

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Primolut Nor 5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg noretisteronacetata.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza 65 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

bele tablete s križno zarezo na eni strani in oznako »AP« v pravilnem šestkotniku na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Primolut Nor je indicirano za zdravljenje disfunkcijskih krvavitev, primarne in sekundarne amenoreje, predmenstrualnega sindroma, ciklične mastopatije, endometrioze in za prestavitev mesečne krvavitve

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

peroralna uporaba

Odmerjanje

Tablete je treba pogoltniti cele z nekaj tekočine.

Učinkovitost zdravila Primolut Nor se lahko zmanjša, če ženska pozabi vzeti tableto v skladu z navodili. Ženska naj vzame le zadnjo izpuščeno tableto, in sicer takoj, ko se spomni. Potem naj naslednji dan nadaljuje jemanje tablet ob običajnem času.

Če je potrebna kontracepcija, je treba uporabiti dodatne nehormonske metode kontracepcije (pregradne metode).

Disfunkcijske krvavitve

Deset dni je treba jemati po 1 tableto zdravila Primolut Nor trikrat na dan. Če krvavitev iz maternice ni posledica organskih sprememb, se v večini primerov ustavi v 1 do 3 dneh; kljub temu je treba za zagotovitev uspešnega zdravljenja zdravilo Primolut Nor jemati 10 dni. Od 2 do 4 dni po koncu

zdravljenja se pojavi odtegnitvena krvavitev, ki je enako močna in traja enako dolgo kot normalna mesečna krvavitev.

- Rahla krvavitev med jemanjem tablet

Po začetnem prenehanju krvavitve se občasno lahko pojavi rahla krvavitev. Tudi v teh primerih ženska ne sme prekiniti ali prenehati z jemanjem tablet.

- Neuspešna ustavitev krvavitve, nenadne močne krvavitve

Če se krvavitev iz nožnice kljub pravilnemu jemanju tablet ne ustavi, je možno, da gre za organski vzrok ali kakšen drug dejavnik (npr. za polipe, raka materničnega vratu ali endometrija, miome, ostanek tkiva po splavu, zunajmaternično nosečnost ali koagulacijske motnje), zato so v takih primerih potrebni drugi ukrepi. To velja tudi v primerih, če se po začetnem prenehanju krvavitve med nadaljnjim jemanjem tablet ponovno pojavi močna krvavitev.

- Preprečevanje ponovne krvavitve

Za preprečevanje disfunkcijskih krvavitev pri ženskah z anovulacijskimi ciklusi se lahko zdravilo Primolut Nor jemlje preventivno (1 tableto enkrat ali dvakrat na dan od 16. do 25. dne ciklusa) (1. dan ciklusa = 1. dan zadnje krvavitve). Odtegnitvena krvavitev se pojavi nekaj dni po zaužitju zadnje tablete.

Primarna in sekundarna amenoreja

Hormonsko zdravljenje sekundarne amenoreje je dovoljeno le, če je izključena nosečnost.

Pred začetkom zdravljenja primarne ali sekundarne amenoreje je treba izključiti tumor hipofize, ki izloča prolaktin. Možnega povečanja makroadenomov med dolgotrajnim zdravljenjem z večjimi odmerki estrogena ni mogoče izključiti.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Primolut Nor je treba endometrijsko predhodno stimulirati z estrogenom (npr. 14 dni). Potem je treba 10 dni jemati 1 tableto zdravila Primolut Nor enkrat do dvakrat na dan. Odtegnitvena krvavitev se pojavi nekaj dni po zaužitju zadnje tablete.

Pri ženskah, pri katerih je doseženo zadostno nastajanje endogenih estrogenov, se lahko prekine estrogensko zdravljenje in spodbudi ciklične krvavitve z jemanjem 1 tablete zdravila Primolut Nor dvakrat na dan od 16. do 25. dneva ciklusa.

Predmenstrualni sindrom, ciklična mastopatija

1 tableta zdravila Primolut Nor enkrat do trikrat na dan med lutealno fazo ciklusa lahko odpravi ali olajša predmenstrualne simptome, kot so npr. glavobol, depresivno razpoloženje, zastajanje vode v telesu in občutek napetosti v dojkah.

Načrtovanje mesečne krvavitve

Z zdravilom Primolut Nor je mogoče odložiti mesečno krvavitev. To je primerno le za ženske, pri katerih med zdravljenjem ne obstaja možnost zanositve.

Odmerjanje: 1 tableta zdravila Primolut Nor dvakrat do trikrat na dan, vendar ne več kot 10 do 14 dni, z začetkom tri dni pred pričakovano mesečno krvavitvijo. Krvavitev se bo pojavila v dveh do treh dneh po prenehanju jemanja zdravila.

Endometrioza

Zdravljenje je treba začeti med 1. in 5. dnevom ciklusa z 1 tableto zdravila Primolut Nor dvakrat na dan. Če se pojavi krvav izcedek, se lahko odmerek poveča na 2 tableti dvakrat na dan. Če krvavitev preneha, se lahko odmerek zmanjša na začetni odmerek. Zdravljenje je treba nadaljevati vsaj 4 do 6 mesecev. Med neprekinjenim vsakodnevnim jemanjem se ovulacija in mesečna krvavitev ponavadi ne pojavita.

Po prekinitvi hormonskega zdravljenja se lahko pojavi odtegnitvena krvavitev.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Primolut Nor se ne sme jemati v primeru spodaj naštetih stanj. Če se katero od teh stanj pojavi med jemanjem zdravila Primolut Nor, je treba z uporabo zdravila takoj prenehati.

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- nosečnost ali sum na nosečnost
- dojenje
- prisotnost ali anamneza venskih ali arterijskih trombotičnih / trombemboličnih dogodkov (npr. globoke venske tromboze, pljučne embolije, miokardnega infarkta) ali cerebrovaskularnih dogodkov
- prisotnost ali anamneza prodromov tromboze (npr. prehodne ishemične atake, angine pectoris)
- veliko tveganje za vensko ali arterijsko trombembolijo (glejte poglavje 4.4)
- napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi
- sladkorna bolezen z zapleti na ožilju
- prisotnost ali anamneza hude bolezni jeter, če se kazalci delovanja jeter še niso normalizirali
- prisotnost ali anamneza benignih ali malignih jetrnih tumorjev
- znane maligne bolezni, občutljive za spolne steroide (npr. rak spolnih organov ali dojk) ali sum nanje

Zdravila Primolut Nor se ne sme uporabljati sočasno z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če je prisotno ali se poslabša katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, je treba pri vsaki posameznici pred začetkom oz. nadaljevanjem jemanja zdravila Primolut Nor pretehtati koristi in tveganja.

- Motnje v krvnem obtoku

Epidemiološke študije so pokazale, da je uporaba kombiniranih peroralnih estrogenskih/progestagenskih zaviralcev ovulacije povezana z večjo pojavnostjo trombemboličnih bolezni. Posebno pri ženskah, ki imajo v anamnezi trombembolične bolezni, je treba upoštevati možnost povečanega tveganja za trombembolijo.

Med splošno znanimi dejavniki tveganja za vensko trombembolijo (VTE) so pozitivna osebna ali družinska anamneza (VTE pri sorojencu ali enem od staršev v sorazmerno zgodnji starosti), starost, debelost, dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški poseg in hujša poškodba.

Upoštevati je treba, da je tveganje za trombembolijo večje v poporodnem obdobju.

Če se pojavijo simptomi arterijske ali venske tromboze ali sum na takšen dogodek, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

- Tumorji

V redkih primerih so pri uporabnicah hormonskih zdravil, med katera sodi tudi zdravilo Primolut Nor, poročali o benignih in še redkeje o malignih jetrnih tumorjih. V posameznih primerih so jetrni tumorji povzročili življenjsko ogrožajoče intraabdominalne krvavitve.

- Drugo

Pri ženskah s hipertrigliceridemijo ali z družinsko anamnezo hipertrigliceridemije lahko med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov obstaja večje tveganje za pankreatitis.

Pri ženskah s sladkorno boleznijo je potreben skrben zdravniški nadzor.

Včasih se lahko pojavijo kloazme, predvsem pri ženskah z anamnezo kloazme v nosečnosti (*chloasma gravidarum*). Ženske, nagnjene h kloazmam, se morajo med jemanjem zdravila Primolut Nor izogibati soncu in ultravijoličnemu sevanju.

Ženske z anamnezo depresije je treba skrbno nadzorovati; če se ponovi huda depresija, je treba z jemanjem zdravila prenehati.

Povečanje vrednosti ALT

V kliničnih preskušanjih pri bolnicah, ki so se zaradi virusnih okužb s hepatitisom C (HCV) zdravile z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, z ali brez ribavirina, so se povečane vrednosti transaminaze (ALT), večje od 5-kratne zgornje meje normalnih vrednosti (ULN), pojavile pogosteje pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol kot so npr. kombinirani hormonski kontraceptivi. Ker se noretisteron delno presnovi v etinilestradiol, to opozorilo velja za ženske, ki uporabljajo noretisteron (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

- Zdravniški pregled

Pred začetkom jemanja ali ponovno uvedbo zdravila Primolut Nor se mora zdravnik seznaniti z anamnezo bolnice, opraviti klinični in ginekološki pregled pri čemer je treba upoštevati kontraindikacije (poglavje 4.3) in opozorila (poglavje 4.4). Med jemanjem zdravila so potrebni redni zdravniški pregledi. Pogostnost in naravo pregledov je treba prilagoditi posamezni ženski. Praviloma naj bo pozornost še posebej namenjena krvnemu tlaku, pregledu dojk in trebuha, ginekološkemu pregledu in citološkemu pregledu vratu maternice.

- Razlogi za takojšnje prenehanje jemanja tablet so:

prvi pojav migrenskih glavobolov ali pogostejše pojavljanje neobičajno hudih glavobolov, nenadne motnje zaznavanja (npr. motnje vida ali sluha), prvi znaki tromboflebitisa ali tromboemboličnih simptomov (npr. nenavadne bolečine ali otekanje nog, zbadanje pri dihanju ali kašljanju brez jasnega razloga), občutek bolečine ali stiskanja v prsnem košu, načrtovan kirurški poseg (6 tednov pred načrtovanim kirurškim posegom), imobilizacija (npr. pri poškodbah), pojav zlatenice, pojav hepatitisa brez zlatenice, srbenje po celem telesu, pomembno zvišanje krvnega tlaka, nosečnost.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

Zdravilo Primolut Nor vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Dodatna opozorila, ki se nanašajo na delno presnovo noretisterona v etinilestradiol

Po peroralni uporabi se noretisteron delno presnovi v etinilestradiol, kar ustreza odmerku približno 4 – 6 mikrogramov na 1 mg peroralno vzetega noretisterona/noretisteronacetata (glejte poglavje 5.2).

Zaradi delne presnove noretisterona v etinilestradiol, se pričakuje da je farmakološki učinek pri uporabi zdravila Primolut Nor podoben kot so ga opazili pri uporabi kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Zato je treba dodatno upoštevati naslednja splošna opozorila povezana z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

- Motnje v krvnem obtoku

Povečano tveganje za VTE je največje v prvem letu prve uporabe in sicer pri ženskah, ki so prvič začele uporabljati kombinirane peroralne kontraceptive in pri ženskah, ki so ponovno začele uporabljati kombinirane peroralne kontraceptive, po vsaj enomesečnem premoru brez jemanja kontracepcijskih tablet.

Epidemiološke študije so pokazale, da je pogostnost VTE pri ženskah, ki nimajo znanih dejavnikov tveganja za VTE in uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive z nizkim odmerkom estrogena (< 50 µg etinilestradiola) okoli 20 do 40 primerov na 100 000 žensk-let; tveganje je odvisno od progestogena. To je primerljivo s 5 do 10 primerov na 100 000 žensk-let med neuporabnicami. Uporaba kateregakoli kombiniranega peroralnega kontraceptive povečuje tveganje za venske tromboembolije (VTE) v primerjavi z neuporabnicami. Povečanje tveganja je manjše kot tveganje za VTE povezano z nosečnostjo, ki je približno 60 primerov na 100 000 nosečnosti.

VTE je lahko življenjsko ogrožajoča ali smrtna (v 1-2 % primerov).

Med uporabo vseh peroralnih kombiniranih kontraceptivov, se lahko pojavijo venske tromboembolije (VTE), ki se kažejo kot globoke venske tromboze in/ali pljučne embolije.

Izredno redko so pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih, možganskih ali mrežničnih venah in arterijah.

Simptomi venskih ali arterijskih trombotičnih oz tromboemboličnih dogodkov ali cerebrovaskularnih dogodkov so:

- nenavadna, enostranska bolečina v nogi, oteklost noge ali oboje
- nenadna huda bolečina v prsnem košu, ne glede na to ali se širi v levo roko ali ne
- nenadno težko dihanje
- nenaden pojav kašlja
- vsak nenavaden, hud, dolgotrajen glavobol
- nenadna delna ali popolna izguba vida
- diplopija
- nerazložno govorjenje ali afazija
- vrtoglavica
- kolaps s fokalnim epileptičnim napadom ali brez njega
- šibkost ali zelo izrazita omrtvelost, ki nenadoma prizadene eno stran ali en del telesa
- motorične motnje
- »akutni« abdomen

Možnost povečanega sinergističnega tveganja za trombozo je treba upoštevati pri ženskah, ki imajo kombinacijo večih dejavnikov tveganja ali imajo bolj resen posamezen dejavnik tveganja. To povečano tveganje je lahko večje kot le seštevek dejavnikov tveganja. Kombiniranih peroralnih kontraceptivov se ne sme predpisati, če je razmerje koristi in tveganja negativno (glejte poglavje 4.3).

Tveganje za venske ali arterijske trombotične /tromboembolične dogodke ali cerebrovaskularne dogodke povečujejo:

- starost
- debelost (indeks telesne mase večji od 30 kg/m²)

- pozitivna družinska anamneza (venska ali arterijska tromboembolija pri sorojencu ali katerem od staršev v sorazmerno zgodnji starosti). Če obstaja sum na dedno nagnjenost, se mora ženska predno začne uporabljati kombinirane peroralne kontraceptive posvetovati s specialistom.
- dolgotrajna imobilizacija, večja operacija, kakršenkoli kirurški poseg na nogah ali večja poškodba. V teh primerih je priporočljivo prekiniti uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in ga ponovno začeti šele dva tedna po popolni remobilizaciji.
- kajenje (tveganje se dodatno povečuje s številom pokajenih cigaret in s starostjo, zlasti pri ženskah po 35. letu)
- dislipoproteinemija
- hipertenzija
- migrena
- bolezni srčnih zaklopk
- atrijska fibrilacija

O možni vlogi varic in povrhnjega tromboflebitisa pri venski tromboemboliji ni enotnega mnenja.

Med drugimi boleznimi, ki jih povezujejo z neželenimi učinki na obtočila, so sladkorna bolezen, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična anemija.

Če se pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, pogosteje pojavijo migrene ali so te hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prenehanje jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

Med biokemični dejavniki, ki lahko nakazujejo dedno ali pridobljeno nagnjenost k venski ali arterijski trombozi, so odpornost proti aktiviranemu proteinu C (APC), hiperhomocistinemija, pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S, antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant).

Pri presoji med tveganjem in koristjo bi moral zdravnik upoštevati, da lahko ustrezno zdravljenje bolezni zmanjša z njo povezano tveganje za trombozo ter da je tveganje v nosečnosti večje kot med uporabo nizkoodmernih kombiniranih peroralnih kontraceptivov (< 0,05 mg etinilestradiola).

- Tumorji

Najpomembnejši dejavnik tveganja za raka na materničnem vratu je okužba s humanim papilomavirusom (HPV). Nekatere epidemiološke študije navajajo, da dolgotrajna uporaba kombiniranih peroralnih kontraceptivov lahko poveča tveganje, vendar so mnenja o tem, v kolikšni meri ga je mogoče pripisati drugim učinkom, npr. pregledu materničnega vratu in spolnemu vedenju, vključno z uporabo pregradnih kontracepcijskih metod, še vedno deljena.

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečanje relativnega tveganja (RT = 1,24) za raka dojke pri ženskah, ki trenutno jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive. Povečano tveganje postopoma izzveni v desetih letih po prenehanju jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritih primerov raka dojke pri ženskah, ki jemljejo ali so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Te študije ne dokazujejo vzročne povezave. Opaženo povečanje tveganja je lahko posledica zgodnejšega odkritja raka dojke pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, bioloških učinkov kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali kombinacije obojega. Pri ženskah, ki jemljejo/so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, je rak dojke odkrit praviloma v klinično manj napredovalem stadiju kot pri ženskah, ki jih niso nikoli jemale.

Maligne bolezni lahko ogrožajo življenje oziroma so lahko smrtne.

- Drugo

Čeprav so pri mnogih ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, poročali o majhnem zvišanju krvnega tlaka, so klinično pomembna zvišanja redka. Toda če se med njihovim jemanjem razvije trajna, klinično pomembna hipertenzija, je pametno, da zdravnik prekine jemanje tovrstnih tablet in začne zdraviti hipertenzijo. Če ženska z antihipertenzivnim zdravljenjem doseže normotenzivne vrednosti krvnega tlaka, jih lahko začne znova jemati.

Poročali so, da se tako med nosečnostjo kot med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov, lahko pojavijo ali poslabšajo nekatere bolezni, vendar trdnih dokazov o njihovi povezanosti z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov ni: zlatenica in/ali srbenje povezano s holestazo, žolčni kamni, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, Sydenhamova horea, herpes gestationis, z otosklerozo povezana naglušnost.

Pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.

Zaradi akutnih ali kroničnih motenj jetrnega delovanja je včasih potrebno opustiti kombinirani peroralni kontraceptiv, dokler se kazalci jetrnega delovanja ne normalizirajo. Če se ponovi holestatična zlatenica, ki se je prvič pojavila med nosečnostjo ali med predhodno uporabo spolnih steroidov, je treba jemanje kombiniranega peroralnega kontraceptiva prekiniti. Z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov so povezovali Crohnovo bolezen in ulcerozni kolitis.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opozorilo: za ugotovitev možnih interakcij z drugimi zdravili je treba pred začetkom jemanja prebrati tudi navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

Vpliv drugih zdravil na zdravilo Primolut Nor

Interakcije z zdravili, ki so induktorji mikrosomalnih encimov, lahko povečajo očistek spolnih hormonov in povzročijo vmesne krvavitve in/ali odpoved zanesljivosti kontracepcijske metode.

Indukcija encimov je lahko opazna že po nekaj dneh zdravljenja. Najmočnejša indukcija encimov je običajno opazna v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja z zdravili lahko indukcija encimov traja še približno 4 tedne.

Učinkovine, ki povečajo očistek spolnih hormonov (zmanjšajo njihovo učinkovitost zaradi indukcije encimov)

fenitoin, barbiturati, bosentan, primidon, karbamazepin, rifampicin in zdravila za zdravljenje okužb s HIV kot so, ritonavir, nevirapin in efavirenz, morda tudi okskarbazepin, topirammat, felbamat, grizeofulvin in pripravki, ki vsebujejo šentjanževko.

Učinkovine s spremenljivim vplivom na očistek spolnih hormonov

Pri sočasni uporabi s spolnimi hormoni, lahko številni zaviralci proteaz HIV/HCV in zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije estrogena ali progestina. Te spremembe so lahko v nekaterih primerih klinično pomembne.

Učinkovine, ki zmanjšujejo očistek spolnih hormonov (zaviralci encimov)

Klinični pomen možnega medsebojnega delovanja z zaviralci encimov ostaja neznan. Močni in zmerni zaviralci CYP3A4, kot so azolne protiglivične učinkovine (npr. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem in sok grenivke, lahko povečajo plazemske koncentracije estrogena ali progestina ali obeh.

Pokazalo se je, da etorikoksib v odmerkih od 60 do 120 mg/dan poveča plazemsko koncentracijo etinilestradiola za 1,4 do 1,6-krat, kadar se uporablja skupaj s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo 0,035 mg etinilestradiola.

Učinki zdravila Primolut Nor na druga zdravila

Progestogeni lahko vplivajo na presnovo nekaterih drugih zdravil. Glede na to se lahko poveča (npr. ciklosporin) ali zmanjša (npr. lamotrigin) njihova koncentracija v plazmi in tkivih. Klinični podatki kažejo, da etinilestradiol zavira očistek substratov CYP1A2, kar vodi v šibko (npr. teofilin) ali zmerno (npr. tizanidin) povečanje njihovih koncentracij v plazmi.

Farmakodinamične interakcije

Pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, z ali brez ribavirina, je lahko tveganje za povečanje vrednosti ALT povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Zdravilo Primolut Nor se lahko ponovno uvede 2 tedna po zaključenem zdravljenju s to kombinacijo zdravil.

Druge oblike medsebojnega delovanja

- Laboratorijske preiskave

Uporaba progestagenov lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, med drugim biokemične parametre delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, na plazemsko koncentracijo (nosilnih) beljakovin, npr. kortikosteroide vežočega globulina in lipidnih/lipoproteinskih frakcij, ter na parametre presnove ogljikovih hidratov in parametre koagulacije in fibrinolize. Spremembe so praviloma znotraj normalnih laboratorijskih vrednosti.

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Primolut Nor je kontraindicirana med nosečnostjo.

Zdravila Primolut Nor se ne sme jemati med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni znan.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so pogostejši v prvih mesecih jemanja zdravila Primolut Nor in med nadaljevanjem zdravljenja izzvenijo. Poleg neželenih učinkov, navedenih v poglavju 4.4, so pri uporabnicah zdravila Primolut Nor poročali še o spodaj navedenih neželenih učinkih, čeprav vzročne povezave ni možno vedno potrditi.

V spodnji preglednici so neželeni učinki navedeni po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (MedDRA SOCs). Pogostnosti temeljijo na poročilih iz obdobja trženja zdravila in na podatkih iz literature.

| Organski sistem (MedDRA) | Zelo pogosti (≥ 1/10) | Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10) | Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100) | Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000) | Zelo redki (< 1/10 000) |
|---|---|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Bolezni imunskega sistema | | | | preobčutljivostne reakcije | |
| Bolezni živčevja | | glavobol | migrena | | |
| Očesne bolezni | | | | | motnje vida |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | | | | | dispneja |
| Bolezni prebavil | | navzea | | | |
| Bolezni kože in podkožja | | | | urtikarija, osip | |
| Motnje reprodukcije in dojk | krvavitev iz maternice/nožnice, tudi krvav izcedek*/hipomenoreja* | amenoreja* | | | |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | | edem | | | |

*pri indikaciji endometrioze

Za opis določene reakcije ter njenih sinonimov in sorodnih stanj je uporabljen najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

Poročanje o neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah akutne toksičnosti na živalih z noretisteronacetatom niso ugotovili tveganja za akutne neželene učinke niti pri nenamernem zaužitju odmerka, ki je bil nekajkrat večji od dnevnega terapevtskega odmerka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, progestogeni, derivati estrena; oznaka ATC: G03DC02

Noretisteron je močan progestagen. Pri ženskah, ki so bile predhodno stimulirane z estrogenom, je možno popoln prehod endometrija iz proliferacijske v sekrecijsko fazo doseči s peroralno uporabo 100 do 150 mg odmerkov noretisterona na menstruacijski cikel. Zaradi progestagenskih učinkov noretisterona na endometrij se zdravilo Primolut Nor uporablja za zdravljenje disfunkcijskih krvavitev, primarne in sekundarne amenoreje ter endometrioze.

Z vsakodnevnim jemanjem noretisteronacetata v odmerku 5 mg se zavre izločanje gonadotropinov in prepreči ovulacijo. Zaradi zaviralnega učinka na delovanje jajčnikov ugodno vpliva na predmenstruacijske simptome.

Ker noretisteron stabilizira endometrij, se lahko zdravilo Primolut Nor uporabi za prestavitev mesečne krvavitve.

Tako kot progesteron tudi noretisteronacetat spremeni bazalno telesno temperaturo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi različnih velikih odmerkov se noretisteronacetat hitro in popolnoma absorbira. Že med absorpcijo in prvim prehodom skozi jetra se noretisteronacetat hidrolizira v učinkovino noretisteron in očetno kislino. Največjo koncentracijo v serumu, približno 18 ng/ml (po zaužitju 5 mg noretisteronacetata) oz. 25 ng/ml (po zaužitju 10 mg noretisteronacetata), doseže v približno dveh urah po zaužitju ene tablete zdravila Primolut Nor. Glede na izsledke študije relativne biološke uporabnosti se zdravilo v celoti sprosti iz tablete.

Porazdelitev

Noretisteron je vezan na serumski albumin in na spolne hormone vežočni globulin (SHBG). Le približno 3 do 4 % celotne serumske koncentracije zdravila je prisotne kot prosti steroid, približno 35 % je vezanega na SHBG in približno 61 % na albumin. Navidezni volumen porazdelitve noretisterona je $4,4 \pm 1,3$ l/kg. Po peroralni uporabi se zdravilo sprošča v dveh fazah. Razpolovni čas prve faze je od 1 do 3 ure, druge pa od 5 do 13 ur.

Noretisteron prehaja v materino mleko; koncentracija zdravila v mleku je približno 10 % koncentracije v materini plazmi. Na podlagi povprečne največje serumske koncentracije zdravila pri materi (približno 16 ng/ml) in ocenjene dnevno zaužite količine mleka pri dojenčku (600 ml), lahko v otrokovo telo pride največ 1 mikrogram zdravila (0,02 % odmerka, ki ga zaužije mati).

Biotransformacija

Noretisteron se v glavnem presnovi z nasičenjem dvojne vezi v obroču A in redukcijo 3-keto-skupine v hidroksilno skupino. Temu sledi konjugacija v ustrezne sulfate in glukuronide. Nekateri od teh presnovkov se iz plazme odstranijo precej počasi, z razpolovnimi časi približno 67 ur. Zato se lahko

med dolgotrajno vsakodnevno peroralno terapevtsko uporabo noretisterona nekateri presnovki kopičijo v plazmi.

Po peroralni uporabi noretisterona/noretisteronacetata pri ljudeh se noretisteron delno presnovi v etinilestradiol, kar ustreza odmerku približno 4–6 mikrogramov na 1 mg peroralno vzetega noretisterona/noretisteronacetata.

Izločanje

Izločanje noretisterona v nespremenjeni obliki je zanemarljivo. V seču in blatu se v razmerju približno 7 : 3 izločijo pretežno presnovki, nastali z redukcijo obroča A, in hidroksilirani presnovki ter njihovi konjugati (glukuronidi in sulfati). Večina presnovkov, ki se izločajo skozi ledvice, se izloči v 24 urah z razpolovnim časom približno 19 ur.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Kopičenje zdravila med uporabo več odmerkov noretisterona ni verjetno, ker je njegov razpolovni čas razmeroma kratek. Če pa je uporabljen hkrati s snovmi, ki inducirajo SHBG, npr. z etinilestradiolom, se lahko zaradi vezave noretisterona na SHBG serumska koncentracija noretisterona zveča.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o noretisteronu ali njegovih estrih na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka razen tistih, navedenih v drugih ustreznih poglavjih. Vendar je treba upoštevati, da lahko spolni steroidi spodbudijo rast hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

Študije reproduktivne toksičnosti so pokazale tveganje za maskulinizacijo ženskih plodov pri uporabi velikih odmerkov v obdobju razvoja zunanjih spolovil. Ker epidemiološke študije kažejo, da je ta učinek pomemben pri človeku po uporabi velikih odmerkov, je treba upoštevati, da lahko zdravilo Primolut Nor povzroči znake virilizacije ženskih plodov, če se uporablja med hormonsko občutljivo fazo somatske spolne diferenciacije (od 45. dneva nosečnosti dalje). Poleg tega, študije niso pokazale drugih teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon K25
smukec
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete Primolut Nor so v pretisnem omotu iz PVC/aluminijaste folije.

Zdravilo Primolut Nor je na voljo v pakiranju po 20 (2 x 10) in 30 (2 x 15) tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o.
Bravničarjeva 13
1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01285/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 5. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 9. 3. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 2. 2024