

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Primolut-Nor 5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 5 mg noretisteron acetata.

Pomoćna supstanca sa poznatim učinkom: 65 mg laktoze

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele tablete sa križnim urezom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Primolut-Nor je indiciran za liječenje disfunkcionalnog krvarenja, primarne i sekundarne amenoreje, predmenstrualnog sindroma, cikličke mastopatije, endometrioze i za odgađanje menstruacije.

4.2. Doziranje i način primjene

Način primjene

Oralna primjena

Doziranje

Tablete treba progutati cijele sa malo tečnosti.

Učinkovitost lijeka Primolut-Nor se može smanjiti ukoliko žena zaboravi uzeti tabletu u skladu sa uputama. Žena treba uzeti samo zadnju propuštenu tabletu čim se sjeti. Zatim, slijedeći dan nastavi sa uzimanjem tableta u uobičajeno vrijeme.

Ukoliko je potrebna kontracepcija, trebaju se koristiti dodatne nehormonalne metode kontracepcije (metode barijere).

Disfunkcionalno krvarenje

Deset dana treba uzimati po 1 tabletu lijeka Primolut-Nor tri puta dnevno. Ukoliko krvarenje iz maternice nije rezultat organskih promjena, u većini slučajeva prestaje unutar 1 do 3 dana; međutim, kako bi se osiguralo uspješno liječenje, lijek Primolut-Nor treba uzimati 10 dana. Drugi do četvrti dan nakon završetka liječenja dolazi do prijelomnog krvarenja, koje je jednako jako i isto traje kao i normalno mjesečno krvarenje.

- Blago krvarenje tokom uzimanja tableta

Nakon početnog prestanka krvarenja ponekad može doći do blagog krvarenja. Čak i u tim slučajevima, žena ne treba prekidati ili prestati sa uzimanjem tableta.

- Neuspješno zaustavljanje krvarenja, iznenadna jaka krvarenja

Ukoliko se vaginalno krvarenje, i pored pravilnog uzimanja tableta ne zaustavi, moguće je da postoji organski uzrok ili neki drugi faktor (npr. polipi, rak vrata maternice ili endometrija, miomi, ostatak tkiva nakon pobačaja, izvanmaterična trudnoća ili poremećaji koagulacije), te su stoga, u takvim slučajevima, potrebne i druge mjere. To se također odnosi i na slučajeve u kojima nakon početnog prestanka krvarenja, tokom nastavka uzimanja tableta ponovo dolazi do jakog krvarenja.

- Prevencija ponovnog krvarenja

Kako bi se spriječilo disfunkcionalno krvarenje kod žena sa anovulacijskim ciklusima, lijek Primolut-Nor se može uzeti preventivno (1 tableta jednom ili dva puta dnevno od 16. do 25. dana ciklusa) (prvi dan ciklusa = prvi dan zadnjeg krvarenja). Prijelomno krvarenje se javlja nekoliko dana nakon uzimanja zadnje tablete.

Primarna i sekundarna amenoreja

Hormonsko liječenje sekundarne amenoreje je dopušteno samo ukoliko je isključena trudnoća.

Prije početka liječenja primarne ili sekundarne amenoreje, neophodno je isključiti tumor hipofize koji izlučuje prolaktin. Moguće povećanje makroadenoma tokom dugotrajnog liječenja sa visokim dozama estrogena ne može se isključiti.

Prije početka liječenja sa lijekom Primolut-Nor, endometrij treba prethodno stimulirati sa estrogenom (npr. 14 dana). Zatim, 10 dana treba uzimati 1 tabletu lijeka Primolut-Nor jednom ili dva puta dnevno. Prijelomno krvarenje se javlja nekoliko dana nakon uzimanja zadnje tablete.

Kod žena kod kojih je postignuta zadovoljavajuća proizvodnja endogenih estrogena, može se prekinuti liječenje estrogenom i izazvati cikličko krvarenje uzimanjem 1 tablete lijeka Primolut-Nor dva puta dnevno od 16. do 25. dana ciklusa.

Predmenstrualni sindrom, ciklička mastopatija

1 tableta lijeka Primolut-Nor uzeta jednom do tri puta dnevno tokom lutealne faze ciklusa može ukloniti ili olakšati predmenstrualne simptome, kao što su npr. glavobolja, depresivno raspoloženje, zadržavanje vode u tijelu i osjećaj napetosti u dojka.

Planiranje menstruacije

Lijek Primolut-Nor može odgoditi mjesečno krvarenje. To je prikladno samo za žene kod kojih tokom liječenja ne postoji mogućnost trudnoće.

Doziranje: 1 tableta lijeka Primolut-Nor dva do tri puta dnevno, ali ne duže od 10 do 14 dana, počevši tri dana prije očekivanog mjesečnog krvarenja. Krvarenje će se pojaviti u roku od dva do tri dana nakon prestanka uzimanja lijeka.

Endometrioza

Liječenje treba započeti između prvog i petog dana ciklusa sa 1 tabletom lijeka Primolut-Nor dva puta dnevno. Ukoliko se pojavi krvavi isjedak, doza se može povećati na 2 tablete dva puta dnevno. Ukoliko krvarenje prestane, doza se može smanjiti na početnu dozu. Liječenje treba nastaviti najmanje 4 do 6 mjeseci. Tokom neprekidne dnevne primjene, ovulacija i mjesečno krvarenje se obično ne pojavljuju.

Nakon prestanka primjene hormonskog liječenja može doći do prijelomnog krvarenja.

4.3. Kontraindikacije

Lijek Primolut-Nor se ne treba uzimati u prisustvu stanja navedenih u nastavku. Ukoliko se bilo koje od navedenih stanja pojavi po prvi put tokom primjene lijeka Primolut-Nor, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu, navedenu u poglavlju 6.1.
- trudnoća ili sumnja na trudnoću
- dojenje
- prisustvo ili anamneza venskih ili arterijskih trombotskih/tromboembolijskih događaja (npr. duboke venske tromboze, plućne embolije, infarkta miokarda) ili cerebrovaskularnih događaja
- prisustvo ili anamneza prodromalnih stanja koja prethode trombozi (npr. prolaznog ishemijskog napada, angine pektoris)
- visoki rizik za vensku ili arterijsku tromboemboliju (vidjeti poglavlje 4.4.)
- napadi migrene sa fokalnim neurološkim simptomima u anamnezi
- diabetes mellitus sa vaskularnim simptomima
- prisustvo ili anamneza teške bolesti jetre, ukoliko se parametri funkcije jetre još nisu normalizovali
- prisustvo ili anamneza benignih ili malignih tumora jetre
- ukoliko se zna ili se sumnja na maligne bolesti koje zavise od spolnih hormona (npr. rak spolnih organa ili dojke)

Lijek Primolut-Nor se ne smije koristiti istovremeno sa lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir (vidjeti poglavlja 4.4. i 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Ukoliko je prisutno ili se pogorša bilo koje od slijedećih stanja ili faktora rizika, prije početka ili nastavka primjene lijeka Primolut-Nor treba za svaku osobu pojedinačno izvagati koristi i rizike primjene.

- Poremećaji cirkulacije

Epidemiološka ispitivanja su pokazala da je primjena kombinovanih oralnih inhibitora ovulacije koji sadrže estrogen/progestogen povezana sa povećanom učestalošću tromboembolijskih bolesti. Naročito kod žena sa anamnezom tromboembolijskih bolesti, mora se uzeti u obzir mogućnost povećanog rizika od tromboembolije.

Među opšte poznatim faktorima rizika za vensku tromboemboliju (VTE) su pozitivna lična ili porodična anamneza (venska tromboembolija kod braće/sestara ili jednog od roditelja u relativno ranoj dobi), dob, gojaznost, dugotrajna imobilizacija, veliki hirurški zahvat i teška ozljeda.

Treba napomenuti da je rizik od tromboembolije veći u puerperiju.

Ukoliko se pojave simptomi arterijske ili venske tromboze ili ukoliko postoji sumnja na takav događaj, liječenje treba odmah prekinuti.

- Tumori

U rijetkim slučajevima kod korisnika hormonskih lijekova, među kojima je i lijek Primolut-Nor, zabilježeni su benigni te još rjeđe maligni tumori jetre. U nekim slučajevima, tumori jetre izazivaju po život opasno intraabdominalno krvarenje.

- Druga stanja

Žene sa hipertrigliceridemijom, ili porodičnom anamnezom ovog poremećaja, mogu imati povećani rizik od

pankreatitisa kada uzimaju kombinovane oralne kontraceptive.

Kod žena sa diabetes mellitusom zahtijeva se pažljivi medicinski nadzor.

Ponekad se može pojaviti kloazma, naročito kod žena sa anamnezom kloazme u trudnoći (*chloasma gravidarum*). Žene koje su sklone kloazmi, tokom uzimanja lijeka Primolut-Nor moraju izbjegavati izlaganje suncu i ultraljubičastom zračenju.

Žene sa anamnezom depresije treba pažljivo pratiti; ukoliko se ponovo pojavi teška depresija, treba prekinuti primjenu lijeka.

Povećanje vrijednosti ALT-a

U kliničkim ispitivanjima na ženama koje su koristile lijekove koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, sa ili bez ribavirina, za liječenje virusnih infekcija hepatitisom C (HCV), povećane vrijednosti transaminaza (ALT-a), koje su bile veće od gornje granice normalnih vrijednosti (ULN, *eng. upper limit of normal*) za više od 5 puta, češće su se pojavljivale kod žena koje su koristile lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su npr. kombinovani hormonalni kontraceptivi. Pošto se noretisteron djelimično metabolizira u etinilestradiol, ovo upozorenje treba uzeti u obzir i kod žena koje koriste noretisteron (vidjeti poglavlja 4.3. i 4.5.).

- Ljekarski pregled

Prije početka ili ponovne primjene lijeka Primolut-Nor ljekar mora biti upoznat sa anamnezom pacijentice, mora obaviti klinički i ginekološki pregled, uzimajući u obzir kontraindikacije (poglavlje 4.3.) i upozorenja (poglavlje 4.4.). Tokom primjene lijeka neophodni su redovni ljekarski pregledi. Učestalost i prirodu pregleda treba prilagoditi svakoj ženi posebno. U pravilu, treba obratiti pažnju na krvni pritisak, pregled dojki i abdomena, ginekološki pregled i citološki pregled vrata maternice.

- Razlozi za neposredni prekid primjene tableta su:

prvo pojavljivanje migrenskih glavobolja ili češće pojavljivanje neuobičajeno jake glavobolje, iznenadni poremećaji percepcije (npr. poremećaj vida ili sluha), prvi znaci tromboflebitisa ili tromboembolijski simptomi (npr. neuobičajena bol ili otjecanje u nogama, probadanje pri disanju ili kašljanju bez jasnog razloga), osjećaj boli ili stezanja u prsima, planirani hirurški zahvat (6 sedmica prije planiranog hirurškog zahvata), imobilizacija (npr. zbog ozljede), pojava žutice, pojava hepatitisa bez žutice, svrbež po cijelom tijelu, značajno povišenje krvnog pritiska, trudnoća.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka

Lijek Primolut-Nor sadrži laktozu. Žene sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom "*Lapp laktaze*" ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Dodatna upozorenja u vezi sa djelimičnim metabolizmom noretisterona u etinilestradiol

Nakon oralne primjene, noretisteron se djelimično metabolizira u etinilestradiol, što odgovara dozi od oko 4-6 mikrograma po 1 mg oralno primijenjenog noretisterona/noretisteron acetata (vidjeti poglavlje 5.2.).

Zbog djelimičnog metabolizma noretisterona u etinilestradiol, očekuje se da je farmakološki učinak primjene lijeka Primolut-Nor sličan onome koji je zabilježen pri primjeni kombinovanih oralnih kontraceptiva. Zato dodatno treba uzeti u obzir slijedeća opšta upozorenja povezana sa primjenom kombinovanih oralnih kontraceptiva.

- Poremećaji cirkulacije

Povećani rizik od venske tromboembolije (VTE) je najveći tokom prve godine početne primjene kod žena

koje su prvi put počele koristiti kombinovani oralni kontraceptiv (COC) i kod žena koje su ponovo počele koristiti kombinovani oralni kontraceptiv (COC) nakon perioda bez uzimanja kontracepcijskih tableta od najmanje mjesec dana.

Epidemiološka ispitivanja su pokazala da je učestalost venske tromboembolije (VTE) kod žena koje nemaju poznatih faktora rizika za vensku tromboemboliju (VTE) i koje koriste kombinovane oralne kontraceptive sa niskom dozom estrogena (< 50 µg etinilestradiola) oko 20-40 slučajeva na 100000 žena-godina; rizik zavisi od progestogena. To se može usporediti sa 5 do 10 slučajeva na 100000 žena-godina među ženama koje ne koriste kombinovane oralne kontraceptive. Primjena bilo kojeg kombinovanog oralnog kontraceptiva povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u poređenju sa onim kod žena koje ne koriste kombinovane oralne kontraceptive. Povećanje rizika je manje od rizika za vensku tromboemboliju (VTE) povezanog sa trudnoćom, koji je otprilike 60 slučajeva na 100000 žena-godina.

Venska tromboembolija (VTE) može biti opasna po život ili imati smrtni ishod (u 1-2% slučajeva).

Tokom primjene svih kombinovanih oralnih kontraceptiva može se pojaviti venska tromboembolija (VTE), koja se manifestira kao duboka venska tromboza i/ili plućna embolija.

Kod korisnica kombinovanih oralnih kontraceptiva vrlo rijetko je zabilježena pojava tromboze u drugim žilama, npr. jetrenim, mezenterijalnim, bubrežnim, moždanim ili retinalnim venama i arterijama.

Simptomi venskih ili arterijskih trombotskih i tromboembolijskih događaja ili cerebrovaskularnih događaja su:

- neuobičajena bol u jednoj nozi, otjecanje jedne ili obje noge
- iznenadna jaka bol u prsima, bez obzira na to da li se širi u lijevu ruku ili ne
- iznenadni nedostatak zraka
- iznenadna pojava kašlja
- svaka neuobičajena, jaka, produžena glavobolja
- iznenadni djelimični ili potpuni gubitak vida
- diplopija
- nejasan govor ili afazija
- vrtoglavica
- kolaps sa fokalnim epileptičnim napadom ili bez njega
- slabost ili veoma izražena utrnulost koja iznenada zahvati jednu stranu ili jedan dio tijela
- motorički poremećaji
- "akutni" abdomen.

Mogućnost povećanog sinergističkog rizika za trombozu treba uzeti u obzir kod žena koje imaju kombinaciju nekoliko faktora rizika ili koje imaju ozbiljniji jedan faktor rizika. Ovaj povećani rizik može biti veći od zbira faktora rizika. Kombinovani oralni kontraceptiv se ne bi trebao propisivati ukoliko je odnos koristi i rizika negativan (vidjeti poglavlje 4.3.).

Rizik za venski ili arterijski trombotski/tromboembolijski događaj ili cerebrovaskularni događaj se povećava sa:

- dobi,
- gojaznošću (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m²),
- pozitivnom porodičnom anamnezom (venska ili arterijska tromboembolija kod braće/sestara ili jednog od roditelja u relativno ranoj dobi). Ukoliko postoji sumnja na nasljednu predispoziciju, žena se prije početka primjene kombinovanog oralnog kontraceptiva treba posavjetovati sa specijalistom.
- dugotrajnom imobilizacijom, velikim operativnim zahvatom, bilo kakvim hirurškim zahvatom na nogama ili teškom ozljedom. U tim slučajevima poželjno je prekinuti primjenu kombinovanog oralnog kontraceptiva (najmanje četiri sedmice prije planiranog hirurškog zahvata) i ponovo ga početi uzimati

Odobreno
ALMBIH
13.9.2022.

- dvije sedmice nakon potpune remobilizacije.
- pušenjem (rizik se dodatno povećava sa brojem popušanih cigareta i sa dobi, naročito kod žena starijih od 35 godina),
- dislipoproteinemijom,
- hipertenzijom,
- migrenom,
- bolešću srčanih zalistaka,
- atrijskom fibrilacijom.

Oko moguće uloge proširenih vena i površinskog tromboflebitisa u nastanku venske tromboembolije (VTE) ne postoji jedinstveno mišljenje.

Među drugim bolestima, koje su povezane sa štetnim učincima na cirkulatorni sistem, su diabetes mellitus, sistemski eritemski lupus, hemolitičko-uremički sindrom, hronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica.

Ukoliko se kod žena koje koriste kombinovane oralne kontraceptive migrene javljaju češće ili su teže (što može biti prodromalna faza cerebrovaskularnog događaja), to može biti razlog za neposredni prekid primjene kombinovanog oralnog kontraceptiva.

Među biohemijskim faktorima, koji mogu ukazati na nasljednu ili stečenu predispoziciju za vensku ili arterijsku trombozu, su otpornost na aktivirani protein C (APC), hiperhomocistinemija, nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S, antifosfolipidna antitijela (antikardiolipinska antitijela, lupusni antikoagulant).

Prilikom razmatranja koristi i rizika, ljekar treba uzeti u obzir da odgovarajuće liječenje bolesti može smanjiti povezani rizik od tromboze te da je rizik povezan sa trudnoćom veći od onog povezanog sa primjenom niskodoziranih kombinovanih oralnih kontraceptiva (< 0,05 mg etinilestradiola).

- Tumori

Najvažniji faktor rizika za rak vrata maternice je infekcija sa humanim papilloma virusom (HPV). Neka epidemiološka ispitivanja pokazuju da dugotrajna primjena kombinovanih oralnih kontraceptiva može povećati rizik, ali su mišljenja o tome, u kojoj mjeri se to može pripisati drugim faktorima, npr. pregledu vrata maternice i seksualnom ponašanju, uključujući i upotrebu mehaničkih metoda kontracepcije, još uvijek podijeljena.

Meta analiza 54 epidemiološka ispitivanja je pokazala blago povećanje relativnog rizika (RR = 1,24) za rak dojke kod žena koje trenutno koriste kombinovane oralne kontraceptive. Povećani rizik postepeno nestaje u roku od 10 godina od prestanka primjene kombinovanog oralnog kontraceptiva. Budući da je rak dojke rijedak kod žena mlađih od 40 godina, dodatni broj otkrivenih slučajeva raka dojke kod žena koje koriste ili su koristile kombinovane oralne kontraceptive je mali u odnosu na ukupni rizik od raka dojke. Ova ispitivanja ne dokazuju uzročnu vezu. Zabilježeni povećani rizik može biti zbog ranijeg otkrivanja raka dojke kod žena koje koriste kombinovane oralne kontraceptive, bioloških učinaka kombinovanih oralnih kontraceptiva ili kombinacije oba faktora. Rak dojke koji je otkriven kod žena koje uzimaju/koje su uzimale kombinovane oralne kontraceptive nalazi se u klinički manje uznapredovaloj fazi nego kod žena koje nikada nisu koristile kombinovane oralne kontraceptive.

Maligne bolesti mogu biti opasne po život ili imati smrtni ishod.

- Druga stanja

Iako je kod mnogih žena koje koriste kombinovane oralne kontraceptive zabilježen mali porast krvnog

pritiska, klinički značajna povišenja su rijetka. Međutim, ukoliko se tokom primjene kombinovanog oralnog kontraceptiva razvije trajna, klinički značajna hipertenzija, tada je pametno da ljekar prekine primjenu takvih tableta i počne liječiti hipertenziju. Ukoliko žena sa antihipertenzivnim liječenjem postiže normotenzivne vrijednosti krvnog pritiska, može ponovo početi koristiti kombinovani oralni kontraceptiv.

Zabilježeno je da se za vrijeme trudnoće i tokom primjene kombinovanih oralnih kontraceptiva mogu pojaviti ili pogoršati neke bolesti, ali dokaz o povezanosti sa primjenom kombinovanih oralnih kontraceptiva je neuvjerljiv: žutica i/ili svrbež povezan sa holestazom, žučni kamenci, porfirija, sistemski eritemski lupus, hemolitičko-uremički sindrom, Sydenhamova chorea, gestacijski herpes, gubitak sluha povezan sa otosklerozom.

Kod žena sa nasljednim angioedemom, egzogeni estrogene mogu izazvati ili pogoršati simptome angioedema.

Zbog akutnih ili hroničnih poremećaja funkcije jetre ponekad je potrebno prekinuti primjenu kombinovanog oralnog kontraceptiva dok se markeri funkcije jetre ne vrate u normalu. Ukoliko se ponovo pojavi holestatska žutica, koja se prvi put pojavila tokom trudnoće ili prethodne primjene spolnih steroida, treba prekinuti primjenu kombinovanog oralnog kontraceptiva.

Sa primjenom kombinovanih oralnih kontraceptiva povezani su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Upozorenje: Informacije o načinu propisivanja lijekova koji se koriste istovremeno potrebno je provjeriti kako bi se identifikovale potencijalne interakcije.

Učinci drugih lijekova na lijek Primolut-Nor

Interakcije sa induktorima mikrosomalnih enzima mogu povećati klirens spolnih hormona te mogu dovesti do prodornog krvarenja i/ili neuspjeha kontracepcijske metode.

Indukcija enzima se može primijetiti već nakon nekoliko dana od početka liječenja. Maksimalna indukcija enzima se općenito opaža unutar nekoliko sedmica. Nakon prekida liječenja sa ovim lijekom, indukcija enzima se može zadržati oko 4 sedmice.

Aktivne supstance koje povećavaju klirens spolnih hormona (smanjuju njihovu učinkovitost zbog indukcije enzima)

fenitoin, barbiturati, bosentan, primidon, karbamazepin, rifampicin i lijekovi koji se koriste za liječenje HIV infekcije ritonavir, nevirapin i efavirenz, te također moguće okskarbazepin, topirammat, felbammat, grizeofulvin i preparati koji sadrže kantaron.

Aktivne supstance koje imaju promjenjiv učinak na klirens spolnih hormona

Pri istovremenoj primjeni sa spolnim hormonima, brojni inhibitori HIV/HCV proteaze i nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze mogu smanjiti ili povećati koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. U nekim slučajevima, navedene promjene mogu biti od kliničkog značaja.

Aktivne supstance koje smanjuju klirens spolnih hormona (inhibitori enzima)

Klinički značaj mogućih interakcija sa inhibitorima enzima ostaje nepoznat.

Jaki i umjereni inhibitori CYP3A4, kao što su azolni antifungalni preparati (npr. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem i sok od grejpfruta mogu povećati koncentracije estrogena ili progestina ili njih oboje u plazmi.

Pokazalo se da doze etorikoksiba od 60 do 120 mg na dan povećavaju koncentracije etinilestradiola u plazmi 1,4 do 1,6 puta kada se uzimaju istovremeno sa kombinovanim hormonalnim kontraceptivima koji sadrže 0,035 mg etinilestradiola.

Učinci lijeka Primolut-Nor na druge lijekove

Progestogeni mogu utjecati na metabolizam određenih drugih aktivnih supstanci. Prema tome, koncentracije u plazmi i tkivu se mogu ili povećavati (npr. ciklosporina) ili smanjivati (npr. lamotrigina). Klinički podaci pokazuju da etinilestradiol inhibira klirens supstrata CYP1A2, dovodeći do slabog (npr. teofilina) ili umjerenog (npr. tizanidina) povećanja njihovih koncentracija u plazmi.

Farmakodinamičke interakcije

Istovremena primjena sa lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, sa ili bez ribavirina, može povećati rizik od povećanja vrijednosti ALT-a (vidjeti poglavlja 4.3. i 4.4.).

Liječenje sa lijekom Primolut-Nor može ponovo početi 2 sedmice nakon završetka liječenja sa gore navedenom kombinacijom lijekova.

Drugi oblici interakcija

- Laboratorijski testovi

Korištenje progestogena može utjecati na rezultate nekih laboratorijskih testova, između ostalih na biohemijske parametre funkcije jetre, štitne žlijezde, nadbubrežne žlijezde i bubrega, koncentracije proteina (nosača) u plazmi, npr. globulina koji veže kortikosteroide i lipid/ lipoprotein frakcije, te na parametre metabolizma ugljikohidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene obično ostaju unutar normalnih laboratorijskih vrijednosti.

4.6. Trudnoća i dojenje

Primjena lijeka Primolut-Nor je kontraindicirana tokom trudnoće.

Lijek Primolut-Nor se ne smije koristiti tokom dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije poznat.

4.8. Neželjeni efekti

Neželjeni efekti su češći tokom prvih mjeseci primjene lijeka Primolut-Nor i nestaju tokom daljnjeg liječenja. Osim neželjenih efekata navedenih u poglavlju 4.4., kod korisnika lijeka Primolut-Nor su zabilježeni i slijedeći neželjeni efekti, iako uzročna veza ne može uvijek biti potvrđena.

U tabeli ispod svi neželjeni efekti su navedeni prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema (MedDRA SOCs). Učestalosti se temelje na izvještajima nakon stavljanja lijeka na tržište i na podacima iz literature.

Organski sistem (MedDRA)	Vrlo česti (≥ 1/10)	Česti (≥ 1/100 do < 1/10)	Manje česti (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rijetki (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Vrlo rijetki (< 1/10000)
Poremećaji imunološkog sistema				reakcije preosjetljivosti	
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja	migrena		

**Odobreno
ALMBIH
13.9.2022.**

Poremećaji oka					smetnje vida
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji					dispneja
Poremećaji probavnog sistema		mučnina			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				urtikarija osip	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	krvarenje iz maternice/ vagine, također i krvav isjedak* hipomenoreja *	amenoreja*			
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		edem			

* u indikaciji endometriozna

Za opis određene reakcije, njenih sinonima i povezanih stanja koristi se najprikladniji MedDRA izraz.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH). Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH), ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može pronaći na internet adresi Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH) putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Ispitivanjima akutne toksičnosti na životinjama sa noretisteron acetatom nije pronađen rizik od akutnih štetnih učinaka, čak i pri nenamjernom uzimanju doze, koja je nekoliko puta veća od dnevne terapijske doze.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

Odobreno
ALMBIH
13.9.2022.

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Polni hormoni i modulatori genitalnog sistema; progesteroni; derivati estrena
ATC kod: G03DC02

Noretisteron je snažan progestogen. Kod žena, koje su prethodno stimulirane sa estrogenom, potpuni prijelaz endometrija iz proliferativne u sekretornu fazu moguće je postići oralnom primjenom doza od 100 do 150 mg noretisterona po menstrualnom ciklusu. Zbog progestogenskih učinaka noretisterona na endometriju lijek Primolut-Nor se koristi za liječenje disfunkcionalnog krvarenja, primarne i sekundarne amenoreje i endometrioze.

Sa svakodnevnim uzimanjem 5 mg noretisteron acetata inhibira se izlučivanje gonadotropina i sprječava ovulacija. Zbog inhibitornog učinka na funkcije jajnika pozitivno utječe na predmenstrualne simptome.

Pošto noretisteron stabilizira endometriju, lijek Primolut-Nor se može koristiti za pomicanje menstruacije.

Kao progesteron, noretisteron acetat također povećava bazalnu tjelesnu temperaturu.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralne primjene različitih velikih doza noretisteron acetat se brzo i u potpunosti apsorbira. Već tokom apsorpcije i prvog prolaska kroz jetru noretisteron acetat se hidrolizira u aktivni sastojak noretisteron i acetatnu kiselinu. Maksimalna koncentracija u serumu od oko 18 ng/ml (nakon primjene 5 mg noretisteron acetata) ili 25 ng/ml (nakon primjene 10 mg noretisteron acetata) postiže se otprilike dva sata nakon primjene jedne tablete lijeka Primolut-Nor. Na temelju ispitivanja relativne bioraspodjelivosti, lijek se u potpunosti oslobađa iz tablete.

Distribucija

Noretisteron se veže za serumski albumin i za globulin koji veže spolne hormone (SHBG, *eng. sex hormone binding globulin*). Samo oko 3-4% ukupne koncentracije lijeka u serumu je prisutno kao slobodni steroid, oko 35% je vezano za SHBG i oko 61% za albumin. Pravidni volumen distribucije noretisterona je $4,4 \pm 1,3$ l/kg. Nakon oralne primjene lijek se oslobađa u dvije faze. Poluvrijeme prve faze je od 1 do 3 sata, a druge od 5 do 13 sati.

Noretisteron prelazi u majčino mlijeko; koncentracija lijeka u majčinom mlijeku je oko 10% koncentracije lijeka u majčinoj plazmi. Na temelju prosječne maksimalne koncentracije lijeka u serumu kod majke (oko 16 ng/ml) i procijenjenog dnevnog unosa mlijeka od strane dojenčeta (600 ml), tijelo djeteta može primiti najviše 1 mikrogram lijeka (0,02% majčine doze).

Biotransformacija

Noretisteron se uglavnom metabolizira zasićenjem dvostruke veze u prstenu A i redukcijom 3-keto grupe u hidrosilnu grupu. Zatim slijedi konjugacija u odgovarajuće sulfate i glukoronide. Neki od tih metabolita se eliminišu iz plazme prilično sporo, sa poluvremenom od približno 67 sati. Stoga se tokom kontinuirane dnevne oralne terapijske primjene noretisterona neki metaboliti nakupljaju u plazmi.

Nakon oralne primjene noretisterona/noretisteron acetata kod ljudi, noretisteron se djelimično metabolizira u etinilestradiol, što odgovara dozi od oko 4-6 mikrograma po 1 mg oralno primijenjenog noretisterona/noretisteron acetata.

Eliminacija

Izlučivanje noretisterona u nepromijenjenom obliku je zanemarljivo. U urinu i fecesu, u omjeru od oko 7:3, izlučuju se pretežno metaboliti koji su nastali redukcijom prstena A i hidrosilirani metaboliti te njihovi

konjugati (glukuronidi i sulfati). Većina metabolita, koji se izlučuju putem bubrega, izluči se u roku od 24 sata, sa poluvremenom od približno 19 sati.

Stanje dinamičke ravnoteže

Nakupljanje lijeka tokom primjene višestruke doze noretisterona nije vjerovatno, pošto je njegovo poluvrijeme relativno kratko. Međutim, ukoliko se istovremeno koristi sa supstancama koje induciraju SHBG, npr. sa etinilestradiolom, može se povećati koncentracija noretisterona u serumu zbog vezivanja noretisterona za SHBG.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Predklinički podaci o noretisteronu ili njegovim esterima, koji se temelje na konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala pokazuju da nema posebnih opasnosti za ljude osim onih koje su navedene u drugim relevantnim poglavljima. Međutim, treba uzeti u obzir da spolni steroidi mogu stimulirati rast tkiva i tumora ovisnih o hormonu.

Ispitivanja reprodukcije toksičnosti su pokazala rizik od maskulinizacije ženskih fetusa pri primjeni visokih doza tokom perioda razvoja vanjskih spolnih organa. Pošto epidemiološka ispitivanja pokazuju da je taj učinak značajan kod ljudi nakon primjene viših doza, treba imati na umu da lijek Primolut-Nor može izazvati znakove virilizacije kod ženskih fetusa ukoliko se koristi tokom faze somatske spolne diferencijacije koja je osjetljiva na hormone (od 45. dana trudnoće nadalje). Osim toga, ispitivanja nisu pokazala druge teratogene učinke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

laktoza monohidrat
kukuruzni škrob
povidon K25
talk
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvajte u originalnom pakovanju kako biste ga zaštitili od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Tablete lijeka Primolut-Nor su dostupne u blister pakovanju, koje se sastoji od polivinilhlorida (PVC)/aluminijske folije.

Lijek Primolut-Nor je dostupan u pakovanju od 30 tableta (2 blistera po 15 tableta).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

Odobreno
ALMBIH
13.9.2022.

Svaki neiskorišteni preparat ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim zahtjevima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA:

(administrativno sjedište)

Bayer Aktiengesellschaft
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:

(mjesto puštanja lijeka u promet)

Bayer Weimar GmbH und Co. KG
Döbereinerstrasse 20
99427 Weimar, Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:

(mjesto puštanja lijeka u promet)

Bayer farmacevtska družba d.o.o.
Bravničarjeva ulica 13
1000 Ljubljana, Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bayer d.o.o. Sarajevo
Trg solidarnosti 2a, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-5138/21 od 13.09.2022.

**Odobreno
ALMBIH
13.9.2022.**