más bien lentamente del plasma, con vidas medias de aproximadamente 67 horas. Por lo tanto, durante el tratamiento oral diario a largo plazo de noretisterona algunos de estos metabolitos son acumulados en el plasma.

La noretisterona es parcialmente metabolizada a etinilestradiol. Es decir, por un miligramo de noretisterona administrado en seres humanos por vía oral, se forma el equivalente a una dosis oral de aproximadamente 4 µg etinilestradiol.

Eliminación: la noretisterona se excreta mayormente con cambios. Principalmente se excretan por la orina y las heces en una proporción de 7:3 los metabolitos reducidos e hidroxilados en el anillo A así como los compuestos conjugados (glucurónidos y sulfatos). La mayor parte de los metabolitos excretados por vía renal fueron eliminados en 24 horas con una vida media de alrededor de 19 horas.

Condiciones en estado de equilibrio: durante la administración de dosis diarias múltiples de noretisterona, es poco probable una acumulación de la droga debido a la vida media relativamente corta de la droga. Pero si se administran conjuntamente agentes inductores de la GFHS, como ser el etinilestradiol, podrá ocurrir un aumento en los niveles séricos de noretisterona debido a la unión de noretisterona a la GFHS.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
NICARSO GUTIERREZ 3652 - (01655480) MANAGUA
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11 313
MATRICULA PCIA. BS. AS. N°



POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La eficacia de Primolut Nor puede verse afectada si el usuario se olvida de tomar un comprimido como le es indicado. La mujer debe tomar sólo el último comprimido que olvidó tan pronto como se acuerde y luego debe continuar la ingesta de comprimidos a su hora habitual al día siguiente.

Los comprimidos deben tomarse sin masticar, con algo de líquido.

Si se requiere protección anticonceptiva, deberán añadirse métodos anticonceptivos no hormonales (de barrera).

Se recomiendan los siguientes esquemas posológicos:

- **Hemorragias disfuncionales.**

La administración de un comprimido de Primolut Nor tres veces al día durante 10 días lleva a la detención de la hemorragia uterina no asociada con lesiones orgánicas, en el término de 1 a 3 días, aunque para garantizar el éxito del tratamiento se debe tomar Primolut Nor durante el periodo completo de 10 días. Aproximadamente 2-4 días después de haber suspendido el tratamiento, se presentará una hemorragia por privación similar a la menstruación normal en intensidad y duración.

Hemorragia leve durante la toma de los comprimidos: ocasionalmente puede presentarse hemorragia ligera después del cese inicial de la hemorragia. En estos casos, no se deberá interrumpir la toma de los comprimidos.

Falta de detención de la hemorragia, hemorragia intensa por interrupción: Si la hemorragia no se detiene a pesar de la toma regular de los comprimidos, debe asumirse una causa orgánica o un factor extragenital (p. ej., pólipos, carcinoma del cuello uterino o de endometrio, miomas, aborto residual, embarazo extrauterino o trastornos de la coagulación), situaciones que requieren otro tipo de medidas. Esto también es válido para los casos en los cuales, después de la detención inicial de la hemorragia, reaparece una hemorragia bastante intensa mientras se toman los comprimidos.

Prevención de recurrencias: para prevenir la recurrencia de una hemorragia disfuncional en pacientes con ciclos anovulatorios, se recomienda administrar Primolut Nor de manera profiláctica (1 comprimido, 1 o 2 veces al día desde el día 16 al día 25 del ciclo (1er día del ciclo = 1er día de la última hemorragia). La hemorragia por privación se presenta algunos días después de tomar el último comprimido.

- **Desplazamiento de la menstruación**

La hemorragia menstrual mensual se puede posponer administrando Primolut Nor. No obstante, este método se restringirá para usuarias que no corran riesgo de quedarse embarazadas durante el ciclo de tratamiento.

Dosificación: un comprimido de Primolut Nor dos a tres veces al día por no más de 10 a 14 días, comenzando aproximadamente 3 días antes de la fecha de menstruación esperada.

La hemorragia se producirá 2 o 3 días después de interrumpir la medicación.

- **Endometriosis**

El tratamiento debería comenzar entre el primero y el 5º día del ciclo con 1 comprimido de Primolut Nor dos veces al día. En caso de oligometrorragia, la dosis se puede aumentar hasta 2 comprimidos, dos veces al día. Si se detiene la hemorragia, se planteará la reducción de la dosis a la dosis inicial. El



tratamiento debe continuar al menos durante 4 a 6 meses. Con la ingestión diaria ininterrumpida no suele haber ni ovulación ni menstruación.

- **Amenorrea primaria y secundaria**

El tratamiento hormonal de la amenorrea secundaria puede hacerse sólo cuando se ha excluido el embarazo.

Antes del tratamiento de la amenorrea primaria o secundaria, hay que excluir la presencia de un tumor hipofisario productor de prolactina. No se puede excluir la posibilidad de que los macroadenomas aumenten de tamaño cuando se exponen a dosis altas de estrógenos durante periodos prolongados de tiempo.

Antes de comenzar el tratamiento con Primolut Nor debe prepararse el endometrio con un estrógeno (p. ej., durante 14 días). Después, debe tomarse 1 comprimido de Primolut Nor 1 o 2 veces al día durante 10 días. La hemorragia por privación aparece pocos días después de tomar el último comprimido.

En pacientes en los que se ha conseguido una producción suficiente de estrógenos endógenos, se debe intentar interrumpir el tratamiento con estrógenos e inducir una hemorragia cíclica administrando 1 comprimido de Primolut Nor dos veces al día desde el día 16 al día 25 del ciclo.

- **Síndrome premenstrual, mastopatía cíclica**

Un comprimido de Primolut Nor 1 a 3 veces al día durante la fase lútea del ciclo, puede aliviar o mejorar los síntomas premenstruales como cefalea, estados depresivos, retención de líquidos y sensación de tensión mamaria.

CONTRAINDICACIONES

Primolut Nor no debe usarse en presencia de cualquiera de las afecciones que se mencionan a continuación. El uso del preparado debe interrumpirse inmediatamente si aparece alguna de estas afecciones durante el uso de Primolut Nor.

- Embarazo, conocido o sospechado
- Lactancia
- Trastornos tromboembólicos venosos activos
- Presencia o antecedentes de enfermedad arterial y cardiovascular (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o cardiopatía isquémica)
- Diabetes mellitus con afectación vascular
- Presencia o historia de hepatopatía grave, cuando las pruebas de función hepática no hayan vuelto a la normalidad
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Procesos malignos dependientes de hormonas sexuales, conocidos o sospechados
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

AYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

PRIMOLUT NOR MedDra9_DM.doc

Página 4 de 9

AYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (E1605ENC) MISIONES
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL N° 12.119
MATRICULA PCIA. BS. AS. N° 11227



MOTIVOS PARA SUSPENDER INMEDIATAMENTE LA MEDICACIÓN Ver: "ADVERTENCIAS PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO".

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Antes de comenzar o continuar la administración de Primolut Nor es necesario realizar un análisis individual del riesgo-beneficio si aparece o empeora alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación.

- *Trastornos circulatorios*

A partir de los estudios epidemiológicos, se concluye que el uso de inhibidores de la ovulación que contienen estrógenos/progestágenos se acompañan de un aumento de la incidencia de enfermedades tromboembólicas. Por tanto, hay que tener en cuenta la posibilidad de que aumente el riesgo de tromboembolia, en particular cuando hay antecedentes de este tipo de enfermedades.

Los factores de riesgo reconocidos de tromboembolia venosa (TEV) son antecedentes personales o familiares positivos (TEV en un hermano o un progenitor a una edad relativamente temprana), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o traumatismo mayor.

Hay que tener en cuenta el aumento de riesgo de tromboembolia en el puerperio.

El tratamiento se debe interrumpir definitivamente si hay síntomas de un episodio trombótico arterial o venoso, o se sospecha su existencia.

- *Tumores*

En casos raros se ha descrito la aparición de tumores hepáticos benignos e, incluso más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarias de sustancias hormonales como las que contiene Primolut Nor. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales.

- *Otros*

En las pacientes diabéticas es necesaria una vigilancia médica estricta.

En ocasiones aparece cloasma, en especial en mujeres con historia de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta cuando tomen Primolut Nor.

Las pacientes que tengan antecedentes de depresión física deben ser vigiladas minuciosamente y se interrumpirá la administración del fármaco si la depresión recurre en un grado grave.

- *Motivos para interrumpir inmediatamente el tratamiento son:*

Aparición de cefaleas migrañosas por primera vez o aparición más frecuente de cefaleas inusualmente intensas, trastornos súbitos de la percepción (p. ej., de la visión, de la audición), primeros signos de tromboflebitis o síntomas de tromboembolia, sensación de dolor y opresión torácica, intervenciones quirúrgicas pendientes (con seis semanas de antelación), inmovilización, inicio de la ictericia, inicio de hepatitis anictérica, prurito generalizado, aumento significativo de la presión arterial o embarazo.


BAYER S.A.
VALERIA WILHELMER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ JESSÉ (MÉDICO) M.D.
JOSE LUIS ESCOBAR
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL DE MÉDICOS
MATRICULA PCIR: 851 AS. 10



Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- **Interacción con fármacos**

Las interacciones farmacológicas que aumentan la depuración de hormonas sexuales disminuyen la eficacia terapéutica. Este efecto se ha establecido con muchos fármacos inductores de enzimas hepáticas (como fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, oxcarbazepina, hipérico y rifabutina); también se sospecha de griseofulvina.

Los progestágenos interfieren con el metabolismo de otros fármacos. En consecuencia, se pueden afectar las concentraciones plasmáticas y tisulares (como ciclosporina).

Nota: Se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos concomitantes para identificar interacciones potenciales.

- **Interacción con pruebas de laboratorio**

El uso de progestágenos puede influir en el resultado de algunos análisis.

Durante un tratamiento con ANET, los siguientes parámetros pueden verse modificados: gonadotrofinas, progesterona, pregnandiol, testosterona, estrógenos, cortisol, glucosa, hormonas tiroideas, ácido fólico y factores de la coagulación sanguínea. En relación con los últimos, se verifican: elevación del tiempo de protrombina, elevación de los factores VII, VIII IX y X, disminución de la antitrombina III e incremento de la agregación plaquetaria inducida por noradrenalina)

Empleo en pediatría y adolescencia: Primolut Nor está indicado únicamente para después de la menarca.

Empleo en ancianos: Primolut Nor no está indicado para su uso en geriatría. Primolut Nor no está indicado para su uso después de la menopausia.

Empleo durante el embarazo y la lactancia: Está contraindicado el uso de Primolut Nor durante el embarazo. Durante la lactancia, hasta un 0,1% de la dosis materna diaria de noretisterona puede pasar al lactante. Primolut Nor no debe emplearse durante la lactancia.

Empleo en enfermos hepáticos y renales. Primolut Nor está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves. Véase también "Contraindicaciones".

Efectos sobre la capacidad para conducir o usar máquinas

No se conocen.

Datos preclínicos sobre seguridad

Ya que el acetato de noretisterona se hidroliza in vivo a noretisterona y a acetato, para evaluar la toxicología del acetato de noretisterona se pueden emplear los datos obtenidos a partir de estudios en

AYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APROBADA

AYER S.A.
GUARDG SUTIERE
JOSE LUIS BOLA
FARMACEUTICA
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA N.º 054
MATRICULA PCIA. 55.43



animales, realizados con noretisterona u otro éster hidrolizable de la noretisterona, p. ej., enantato de noretisterona.

No se evidenciaron efectos que pudieran indicar un riesgo inesperado para los humanos durante los estudios de tolerancia sistémica después de la administración repetida de acetato de noretisterona, enantato de noretisterona o noretisterona.

Los estudios de toxicidad a largo plazo con dosis repetidas para evaluar una posible actividad tumorigénica no indicaron un potencial tumorigénico en caso de uso terapéutico de Primolut Nor en humanos. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

Los estudios sobre toxicología reproductiva realizados con acetato de noretisterona, así como con enantato de noretisterona, mostraron signos de masculinización en fetos femeninos cuando se administraron a dosis elevadas durante el periodo de desarrollo de los genitales externos. Ya que los estudios epidemiológicos señalan que este efecto es relevante para los humanos después de dosis elevadas, se debe afirmar que Primolut Nor puede provocar signos de virilización en fetos femeninos si se administra durante la fase hormonosensible de la diferenciación sexual somática (a partir del día 45 del embarazo en adelante). Aparte de lo anterior, no se obtuvo en estos estudios evidencia de efectos teratogénicos que indiquen malformación.

No se realizaron estudios para evaluar un posible potencial sensibilizante del medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas son más frecuentes durante los primeros meses de tratamiento con Primolut Nor, y remitirán en los meses sucesivos. Además de las reacciones adversas que se mencionan en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo", se han comunicado las siguientes reacciones adversas en usuarias de Primolut Nor, aunque la relación causal no siempre se pudo confirmar.

En la tabla siguiente se mencionan las reacciones adversas siguiendo la clasificación MedDRA de órganos o sistemas afectados (MedDRA SOCs). Las frecuencias se basan en las tasas comunicadas en la experiencia postcomercialización y en la literatura.

Órgano o sistema afectado	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raros ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Muy raros < 1/10.000
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Migraña		

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
CARDO GUTIERREZ 3552
JOSE LUIS ROLLO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL
MATRICULA PCIA.



Órgano o sistema afectado	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raros ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Muy raros < 1/10.000
Trastornos oculares					Trastornos visuales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Disnea
Trastornos gastrointestinales		Náuseas			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Urticaria Exantema	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hemorragia uterina/vaginal, incluido el manchado o goteo * y la Hipomenorrea*	Amenorrea*			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema			

* En la indicación de endometriosis

Se usa el término más apropiado del MedDRA para describir una reacción determinada y sus síntomas y afecciones relacionadas.

SOBREDOSIFICACIÓN

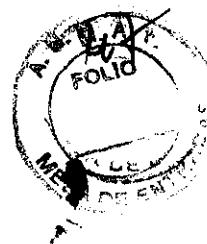
Los estudios sobre toxicidad aguda realizados con ANET en animales no indicaron la existencia de un riesgo de sufrir efectos adversos en caso de la ingestión inadvertida de un múltiplo de la dosis terapéutica diaria.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIÉRREZ 3652 - (B1605EHD) MUN.
JOSE LUIS ROLE
 FARMACEUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL Nº 21.343
 MATRICULA PCIA. BS. AS. Nº



Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 y 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

Cualquier duda debe consultarse con el médico, quien dispone de información más detallada.

PRESENTACIÓN

Envases con 20 comprimidos de 5 mg.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar los comprimidos en el envase original.

Guardar en lugar seco y mantener a temperaturas menores de 30°C.

®Marca registrada de Bayer A.G.

Fabricado según fórmula original y bajo licencia de Bayer Schering Pharma AG en

Arengreen 830 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Para BAYER S.A, Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD)

Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.


Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

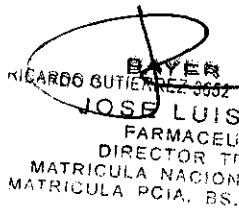
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 31.443

Versión: MedDRA v9 Var 2044 CCDS 1

Fecha de la última revisión:


BAYER S.A.
VALERIA WILBER
FARMACEUTICA
APODERADA


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. Nº