

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRIMOLUT-N® 5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir tablet 5 mg noretisteron içerir.

Yardımcı maddeler: Her bir tablet 70 mg laktoz içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz renkli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Disfonksiyonel kanamalar,
- Primer ve sekonder amenore,
- Premenstruel sendrom,
- Siklik mastopati,
- Menstruasyonun öne alınması ya da ertelenmesi,
- Endometriozis.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Disfonksiyonel kanamalar

10 gün süre ile günde 3 defa 1 tablet PRIMOLUT-N alınır. Organik lezyonlara bağlı olmayan kanama olgularının çoğunda bu tedavi ile uterin kanama 1-3 günde kesilir., yine de tedavinin başarısından emin olabilmek için PRIMOLUT-N 10 gün boyunca kullanılmalıdır. Tedavinin tamamlanmasından 2-4 gün sonra, normal menstruasyon kanamasının yoğunluğu ve süresinde bir çekilme kanaması gerçekleşecektir.

Tablet alımı sırasında hafif kanama

Zaman zaman kanamanın başlangıçta kesilmesini takiben hafif bir kanama görülebilir. Bu durumda da tablet alımına ara verilmemeli ya da kesilmemelidir.

Kanamamanın kesilmemesi, yoğun çekilme kanaması

Eğer vajinal kanama doğru kullanıma rağmen kesilmezse, organik bir neden ya da ekstra-genital bir faktör (ör. polipler, serviks ya da endometriyum kanseri, miyom, düşüğe ait kalıntı, dış gebelik veya koagülasyon bozuklukları) göz önüne alınmalı, gereken diğer değerlendirmeler yapılmalıdır. Bu durum kanamanın başlangıçta kesilmesini takiben tablet alımı sırasında ağır bir kanamanın görüldüğü durumlar için de geçerlidir.

Nüksün önlenmesi

Anovulatuvar siklusları olan hastalarda disfonksiyonel kanamayı engellemek için PRIMOLUT-N profilaktik olarak uygulanabilir. (Siklusun 16-25. günleri arası günde 1-2 defa 1 tablet – Siklusun 1. günü = son kanamanın ilk günü). Çekilme kanaması son tabletin alımını takiben bir kaç gün içinde gerçekleşecektir.

Primer ve sekonder amenore

Sekonder amenorenin hormonal tedavisi yalnızca gebelik ekarte edildikten sonra yapılabilir. Primer veya sekonder amenorenin tedavisine başlanmadan önce prolaktin üreten bir hipofiz tümörünün olmadığı saptanmalıdır, zira bugünkü bilgilere göre makroadenomların uzun süreli ve yüksek östrojen dozların etkisi altında büyümedikleri kesinlik kazanmamıştır.

Endometriyum, PRIMOLUT-N tedavisi başlamadan (ör. 14 gün) önce bir östrojen kullanılarak hazırlanmalıdır. 10 gün boyunca günde 1-2 tablet PRIMOLUT-N verilir. Son tabletin verilmesini takiben birkaç gün içinde çekilme kanaması oluşur.

Yeterli endojen östrojen üretiminin sağlandığı kadınlarda, östrojen tedavisi kesilip, siklusun 16. ve 25. günleri arasında günde 2 kez 1 tablet PRIMOLUT-N verilerek siklik kanama elde edilmeye çalışılabilir.

Premenstrüel sendrom, siklik mastopati

Siklusun luteal fazı boyunca günde 1-3 kez alınacak 1 tablet PRIMOLUT-N baş ağrısı, depresif duygulanım, su tutulumu ve memelerde gerginlik gibi premenstrüel semptomları geçirebilir veya azaltabilir.

Menstrüel kanamanın ertelenmesi, öne alınması

Aylık menstrüel kanama PRIMOLUT-N kullanılarak ertelenebilir. Ancak bu yöntem, tedavi siklusu boyunca gebelik riski olmayan kullanıcılarla kısıtlı olmalıdır.

Doz: Beklenen kanamadan yaklaşık 3 gün önce başlanarak, günde 2-3 kez 1 tablet PRIMOLUT-N 10-14 günden fazla olmamak şartıyla alınır. Kanama tedavinin kesilmesini takiben 2-3 gün sonra başlayacaktır.

Endometriyozis

Tedaviye siklusun birinci ve beşinci günleri arasında günde 2 kez 1 tablet PRIMOLUT-N alınarak başlanmalıdır. Lekelenme kanaması ile karşılaşılırsa doz günde 2 kez 2 tablete çıkarılabilir. Kanama kesilirse, başlangıç dozuna dönülmesi düşünülebilir. Tedavi en az 4-6 ay sürdürülmelidir. Tedavinin kesintisiz sürmesi halinde genellikle ovülasyon ve menstrüasyon gerçekleşmez. Hormon tedavisinin sonlanması takiben çekilme kanaması oluşacaktır.

Uygulama şekli

Tabletler çiğnenmeden bir miktar sıvı ile yutulur.

Kullanıcının tabletleri tarif edildiği şekilde almayı unutması durumunda PRIMOLUT-N'in etkinliği azalabilir. Kullanıcı, unuttuğunu farkeder farketmez sadece unutilan son tableti almalı ve izleyen günde tablet alımına her zamanki saatinde devam etmelidir.

Eğer kontraseptif korunma gerekiyorsa, ek olarak hormonal olmayan (bariyer) kontraseptif önlemler alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği: Ciddi karaciğer hastalığında karaciğer fonksiyonları normale dönmedikçe kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyonda kullanımı yoktur.

Geriatrik popülasyon: Yaşlılarda, doz ayarlaması gerektiğini destekleyen veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

PRIMOLUT-N, progesteron içeren ürünler ve kombine oral kontraseptiflerden (KOK) elde edilmiş bilgiler ışığında belirlenmiş olan aşağıdaki durumların varlığında kullanılmamalıdır. PRIMOLUT-N kullanımı esnasında bu durumlardan herhangi biri görüldüğünde kullanımı derhal sonlandırılmalıdır.

- Gebelik veya şüphesi,
- Laktasyon,
- Önceki idiyopatik ve mevcut venöz tromboembolizm (örn. derin ven trombozu, pulmoner emboli).
- Aktif ya da geçmiş arterial tromboembolik hastalık (örneğin anjina, miyokard enfarktüsü)
- Gebelikte idiyopatik sarılık ve şiddetli kaşıntı geçmişi,
- Tromboz prodromu varlığı ya da öyküsü (örn. geçici iskemik atak, anjina pektoris),
- Yüksek venöz ya da arteriyel tromboz riski (bkz. '4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),
- Fokal nörolojik semptomları olan migren öyküsü,
- Damar tutulumlu diabetes mellitus,
- Karaciğer fonksiyon değerleri normale dönmedikçe ciddi karaciğer hastalığı öyküsü veya varlığı (örneğin Dubin –Johnson sendromu, Rotor sendromu),
- Karaciğer tümörü varlığı ya da öyküsü (benign veya malign),
- Meme kanseri de dahil olmak üzere seks steroidlerinden etkilenen malignite varlığı ya da şüphesi,
- Tanı konulmamış genital kanama,
- Tedavi edilmeyen endometriyal hiperplazi,
- İçeriğindeki etkin madde ya da diğer bileşenlerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Muayene

PRIMOLUT-N kullanımına tekrar başlayacak ya da yeni başlayacak olanların "4.3 Kontrendikasyonlar" ve "4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümleri dikkate alınarak

tam bir muayene yapılmalı ve ailesel medikal geçmişi alınmalıdır ve bunlar PRIMOLUT-N kullanımı boyunca periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Bu değerlendirmelerin sıklığı ve içeriği her kullanıcıya göre adapte edilmeli ancak genel olarak kan basıncı, memeler, batin ve pelvik organlar ve servikal sitolojiyi içermelidir.

İlacın derhal kesilmesi için nedenler:

- Migren türünde baş ağrılarının ilk defa ortaya çıkması ya da alışılmamış şiddette sık baş ağrıları,
- Ani duyu bozuklukları (örn. görme ya da işitme bozuklukları),
- Tromboflebitlerin ya da tromboembolik belirtilerin ilk işaretleri, göğüste ağrı ve sıkışma hissi
- Planlanan ameliyatlara (6 hafta önce), immobilizasyon (örneğin kazalardan sonra),
- Sarılık başlangıcı, anikterik hepatit başlangıcı, jeneralize kaşıntı,
- Önemli tansiyon yükselmeleri,
- Gebelik.

Aşağıda belirtilen koşullar/risk faktörlerinden herhangi biri mevcutsa ya da kullanım sırasında kötüleşirse, PRIMOLUT-N kullanımına başlamadan ya da devam etmeden önce, tedavi risk/yarar açısından tekrar gözden geçirilmelidir.

Dolaşım bozuklukları

Dolaşım bozuklukları ile ilgili advers etkilerin ortaya çıkma riski özellikle 35 yaş üzeri ve sigara içen kadınlarda yüksektir.

Epidemiyolojik araştırmalara göre, oral östrojen/progesteron içeren ovulasyon inhibitörleri kullanan kişilerde daha sık tromboembolik süreçlere rastlanır. Bu nedenle, özellikle tromboembolik bir hastalık öyküsü söz konusu olduğunda, tromboemboli riskinde bir artış olabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Tromboembolik komplikasyonlar düşündüren semptomlar geliştiren bir hastada tedavi derhal durdurulmalıdır. Tedaviye devam etmeden önce tedaviye olan ihtiyaç yeniden değerlendirilmelidir.

Venöz tromboemboli (VTE) için genellikle tanımlanan risk faktörleri, kişide ya da ailede hastalık öyküsü (yakın akrabada nispeten erken yaşlarda ortaya çıkan VTE),

- Yaş,
- Obezite,
- Sistemik lupus eritematoz,
- Immobilizasyonun uzaması,
- Majör cerrahi girişim
- Majör travma.

VTE hikayesi veya bilinen trombofilik durumu olan hastalar artmış VTE riskine sahiptirler. Steroid hormonlarla tedavi bu riski artırabilir. Kişisel veya güçlü ailesel tromboemboli hikayesi veya tekrarlayan spontan düşüklükler, trombofilik bozukluğun ekarte edilmesi amacıyla

araştırılmalıdır. Trombofilik faktörlerin tam bir değerlendirilmesi yapılana kadar veya antikoagülan tedavi başlayana dek, bu hastalarda progesteron kullanımı kontrendike olarak görülmelidir. Halihazırda antikoagülan tedavi almakta olan kadınlarda HRT progesteron kullanımı için risk ve yararları dikkatle gözden geçirilmesi gerekir.

VTE riski, uzun süreli hareketsizlik, önemli travma veya cerrahi müdahale durumunda geçici olarak yükselebilir. Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi, cerrahi müdahaleyi takiben VTE'yi önlemek amacıyla profilaktik önlemlere titizlikle dikkat edilmelidir. Takiben uzun süreli hareketsizlik ihtimalinin olduğu isteğe bağlı cerrahi, özellikle abdominal veya alt ekstremitelerin ortopedik cerrahisi öncesinde, mümkünse 4-6 hafta önceden progesteron tedavisinin bırakılması gündeme gelmelidir. Hasta tamamen hareketlenene kadar tedavi yeniden başlatılmamalıdır.

Variköz ven ve yüzeysel tromboflebitin VTE üzerindeki olası rolü konusunda fikir birliği bulunmamaktadır.

Lohusalık döneminde (özellikle ilk 2 hafta) tromboemboli gelişimi riskinin arttığı göz önüne alınmalıdır.

Arteriyel veya venöz bir trombotik olaya ilişkin bulgular ya da şüphesi söz konusu olduğunda tedavi derhal durdurulmalıdır.

Bilinen hiperlipidemiler

Hipertrigliseridemi veya ilgili aile öyküsü bulunan kadınlarda KOK kullanımı sırasında pankreatit bakımından risk artışı olabilir.

Hiperlipidemisi olan kadınlar arteriyel hastalık bakımından artmış risk altındadır (bkz. Bölüm 4.4 'Dolaşım bozuklukları'). Bununla birlikte, KOK kullanan kadınlarda rutin tarama yapılması uygun değildir.

Tümörler

PRIMOLUT-N'in içerdiğine benzer hormonal etkili maddelerin kullanımı sonucu nadir olgularda iyi huylu, çok nadiren de habis karaciğer tümörleri gözlemlenmiştir. Sınırlı olguda bu tümörler yaşamı tehdit eden batın içi kanamalara yol açar. PRIMOLUT-N kullanan bir kadında şiddetli üst abdominal ağrı, karaciğerde büyüme veya batın içi kanama bulguları ortaya çıkması durumunda ayırıcı tanıda bir karaciğer tümörü göz önüne alınmalıdır.

Diğerleri

PRIMOLUT-N karbonhidrat metabolizmasını etkileyebilir. Karbonhidrat metabolizması parametreleri tüm diyabetiklerde tedaviden önce ve tedavi sırasında düzenli olarak dikkatle muayene edilmelidir.

Özellikle kloazma gravidarum öyküsü olan kadınlarda kloazma bazen gelişebilir. Kloazmaya eğilimi olan kadınlar PRIMOLUT-N kullanımı sırasında güneş ışığından veya ultraviyole ışınlarından sakınmalıdır.

Depresyon öyküsü olan hastalar dikkatle gözlenmeli ve depresyon ciddi boyutlara ulaşırsa tedavi kesilmelidir.

Akut görüş bozulması, proptozis, diplopi veya migren ağrısı gelişen her hasta ilaca devan etmeden önce papilla veya retina lezyonları ödemi bertaraf etmek için oftalmolojik olarak dikkatlice değerlendirilmelidir.

Progesteronlar sıvı retansiyonuna sebep olabilirler. Aşağıdaki faktörlere sahip hastalarda noretisteron verilirken ağırlaşma durumları sebebiyle dikkatli olunmalıdır.

- Epilepsi
- Migren
- Astım
- Kardiyak disfonksiyon
- Renal disfonksiyon

PRIMOLUT-N tablet başına 70 mg laktoz içermektedir. Galaktozemi gibi ender bir kalıtsal tablo olan galaktoz intoleranslı hastalar bu ilacı kullanmamalıdır. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

Hastanın adet görmemek veya adet kanamasını özel durumlarda ertelemek istemesi gibi durumlarda PRIMOLUT-N kullanacak ise öncelikle hastanın gebe olmadığı konusunda emin olunmalıdır.

Noretisteronun etinilestradiol kısmı metabolizasyonuna bağlı olan ek uyarılar

Oral uygulama ardından noretisteron kısmen etinilestradiol metabolize olur ve 1 mg oral noretisteron /noretisteron asetat yaklaşık 4-6 mikrograma eşdeğer etinilestradiol dönüşür (bkz. '5.2 Farmakokinetik özellikler').

Noretisteronun etinilestradiol kısmi dönüşümü nedeniyle PRIMOLUT-N uygulamasının KOK ile görülenlere benzer farmakolojik etki göstermesi beklenir. Bu nedenle ek olarak aşağıda yer alan KOK ile ilişkili genel uyarılar da dikkate alınmalıdır:

Dolaşım bozuklukları (Tromboembolik olaylar)

Epidemiyolojik çalışmalar düşük östrojen içeriğine sahip (50 µg'dan az etinilestradiol) oral kontraseptif kullananlarda venöz tromboembolizm (VTE) insidansının 100.000 kadın-yılı başına yaklaşık 20 ile 40 vaka arasında değiştiğini göstermiş olmakla birlikte, bu risk hesabı

progesterona göre değişiklik gösterir. Bu, ilaç kullanmayanlarda 100.000 kadın-yılı başına 5 ila 10 vakaya tekabül eder. Herhangi bir KOK kullanımı, bu tedavinin kullanılmamasına kıyasla artmış bir VTE riski taşır. Bu artmış risk gebelik ile ilişkili VTE insidansı 100.000 gebelik başına 60 vakadan daha azdır. VTE riski, bir kadının ilk kez KOK kullanmaya başladığı yılda ya da en az bir aylık hapsiz bir süreyi takiben yeniden KOK kullanmaya başladığında en yüksektir.

VTE yaşamı tehdit edebilir ya da ölümcül şekilde sonuçlanabilir (olguların %1-2'sinde).

Derin ven trombozu ve/veya pulmoner embolizm olarak görülebilen VTE tüm KOK kullananlarda ortaya çıkabilir.

KOK kullananlarda son derece seyrek olarak hepatik, mezenterik, renal, serebral ya da retinal ven ve arterler gibi diğer kan damarlarında tromboz ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ancak bu olayların KOK kullanımı ile ilişkili olup olmadığı konusunda fikir birliği bulunmamaktadır.

VTE'nin yaygın belirtileri/semptomları aşağıdakileri içerir:

- Bir bacağın baldır içinde şiddetli ağrı; alt bacak şişmesi
- Ani nefes darlığı, göğüs ağrısı

Arteriyel tromboemboli ile ilgili koşullar

KOK kullanımı da arteriyel tromboembolik olayları ikincil olarak inme ve miyokard enfarktüsü gibi durumların riskini artırabilir.

Arteriyel tromboemboli ile ilişkili yaygın belirtiler / semptomlar şunlardır:

- Sol kola yayılıp yayılmamasından bağımsız olarak göğüste ani şiddetli ağrı,
- Sebepsiz ani öksürük
- İlk kez meydana gelen veya giderek kötüleşen, özellikle aşağıdaki semptomlarla ilişkili olan herhangi anormal, şiddetli uzun süreli baş ağrısı
 - Ani kısmi ya da tam görüş kaybı ya da diplopi
 - Afazi;
 - Vertigo,
 - Fokal nöbet ile ya da tek başına kolaps,
 - Vücudun bir tarafını ya da bir bölgesini etkileyen, ani güçsüzlük ya da belirgin uyuşma.

Tromboembolik olay riski aşağıdakilerle birlikte artar:

- Yaş
- Obezite (vücut kitle indeksi > 30 kg/m²)
- Pozitif aile öyküsü (kardeş ya da ebeveynlerde nispeten erken yaşta izlenen venöz ya da arteriyel tromboembolizm). Kalıtsal bir yatkınlık faktörü olduğu bilinen ya da şüphelenilen bir kadın, herhangi bir KOK önerilmeden önce bir uzmana sevk edilmelidir.

- Uzun süreli hareketsizlik, majör cerrahi, bacak ameliyatı ya da major travma. Bu durumlarda KOK kullanımının kesilmesi (elektif cerrahide en az dört hafta öncesinden) ve tam hareketli duruma dönülmesinden en az 2 hafta sonra tekrar başlanması önerilir.
- Sigara
- Dislipoproteinemi
- Hipertansiyon
- Migren
- Valvüler kalp hastalığı
- Atriyal fibrilasyon

Advers dolaşım olayları ile ilişkili olabilecek diğer tıbbi durumlar aşağıdakileri içerir:

- Diabetes mellitus,
- Sistemik lupus eritematoz,
- Hemolitik üremik sendrom,
- Kronik inflamatuvar barsak hastalığı (Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit)
- Orak hücre hastalığı.

Venöz ya da arteriyel tromboz için kalıtsal ya da edinilmiş yatkınlık göstergesi olabilecek biyokimyasal faktörler aşağıdakileri içerir:

- Aktif Protein C (APC) direnci
- Hiperhomosisteinemi,
- Antitrombin-III eksikliği,
- Protein C eksikliği,
- Protein S eksikliği,
- Antifosfolipid antikorları (antikardiolipin antikorları, lupus antikoagülanı).

Risk/yarar değerlendirmesi sırasında, hekim yeterli tedavinin tromboz ile ilgili riski düşürebilmesine ve gebelik ile ilişkili tromboz riskinin düşük doz KOK (<0.05 mg etinilestradiol) ile ilgili riskten daha yüksek olmasına dikkat etmelidir.

Tümörler

Servikal kanser

Servikal kanser için en önemli risk faktörü kalıcı HPV enfeksiyonudur. Bazı epidemiyolojik çalışmalar uzun süreli KOK kullanımının bu risk artışına katkıda bulunabileceğini göstermiştir fakat bu bulgunun servikal tarama ve bariyer kontraseptiflerin kullanımı dahil olmak üzere cinsel davranışlar gibi etkilere ne ölçüde atfedilebileceği konusundaki tartışma sürmektedir.

Meme kanseri

54 epidemiyolojik çalışmanın meta analizi KOK kullanmakta olan kadınlarda meme kanseri tanısı konulmasına ilişkin rölatif riskte hafif artış (RR = 1.24) bildirmiştir. KOK kullanımı kesildikten sonraki 10 yıllık süre içinde bu aşırı risk giderek ortadan kalkar. Meme kanseri 40

yaşından küçük kadınlarda seyrek görüldüğünden, KOK kullanmakta olan ya da yakın zamanda kullanmış kadınlardaki meme kanseri tanısı artışı toplam meme kanseri riski ile karşılaştırıldığında düşüktür. Bu çalışmalar neden–sonuç ilişkisini sağlamamaktadır. Risk artışı, KOK kullanıcılarında meme kanserinin daha erken tanınması, KOK biyolojik etkisi ya da ikisinin kombinasyonundan kaynaklanabilir. KOK kullanıcılarında tanı konulan meme kanserleri KOK kullanmamış kadınlarda tanı konulan meme kanserlerine göre klinik olarak daha erken evrede olma eğilimi göstermektedir.

Maligniteler yaşamı tehdit edebilir ya da ölümcül şekilde sonuçlanabilir.

Diğer

KOK kullanan birçok kadında kan basıncında hafif artış bildirilmiş olmakla birlikte, klinik açıdan önemli olan artışlar seyrekir.

Bununla birlikte, KOK kullanımı sırasında klinik olarak anlamlı ve sürekli hipertansiyon gelişmesi, hekimi KOK kesilmesi ve hipertansiyonun tedavi edilmesi konusunda uyarmalıdır. Uygun bulunduğu, kan basıncı antihipertansif tedavi ile normal düzeye döndükten sonra KOK tekrar başlanabilir.

Aşağıdaki durumların hem gebelik hem de KOK kullanımı sırasında ortaya çıktığı ya da kötüleştiği bildirilmiş fakat KOK kullanımı ile ilişkisi kesinleşmemiştir:

- kolestaz ile ilişkili sarılık ve/veya kaşıntı; safra kesesi taşı oluşumu
- porfiri
- sistemik lupus eritematoz
- hemolitik üremik sendrom
- Sydenham koresi; herpes gestationis
- otoskleroz ile ilişkili duyma kaybı.

Kalıtsal anjiyoödem olan kadınlarda ekzojen östrojen anjiyoödem semptomlarını uyarabilir ya da alevlendirebilir.

Akut ya da kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu karaciğer fonksiyonu göstergeleri normal düzeye dönene dek KOK kullanımının kesilmesini gerektirebilir. Gebelik ya da önceki cinsiyet steroidi kullanımı sırasında ortaya çıkmış olan kolestatik sarılığın rekürrensi KOK kesilmesini gerektirebilir.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit KOK kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Seks hormonlarının artmış klirensine yol açan ilaç etkileşimleri, terapötik etkinlikte azalmaya yol açabilir. Bu, karaciğer enzimleri ile etkileşme özelliği olan (fenitoin, barbitüratlar, primidon, karbamazepin, rifampisin, okskarbazepin, ve rifabutin dahil olmak üzere) birçok

ilaçla gösterilmiştir; griseofulvin, için de etkileşiminin adet düzensizliğine yol açtığından şüphelenilmektedir.

Progesteronlar diğer ilaçların metabolizması ile etkileşebilir. Dolayısıyla, plazma ve doku konsantrasyonları etkilenebilir (ör. siklosporin inhibe edilebilir.).

St. Johns wort (Hypericum perforatum) içeren bitkisel preparatlar progesteronların metabolizmasını uyabilir.

Progesteronların kullanımı laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir (ör. hepatik fonksiyon, tiroid fonksiyon ve koagülasyon testi)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyonda kullanımı yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince ilave olarak hormonal olmayan (bariyer) doğum kontrolü yöntemi uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi:

PRIMOLUT-N'in gebelik sırasında kullanımı kontrendikedir.

Laktasyon dönemi:

PRIMOLUT-N süte geçebilir bu sebeple laktasyon sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Noretisteron veya noretisteron esterleri ile yapılan üreme toksikolojisine ilişkin çalışmalarda, dış genital organların gelişimi sırasında yüksek dozlarda kullanıma bağlı olarak dişi fetüslerde maskülinizasyon belirtileri görülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalar yüksek dozlarda insanlarda bu etkinin ortaya çıkabileceğini gösterdiğinden somatik seksüel diferansiasyonun (gebeliğin 45. gününden itibaren) hormona duyarlı olduğu dönem süresince kullanıldığında PRIMOLUT-N'in dişi fetüslerde virilizasyon belirtilerini arttırabileceği belirtilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makina kullanımı üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İstenmeyen etkiler PRIMOLUT-N alımının ilk başladığı aylarda daha sık görülür ve tedavi süresince azalır. İstenmeyen etki sıklıkları, pazarlama sonrası deneyimlere ve literatürlere dayanmaktadır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları

Psikiyatrik hastalıkları

Bilinmiyor: Ağırlaşmış depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Migren

Bilinmiyor: Baş dönmesi

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme ile ilgili bozukluklar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Bilinmiyor: Abdominal ağrı

Hepato-bilier hastalıkları

Bilinmiyor: Kolestaz, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Ürtiker, döküntü

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Çok yaygın: Uterin / vajinal kanama (lekelenme dahil)*, hipomenore*

Yaygın: Amenore*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ödem

*Endometriozis endikasyonunda

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr ; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Noretisteron asetat ile hayvanlarda yapılan akut toksisite çalışmaları, günlük terapötik dozun üzerindeki miktarların uygunsuz olarak alınması durumunda akut advers etkilere ilişkin bir risk göstermemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: G03DC02

ATC kodu: Progestajenler

Noretisteron güçlü bir progesterondur. Östrojen ile uygun bir şekilde hazırlanmış kadınlarda siklus başına 100-150 mg noretisteron oral yoldan verilerek endometriyumun proliferatif fazdan sekretuar faza tam transformasyonu sağlanır. Noretisteronun endometriyum üzerindeki progestajenik etkileri, PRIMOLUT-N ile disfonksiyonel kanama, primer ve sekonder amenore ve endometriyozis tedavisinin temelini oluşturur.

Gonadotropin sekresyon inhibisyonu ve anovulasyon günlük 0.5 mg noretisteron alımı ile sağlanabilir. PRIMOLUT-N'in premenstrüel semptomlar üzerindeki olumlu etkisi ovaryan fonksiyonların baskılanmasıyla ilişkilendirilebilir.

Noretisteronun endometriyum üzerindeki stabilize edici etkilerine bağlı olarak PRIMOLUT-N adet kanamalarının zamanının değiştirilmesinde kullanılabilir.

Progesteron gibi noretisteron da termojeniktir ve bazal vücut ısını değiştirir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben noretisteron tümüyle absorbe edilir. Maksimal plazma düzeyleri olan yaklaşık 16 ng/ml'ye 1 tablet PRIMOLUT-N'in uygulanmasından yaklaşık 1.5 saat içerisinde ulaşılır. Belirgin bir ilk geçiş etkiden dolayı oral doz sonrasında noretisteronun biyoyararlanım derecesi yaklaşık % 64'dür.

Dağılım:

Noretisteron serum albuminine ve seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanır. Total ilaç serum konsantrasyonlarının sadece % 3-4'ü serbest steroid olarak bulunur ve yaklaşık % 35 ile % 61'i sırasıyla SHBG ve albumine bağlanır. Noretisteronun dağılım hacmi 4.4 ± 1.3

l/kg'dır. Oral alımdan sonra, ilaç serum seviyesi-zaman bağlantısı bifazik bir akış izler. Her iki faz, sırasıyla yaklaşık 1-2 ve 5-13 saatlik bir yarılanma ömrüyle karakterizedir.

Noretisteron anne sütüne geçebilir ve alım yolundan bağımsız olarak süte bulunan ilaç düzeyleri anne plazmasında bulunan miktarın yaklaşık %10'u veya daha azıdır. Ortalama maksimum ilaç düzeylerinin yaklaşık 16 ng/ml olmasından hareketle, bebeğin günlük aldığı 600 ml'lik anne sütünden hareketle, yaklaşık 1 mikrogram (plazma dozunun % 0.02'si) bebeğe geçebilir.

Biyotransformasyon:

Noretisteron çoklu yollardan metabolize edilir. Bu metabolitlerin bir kısmı plazmadan çok yavaş, yaklaşık 67 saatlik yarı ömür ile elimine edilir. Bu nedenle noretisteronun oral uygulanması ile uzun süreli tedavide metabolitlerin bazıları plazmada birikebilir.

İnsanlarda noretisteron ya da noretisteron asetat oral uygulamanın ardından kısmen etinilestradiol metabolize olur. Bu dönüşümde 1 mg oral noretisteron / noretisteron asetat için yaklaşık 4-6 mikrogram etinilestradiol karşılık gelmektedir.

Eliminasyon:

Noretisteron, değişime uğrayarak atılır. Büyük oranda, A halkası indirgenmiş ve hidroksillenmiş metabolitleri ve bunların konjugatları (glukuronid ve sülfat konjugatları) idrar ve feçes yoluyla yaklaşık 7:3 oranında atılır. Böbrekten atılan metabolitlerin büyük bir bölümü 24 saat içinde 19 saatlik bir yarılanma ömrüyle atılır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Noretisteronun çok dozlu günlük uygulaması ile ilacın yarılanma ömrünün oldukça kısa olması nedeniyle birikmesi olası değildir. Bununla beraber etinilestradiol gibi SHBG-endükleyici ajanlarla birlikte uygulandığında, noretisteronun SHBG'ne bağlanması nedeniyle noretisteron plazma düzeylerinde bir artış beklenebilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Noretisteron veya noretisteron esterleri ile yapılan tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmaları, insanlar için özel bir risk olmadığını ortaya çıkarmıştır. Ancak, seks steroidlerinin hormon ilişkili olmayan doku ve tümörlerin büyümesini uyurabileceği unutulmamalıdır.

Noretisteron veya noretisteron esterleri ile yapılan üreme toksikolojisine ilişkin çalışmalarda, dış genital organların gelişimi sırasında yüksek dozlarda kullanıma bağlı olarak dişi fetüslerde maskülinizasyon belirtileri görülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalar yüksek dozlarda insanlarda bu etkinin ortaya çıkabileceğini gösterdiğinden somatik seksüel diferansiasyonun (gebeliğin 45. gününden itibaren) hormona duyarlı olduğu dönem süresince kullanıldığında PRIMOLUT-N'in dişi fetüslerde virilizasyon belirtilerini arttırabileceği belirtilmelidir. Bunun yanı sıra, yapılan çalışmalarda teratojenik etkiye ait hiçbir bulgu bulunamamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz

Mısır nişastası

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC blister/Al folyo, 30 tabletlik blister ambalaj

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.

Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No:53

34770 Ümraniye – İstanbul

Tel: (0216) 528 36 00

Faks: (0216) 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

2014/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 10.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ