RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Primolut Nor 10 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una compressa contiene:
Principio Attivo: noretisterone acetato 10 mg.
Eccipienti: lattosio 62.375 mg
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Metrorragie funzionali e profilassi delle recidive.
Amenorrea primaria e secondaria.
Sindrome premestruale.
Endometriosi.
Polimenorrea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modi di somministrazione
Uso orale

Posologia

Le compresse devono essere inghiottite con un po' di liquido.
L'efficacia di Primolut Nor può ridursi se non vengono assunte tutte le compresse secondo le istruzioni. La donna deve prendere solo l'ultima compressa dimenticata appena se ne ricorda e poi continuare con l'assunzione delle compresse al solito orario il giorno successivo.

Se è necessaria una protezione contraccettiva, si raccomanda di utilizzare anche metodi contraccettivi non ormonali (di barriera).

- **Metrorragie funzionali**

Con l'assunzione di mezza compressa di Primolut Nor (= 5 mg) tre volte al giorno per 10 giorni, si ottiene nella maggior parte dei casi, l'arresto dell'emorragia uterina non associata a lesioni organiche entro 1-3 giorni; tuttavia per garantire il pieno successo del trattamento è necessario assumere Primolut Nor regolarmente per l'intero periodo di 10 giorni.
Circa 2-4 giorni dopo la fine del trattamento si verifica una emorragia da sospensione corrispondente, per quantità e durata, ad un normale flusso mestruale.
Lievi emorragie durante l'assunzione delle compresse
Occasionalmente, dopo l'iniziale interruzione dell'emorragia, si possono verificare

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

leggeri sanguinamenti. Anche in questi casi l'assunzione delle compresse non deve essere interrotta o sospesa.

Mancato arresto dell'emorragia, forti emorragie da rottura

Se, malgrado la regolare assunzione delle compresse, l'emorragia non si arresta, si deve pensare ad una causa organica o ad un fattore extra-genitale (per esempio polipi, carcinoma della cervice uterina o dell'endometrio, miomi, residui di aborto, gravidanza extra-uterina, o disturbi della coagulazione), che in genere richiede altre misure terapeutiche. Lo stesso dicasi nel caso che, dopo un arresto iniziale dell'emorragia, ricompaiono emorragie piuttosto intense durante l'assunzione delle compresse.

Profilassi delle recidive

Per prevenire le recidive in pazienti con cicli anovulatori Primolut Nor può essere somministrato a scopo profilattico (1/2 compressa - 5 mg - 1-2 volte al giorno dal 16° al 25° giorno del ciclo (1° giorno del ciclo = 1° giorno della ultima mestruazione)). L'emorragia da sospensione comparirà alcuni giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa.

- **Amenorrea primaria e secondaria**

Il trattamento ormonale dell'amenorrea secondaria deve essere iniziato solo dopo avere escluso una gravidanza.

Prima di iniziare il trattamento dell'amenorrea primaria o secondaria, deve essere esclusa la presenza di un tumore ipofisario prolattino-secernente. E' possibile infatti che eventuali macroadenomi esposti ad elevate dosi di estrogeni per periodi di tempo prolungati possano aumentare di dimensioni.

Prima di iniziare il trattamento con Primolut Nor si deve eseguire un pretrattamento dell'endometrio con un estrogeno (per esempio per 14 giorni). Successivamente si assumerà mezza compressa di Primolut Nor 10 mg (= 5 mg) 1-2 volte al giorno per 10 giorni. L'emorragia da sospensione comparirà alcuni giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa.

Nelle pazienti nelle quali si sia ottenuta una sufficiente produzione endogena di estrogeni, si può provare a sospendere il trattamento con estrogeni e ad indurre un'emorragia ciclica somministrando mezza compressa di Primolut Nor 10 mg due volte al giorno dal 16° al 25° giorno del ciclo.

- **Sindrome premestruale**

Mezza compressa di Primolut Nor 10 mg 1-3 volte al giorno durante la fase luteinica del ciclo può alleviare o migliorare i sintomi premestruali come cefalea, umore depresso, ritenzione idrica e sensazione di tensione mammaria.

- **Polimenorrea**

Nel caso di flussi mestruali troppo frequenti, la mestruazione può essere posticipata con la somministrazione di Primolut Nor. Tuttavia, questo metodo deve essere limitato alle pazienti che non sono a rischio di gravidanza durante il ciclo di trattamento.

Posologia: una mezza compressa di Primolut Nor 10 mg (= 5 mg) 2-3 volte al giorno per non oltre 10-14 giorni, iniziando circa 3 giorni prima della data presunta della mestruazione. La mestruazione si verificherà 2-3 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

- **Endometriosi**

Il trattamento deve iniziare tra il 1° e il 5° giorno del ciclo con mezza compressa di Primolut Nor 10 mg (= 5 mg) due volte al giorno, aumentando eventualmente la dose ad una compressa al giorno in presenza di spotting, scomparso il quale si potrà tornare alla posologia iniziale. Il trattamento deve continuare per almeno 4-6 mesi. Assumendo ogni giorno il farmaco senza interruzioni, verranno normalmente a mancare sia l'ovulazione

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

che la mestruazione. Al termine del trattamento ormonale si verificherà un'emorragia da sospensione.

4.3 Controindicazioni

Primolut Nor non deve essere usato in presenza delle condizioni elencate di seguito, che sono derivate anche da informazioni su prodotti a base di solo progestinico e contraccettivi orali combinati (COC). La comparsa di una di tali condizioni durante l'uso di Primolut Nor richiede l'immediata sospensione del trattamento.

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- gravidanza accertata o presunta
- allattamento
- trombosi venosa o arteriosa/eventi tromboembolici in atto o pregressi (per esempio trombosi venosa profonda, embolia polmonare, infarto del miocardio) o di accidenti cerebrovascolari
- prodromi in atto o pregressi, di una trombosi (per esempio, attacco ischemico transitorio, angina pectoris)
- fattore di rischio grave per la trombosi venosa o arteriosa (vedere paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego")
- anamnesi di emicrania accompagnata da sintomi neurologici focali
- diabete mellito con interessamento vascolare
- grave malattia epatica in atto o pregressa, fino al ritorno alla normalità degli indici di funzionalità epatica
- tumori epatici (benigni o maligni) in atto o pregressi
- tumori maligni accertati o sospetti dipendenti dagli ormoni sessuali (ad esempio degli organi genitali o del seno)

L'uso concomitante di Primolut Nor con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e desabuvir è controindicato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Se una delle condizioni/fattori di rischio citati sotto si presenta o peggiora, deve essere eseguita un'analisi individuale del rapporto rischio/beneficio prima di iniziare o continuare il trattamento con Primolut Nor.

- **Disturbi circolatori**

Dai risultati degli studi epidemiologici si è concluso che l'uso di inibitori dell'ovulazione contenenti estro/progestinici è associato ad un'aumentata incidenza di malattie tromboemboliche. Quindi, bisognerebbe tenere conto della possibilità di un aumentato rischio tromboembolico, in particolare in presenza di patologie tromboemboliche nell'anamnesi.

I fattori di rischio generalmente riconosciuti per il tromboembolismo venoso (TEV) includono un'anamnesi personale o familiare positiva (presenza di TEV in un fratello/sorella o un genitore in età relativamente precoce), età, obesità, immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori o traumi importanti.

Si deve tenere in considerazione l'aumentato rischio di tromboembolismo presente

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

durante il puerperio.

Il trattamento deve essere interrotto immediatamente se si presentano sintomi di trombosi arteriosa o venosa o se si sospettano tali patologie.

- **Tumori**

Nelle donne che assumono sostanze ormonali, come quella contenuta in Primolut Nor, sono stati riportati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intraddominali che hanno messo la paziente in pericolo di vita.

Se una donna che assume Primolut Nor presenta forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni di emorragia intraddominale, deve essere preso in considerazione un tumore epatico nella diagnosi differenziale.

- **Altre condizioni**

Nei soggetti diabetici è necessaria una particolare attenzione da parte del medico.

Occasionalmente può comparire cloasma, in particolare in donne con una storia di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante l'uso di Primolut Nor.

Si raccomanda di tenere sotto attenta osservazione le pazienti con anamnesi di depressione psichica, interrompendo la somministrazione del farmaco qualora la depressione si ripresenti in forma grave.

- **Esame medico**

Prima di iniziare o di riprendere l'uso di Primolut Nor, è necessario raccogliere un'anamnesi completa ed eseguire un esame fisico e ginecologico, tenendo presenti le controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e le avvertenze (vedere paragrafo 4.4), da ripetersi periodicamente durante il trattamento. La frequenza e il tipo dei controlli devono essere adattati alla singola paziente, ma devono generalmente rivolgere particolare attenzione alla pressione arteriosa, al seno, all'addome e agli organi pelvici, compresa la citologia cervicale.

- **Ragioni per l'immediata interruzione del trattamento sono:**

Insorgenza per la prima volta di cefalee emicraniche o aumento della frequenza di cefalee di intensità insolita, improvvisi disturbi della percezione (per esempio disturbi della visione o dell'udito), primi segni di tromboflebite o sintomi tromboembolici (per esempio, dolore insolito o gonfiore alle gambe, dolori lancinanti alla respirazione o tosse senza causa apparente), una sensazione di dolore o costrizione al torace, interventi chirurgici programmati (sei settimane prima), immobilizzazione (per esempio a seguito d'incidenti), insorgenza di ittero o di epatite anitterica, prurito generalizzato, aumento significativo della pressione arteriosa, gravidanza.
In caso di alterazioni dei test di funzionalità endocrina ed epatica il trattamento dovrebbe essere interrotto ed i test ripetuti dopo 2 mesi circa.

- **Informazioni relative agli eccipienti**

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il medicinale contiene lattosio, quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

- **Parziale metabolizzazione del noretisterone ad etinilestradiolo**

Dopo somministrazione orale, il noretisterone viene parzialmente metabolizzato ad etinilestradiolo; ad 1 milligrammo di noretisterone corrisponde una dose equivalente a circa 4-6 microgrammi di etinilestradiolo (vedere "Proprietà farmacocinetiche").

A seguito della trasformazione parziale del noretisterone ad etinilestradiolo, dalla somministrazione di Primolut Nor si attendono effetti farmacologici simili a quelli osservati con i COC. Di conseguenza le seguenti avvertenze generali associate all'uso di COC devono essere ulteriormente prese in considerazione:

Disturbi circolatori
Il rischio aggiuntivo di TEV è più elevato durante il primo anno d'uso quando la donna utilizza per la prima volta un COC o quando la donna riprende l'uso del COC dopo un intervallo libero da pillola di almeno un mese.

Gli studi epidemiologici hanno evidenziato che l'incidenza di tromboembolismo venoso (TEV) nelle donne che usano COC a basso dosaggio estrogenico (<50 microgrammi di etinilestradiolo) varia da circa 20 a 40 casi per 100.000 donne-anno, ma questa stima del rischio varia in funzione della componente progestinica. Questo a fronte di 5-10 casi per 100.000 donne-anno per le non utilizzatrici. L'uso di qualsiasi contraccettivo orale combinato (COC) porta ad un aumentato rischio di tromboembolismo venoso (TEV) se paragonato con il non uso. Questo rischio aumentato è comunque inferiore rispetto al rischio di TEV associato con la gravidanza che è stimato in 60 casi per 100.000 gravidanze.

La TEV può mettere in pericolo la vita o può essere fatale (nell'1-2% dei casi).

Il tromboembolismo venoso (TEV) che si manifesta come trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare si può verificare durante l'utilizzo di tutti i COC.

Molto raramente, nelle utilizzatrici di COC è stata riportata trombosi a carico di altri distretti vascolari, ad esempio arteria o vena epatica, mesenterica, cerebrale, renale o retinica.
I sintomi degli eventi trombotici/tromboembolici venosi o arteriosi o di un accidente cerebrovascolare possono comprendere:

- dolore unilaterale insolito e/o gonfiore ad una gamba
- forte e improvviso dolore toracico, indipendentemente dall'irradiazione al braccio sinistro
- dispnea improvvisa
- insorgenza improvvisa di tosse
- cefalea insolita, grave e prolungata
- improvvisa perdita parziale o completa della vista
- diplopia
- linguaggio indistinto o afasia
- vertigini
- collasso con o senza crisi convulsive focali
- improvvisa debolezza o intorpidimento molto marcato di un lato o di una parte del

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

corpo
- disturbi motori
- addome "acuto"

La possibilità di un aumento del rischio sinergistico di trombosi deve essere preso in considerazione in donne con una combinazione di fattori di rischio o che mostrano una maggiore severità di un singolo fattore di rischio. Quest'aumento del rischio può essere maggiore rispetto ad un semplice rischio cumulativo dei fattori. In caso di una valutazione rischio/beneficio negativa, un COC non deve essere prescritto (vedere paragrafo "Controindicazioni").

Il rischio di eventi trombotici/tromboembolici venosi o arteriosi o di accidenti cerebrovascolari aumenta con:

- l'età
- l'obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²)
- l'anamnesi familiare positiva (tromboembolismo arterioso o venoso in un fratello/sorella o in un genitore in età relativamente giovane). Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve consultare uno specialista per un parere, prima di decidere di assumere qualsiasi COC
- l'immobilizzazione prolungata, importanti interventi chirurgici, qualunque operazione alle gambe o grave trauma. In queste circostanze è raccomandabile sospendere l'assunzione del COC (in caso di chirurgia elettiva, almeno 4 settimane prima dell'intervento) e riprenderla non prima che siano trascorse 2 settimane dalla rimobilizzazione completa
- il fumo (il rischio aumenta ulteriormente per le forti fumatrici e con l'aumento dell'età, soprattutto per le donne di età superiore ai 35 anni
- dislipoproteinemia
- ipertensione
- emicrania
- valvulopatia
- fibrillazione atriale

Non vi è consenso sul possibile ruolo di vene varicose e tromboflebite superficiale nel tromboembolismo venoso.

Altre condizioni mediche che sono state associate a eventi avversi vascolari comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, malattie infiammatorie croniche dell'intestino (morbo di Crohn o colite ulcerosa) e drepanocitosi.

Un aumento nella frequenza e nella gravità dell'emicrania durante l'uso di un COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo d'interruzione immediata del COC.

I fattori biochimici che possono essere indicativi di predisposizione ereditaria o acquisita a trombosi venosa o arteriosa comprendono resistenza alla Proteina C Attivata, iperomocisteinemia, deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante).

Nel considerare il rapporto rischio/beneficio, il medico deve tenere presente che l'adeguato trattamento di una condizione clinica può ridurre il rischio associato di trombosi, e che il rischio associato a gravidanza è più elevato di quello associato all'impiego di contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (<50 microgrammi di etinilestradiolo).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tumori
Il più importante fattore di rischio per il cancro alla cervice è l'infezione da papilloma virus umano (HPV). In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato un aumento del rischio di cancro della cervice nelle utilizzatrici di COC per lunghi periodi, ma è tuttora controverso in che misura questo risultato sia attribuibile agli effetti confondenti dovuti allo screening della cervice ed al comportamento sessuale incluso l'utilizzo di metodi contraccettivi di barriera.

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente COC hanno un rischio relativo lievemente superiore (RR=1,24) di avere diagnosticato un cancro della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dei COC. Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di cancro della mammella diagnosticati in donne che usano o che hanno usato recentemente COC è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro della mammella. Tali studi non forniscono alcuna prova di una relazione causale. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro della mammella nelle donne che usano COC, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro della mammella diagnosticato nelle utilizzatrici di COC tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non ne hanno mai fatto uso.

I tumori maligni possono mettere in pericolo la vita o possono essere fatali.

Altre condizioni

Le donne con ipertrigliceridemia, o con una storia familiare di questa condizione, possono andare incontro ad un aumento del rischio di pancreatite quando usano i COC.

Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è evento raro.

Tuttavia, se durante l'uso di un COC si verifica una ipertensione clinicamente significativa il COC deve essere sospeso e deve essere trattata l'ipertensione. Se considerato appropriato, può essere reintrodotto l'uso del COC se con una terapia antipertensiva i valori pressori tornano normali.
Sia durante la gravidanza che durante l'assunzione di COC è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate; tuttavia non vi è prova conclusiva per quanto attiene la correlazione tra dette condizioni e l'utilizzo dei COC: ittero e/o prurito da colestasi; formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi.
Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il COC fino a quando gli indici di funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico già manifestatosi in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del COC.

Aumento di ALT
Durante gli studi clinici con pazienti in trattamento per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e desabuvir con o senza ribavirin, si sono verificati aumenti delle transaminasi (ALT) più alti di 5 volte il limite superiore normale (ULN) in maniera significativamente più frequente nelle donne che utilizzavano dei medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (CHC). Siccome il noretisterone è parzialmente metabolizzato in etinilestradiolo, questa avvertenza si applica alle donne che usano noretisterone (vedere sezioni 4.3 e 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Durante l'uso di COC è stato riportato il peggioramento di condizioni quali la depressione endogena, l'epilessia, la malattia di Crohn e la colite ulcerosa

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nota: le informazioni riguardo la prescrizione di medicinali concomitanti deve essere considerata per identificare delle interazioni.

Effetti di altri medicinali su Primolut Nor
Le interazioni possono verificarsi con i medicinali che inducono gli enzimi microsomiali che possono determinare un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono portare a cambiamenti nel profilo dei sanguinamenti uterini e/o una riduzione dell'effetto terapeutico. L'induzione enzimatica si può osservare già dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima è generalmente raggiunta entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia l'induzione enzimatica può persistere per circa 4 settimane.
Sostanze che aumentano la clearance degli ormoni sessuali (efficacia diminuita dall'induzione enzimatica), ad esempio:

Fenitoina, barbiturici, bosentan, primidone, carbamazepina, rifampicina e farmaci per l'HIV ritonavir, nevirapina e efavirenz, ed eventualmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e prodotti contenenti l'erba di San Giovanni.

Sostanze con un effetto variabile sulla clearance degli ormoni sessuali, ad esempio:

Quando sono somministrati con gli ormoni sessuali, molti inibitori delle proteasi HIV/HCV e inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni e progestinici. Questi cambiamenti possono essere clinicamente rilevanti in alcuni casi.

Sostanze che riducono la clearance degli ormoni sessuali (inibitori enzimatici):
La rilevanza clinica delle potenziali interazioni con gli inibitori enzimatici rimane ignota. Inibitori forti o moderati del CYP3A4 come gli antifungini azolici (ad esempio itraconazolo, voriconazolo, fluconazolo), verapamil, macrolidi (ad esempio claritromicina, eritromicina), diltiazem ed il succo di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche degli estrogeni o dei progestinici o di entrambi.
E' stato dimostrato che dosi di Etoricoxib da 60 a 120 mg/die aumentano le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo da 1,4 a 1,6 volte rispettivamente quando assunte in concomitanza con un farmaco ormonale combinato contenente 0,035 mg di etinilestradiolo.

Effetti di Primolut Nor sugli altri prodotti medicinali

I progestinici possono interferire con il metabolismo di altri farmaci..Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono sia aumentare (ad esempio la ciclosporina) o diminuire (ad esempio per la lamotrigina).
Dati clinici suggeriscono che l'etinilestradiolo inibisce la clearance dei substrati del CYP1A2, portando ad un debole (esempio la teofillina) o moderato (esempio la tizanidina) incremento della concentrazione plasmatica.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Interazioni Farmacodinamiche
L'uso concomitante di medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirin può incrementare il rischio di aumenti di ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Il trattamento con Primolut Nor può essere ripreso 2 settimane dopo la fine del trattamento con questo farmaco combinato.

Altre forme di interazione

- **Esami di laboratorio**

L'uso dei progestinici può influire sui risultati di determinati esami di laboratorio, fra cui i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, renale e surrenalica, i livelli plasmatici delle proteine (trasportatrici), come la globulina che lega i corticosteroidi e le frazioni lipido/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico e i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. I cambiamenti generalmente rimangono entro l'intervallo dei valori normali di laboratorio.

4.6 Gravidanza e allattamento
L'uso di Primolut Nor durante la gravidanza è controindicato.
Primolut Nor non deve essere utilizzato durante l'allattamento (vedere anche paragrafo 5.2 "Distribuzione").

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati
Gli effetti indesiderati sono più comuni durante i primi mesi di assunzione di Primolut Nor e tendono a scomparire con la prosecuzione del trattamento. Oltre agli effetti indesiderati elencati nel paragrafo 4.4 "*Avvertenze speciali e precauzioni di impiego*", in donne che utilizzavano Primolut Nor sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati, sebbene non si possa sempre confermare una relazione causale con il medicinale.

Nella tabella sottostante sono riportate le reazioni avverse in accordo con la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOC). Le frequenze si basano su dati ricavati dall'esperienza dopo l'immissione in commercio e dalla letteratura.

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	**Molto Comune (≥1/10)**	**Comune (≥1/100, <1/10)**	**Non Comune (≥1/1000, <1/100)**	**Raro (≥1/10000, <1/1000)**	**Molto Raro (<1/10000)**
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Emicrania		
Patologie dell'occhio					Disturbi visivi
Patologie					Dispnea

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

respiratorie, toraciche e mediastiniche					
Patologie gastrointestinali		Nausea			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Orticaria, eruzione cutanea	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Emorragia uterina/vaginale, compreso lo spotting*, ipomenorrea*	Amenorrea *			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema			

* nell'indicazione Endometriosi

Si è utilizzato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una determinata reazione, nonché il suoi sinonimi e le condizione correlate.

Altre reazioni secondarie segnalate sono variazioni della libido, vertigini, fenomeni di irritazione nervosa, irsutismo, variazioni dei test di funzionalità epatica e delle prove di emoagglutinazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Gli studi di tossicità acuta eseguiti con noretisterone acetato non indicano rischi di effetti indesiderati acuti dopo assunzione accidentale di una dose anche di molte volte superiore a quella terapeutica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale; progestinici. Derivati dell'estrene.

Codice ATC: G03DC02.

Il noretisterone è un potente progestinico. In donne pre-trattate con estrogeni si può ottenere la completa trasformazione dell'endometrio dallo stato proliferativo allo stato secretivo con la somministrazione orale di 100-150 mg di noretisterone per ciclo. Gli effetti progestinici del noretisterone sull'endometrio sono alla base del trattamento della

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

metrorragia funzionale, dell'amenorrea primaria e secondaria e dell'endometriosi con Primolut Nor.
L'inibizione della secrezione gonadotropinica e la soppressione dell'ovulazione possono essere ottenute con un'assunzione giornaliera di 0,5 mg di noretisterone acetato. Gli effetti positivi di Primolut Nor sui sintomi premestruali possono essere ricondotti alla soppressione della funzione ovarica.
Per gli effetti stabilizzanti sull'endometrio del noretisterone, la somministrazione di Primolut Nor può essere utilizzata per regolare il ciclo mestruale.
Come il progesterone, il noretisterone è termogenico e altera la temperatura corporea basale.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

➢ **Assorbimento**

Il noretisterone acetato (NETA), somministrato per via orale, è rapidamente e completamente assorbito per un ampio intervallo di dosi. Già durante l'assorbimento e il primo passaggio epatico il noretisterone acetato è idrolizzato a noretisterone, il principio attivo del farmaco, ed acido acetico. Concentrazioni sieriche massime di noretisterone di circa 18 ng/ml (dopo assunzione di 5 mg di NETA) e 25 ng/ml (dopo assunzione di 10 mg di NETA) sono raggiunte entro 2 ore dalla somministrazione orale di una compressa di Primolut Nor. Sulla base di uno studio di biodisponibilità relativa, il farmaco è completamente rilasciato dalla compressa.

➢ **Distribuzione**

Il noretisterone si lega all'albumina sierica e alla globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG). Solo circa il 3-4% delle concentrazioni sieriche totali del farmaco sono presenti come steroide libero, mentre circa il 35% e il 61% sono legati rispettivamente alla SHBG e all'albumina. Il volume apparente di distribuzione del noretisterone è 4,4±1,3 l/kg. A seguito di somministrazione orale, l'andamento delle concentrazioni sieriche del farmaco nel tempo segue un modello bifasico. Le due fasi sono caratterizzate rispettivamente da un'emivita di 1-3 ore e di circa 5-13 ore.
Il noretisterone passa nel latte materno, dove raggiunge livelli pari a circa il 10% di quelli ritrovati nel plasma materno, indipendentemente dalla via di somministrazione. Sulla base della stima di una concentrazione massima nel siero materno di circa 16 ng/ml e di un'assunzione giornaliera di 600 ml di latte da parte del lattante, questi può ricevere un massimo di circa 1 µg di noretisterone (lo 0,02% della dose materna).

➢ **Metabolismo**

Il noretisterone è principalmente metabolizzato attraverso la saturazione del doppio legame nell'anello A e la riduzione del gruppo 3-cheto a gruppo idrossile seguito dalla coniugazione a formare i corrispondenti solfati e glucuronidi. Alcuni di questi metaboliti sono eliminati piuttosto lentamente dal plasma, con emivite di circa 67 ore. Quindi, durante il trattamento a lungo termine con somministrazione giornaliera di noretisterone, alcuni di questi metaboliti si accumulano nel plasma.
Il noretisterone è parzialmente metabolizzato ad etinilestradiolo dopo somministrazione orale di noretisterone o noretisterone acetato nell'uomo. Questa trasformazione produce una dose di etinilestradiolo equivalente a 4-6 microgrammi per 1 milligrammo di noretisterone/noretisterone acetato somministrato per via orale.

➢ **Eliminazione**

Il noretisterone non viene escreto immodificato in quantità significative. Il composto viene escreto prevalentemente sotto forma di metaboliti ridotti nell'anello-A e idrossilati e dei relativi coniugati (glucuronidi e solfati) nelle urine e nelle feci con un rapporto di circa 7:3. La maggior parte dei metaboliti escreti per via renale viene eliminata entro 24

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Autorità Italiana del Farmaco

ore con un'emivita di circa 19 ore.

➢ **Condizioni allo stato stazionario**

Durante la somministrazione giornaliera ripetuta di noretisterone, un accumulo del farmaco è improbabile a causa dell'emivita relativamente breve del farmaco. Se, tuttavia, vengono co-somministrati agenti inducenti la SHBG come l'etinilestradiolo, si può verificare un aumento dei livelli sierici di noretisterone dovuti al legame di quest'ultimo alla SHBG.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici relativi al noretisterone o ai suoi esteri non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno che non siano già inclusi in altre sezioni. Tuttavia, si dovrebbe ricordare che gli steroidi sessuali possono stimolare la crescita di tessuti e tumori ormono-dipendenti.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno evidenziato il rischio di mascolinizzazione nei feti femmine se il farmaco viene somministrato ad alte dosi nel periodo di formazione dei genitali esterni.

Poichè gli studi epidemiologici hanno dimostrato che questo effetto riguarda anche l'uomo dopo assunzione dei dosaggi più elevati, si deve affermare che Primolut Nor può causare segni di virilizzazione nei feti femmine se somministrato durante la fase ormonosensibile di differenziazione sessuale somatica (ciò dal 45° giorno di gravidanza in poi).

A parte questo non sono stati individuati effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato; amido di mais; povidone 25; talco; magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio

Confezione: 30 compresse da 10 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee 1 - 51373 Leverkusen (Germania)

Rappresentante Locale: Bayer S.p.A. - Viale Certosa, 130 - 20156 Milano (MI)

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC. n. 021053018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
03.05.1968/01 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).