

## 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 70,2 mg laktoz monhidrat (sığır kaynaklı) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz renkli tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hemorajik metropati
- Menoraji
- Dismenore,
- Premenstruel sendrom,
- Menstruasyonun ertelenmesi,
- Endometriozis.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Çocuklarda kullanım için uygun değildir.

Hemorajik metropati (disfonksiyonel kanamalar)

10 gün süre ile günde 3 defa 1 tablet PRIMOLUT-N alınır.

Kanama genellikle 1-3 gün içinde kesilir. Tedavinin kesilmesinden sonraki 2-4 gün içinde normal menstrüasyona benzeyen bir çekilme kanaması gerçekleşir. Durumun tekrarlanmasını önlemek için takip eden iki siklusun 19. ila 26. günleri arasında günde iki kez bir tablet kullanılmalıdır.

Tedavi başarısını sağlamak için, Primolut-N 10 gün boyunca alınmalıdır. Zaman zaman kanamanın başlangıçta kesilmesini takiben hafif bir kanama görülebilir. Bu durumda da tablet alımına ara verilmemeli ya da kesilmemelidir.

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.

Premenstrüel sendrom (adet öncesi mastalji dahil)

Siklusun 19. ila 26. günleri arasında günde 1-3 kez alınacak 1 tablet PRIMOLUT-N baş ağrısı, migren, memelerde gerginlik, su tutulumu, taşikardi ve psikolojik rahatsızlıklar gibi premenstrüel semptomları hafifletebilir. Tedavi birçok siklus için tekrarlanmalıdır. Tedavi durdurulduğunda, hastada birkaç ay semptom görülmeyebilir.

### Menstrüel kanamanın ertelenmesi

Menstrüel kanamanın çok sık olduğu durumlarda ve özel dönemlerde (örn. operasyonlar, seyahat, spor) menstruasyonun ertelenmesi mümkündür. Doz, günde 3 kez 1 tablet PRIMOLUT-N olup, beklenen menstruasyondan 3 gün önce başlanır ve 10 ila 14 günden daha uzun sürmez. Hasta tablet almayı bıraktıktan 2-3 gün sonra, normal menstruasyon başlayacaktır. Bu yöntem, tedavi siklusu boyunca hamilelik riski olmayan kadınlar ile sınırlandırılmalıdır.

### 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.

### Menoraji (hipermenore)

Siklusun 19. ila 26. günleri arasında günde 2-3 kez 1 tablet alınır (menstruasyonun ilk günü 1. gün sayılır).

### Dismenore

Fonksiyonel veya primer dismenore, ovülasyonun baskılanmasıyla neredeyse her zaman hafifletilir. 20 gün boyunca günde 3 kez 1 tablet, siklusun 5. gününde başlanarak alınır (menstruasyonun ilk günü 1. gün sayılır). Tedavi, 3 ila 4 siklus sürdürülmeli, ardından tedavi uygulanmayan sikluslar takip edilmelidir. Semptomlar yeniden görülürse, başka bir tedavi kürü uygulanabilir.

### 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 kullanılmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:** Pediyatrik popülasyonda kullanımı yoktur.

**Geriyatrik popülasyon:** Yaşlılarda, doz ayarlaması gerektiğini destekleyen veri bulunmamaktadır.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

PRIMOLUT-N, aşağıdaki durumların varlığında kullanılmalıdır. PRIMOLUT-N kullanımı esnasında bu durumlardan herhangi biri görüldüğünde kullanımı derhal durdurulmalıdır.

- Bölüm 6.1'de listelenen etkin madde ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- 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)
- Tromboz prodromu varlığı ya da öyküsü (örn. geçici iskemik atak, anjina pektoris),
- Yüksek venöz ya da arteriyel tromboz riski (bkz. bölüm 4.4),
- 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),
- Seks steroidlerinden etkilenen malignite varlığı ya da şüphesi (örneğin genital organda ya da memede),
- Gebelikte idiyopatik sarılık ve şiddetli kaşıntı geçmişi,
- Tanı konulmamış genital kanama,
- Tedavi edilmeyen endometriyal hiperplazi,

PRIMOLUT-N; ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve dasabuvir içeren tıbbi ürünlerle birlikte kullanımında kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 ).

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Muayene

PRIMOLUT-N kullanımına tekrar başlayacak ya da yeni başlayacak olanların “bölüm 4.3 ve 4.4” 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 ameliyatlar (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 sözkonusu olduğunda, tromboemboli riskinde bir artış olabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Tromboembolik komplikasyonlar düşündürülen 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,
- İmmobilizasyonun 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 yapılmaya 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 yararların 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 (bkz. bölüm 4.6).

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). 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 devam 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 70,2 mg laktoz monhidrat 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 etinilestradiole kısmi metabolizasyonuna bağlı olan ek uyarılar**

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

Noretisteronun etinilestradiole 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.

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/m<sup>2</sup>)
- 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 durumlar

Hipertrigliseridemi varlığı ya da aile öyküsü KOK kullanımı sırasında pankreatit bakımından risk artışı olabilir.

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.

Kalıtısal 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**

Not: Aşağıdaki etkileşimler literatürde kombine oral kontraseptifler için bildirilmiştir ve PRIMOLUT-N için de geçerli olabilir. Olası etkileşimleri belirlemek amacıyla eş zamanlı kullanılacak ilacın kullanma talimatına başvurulmalıdır.

Diğer tıbbi ürünlerin PRIMOLUT-N üzerine etkisi:

Mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçlar ile arasındaki etkileşimler seks hormonu klerensinde artışa neden olabilir, bu durum da uterin kanama profilinde değişimlere ve/veya terapötik etkililiğin azalmasına yol açabilir.

Birkaç günlük tedavinin ardından enzim indüksiyonu gözlemlenebilir. En fazla enzim indüksiyonu genellikle birkaç hafta içinde görülür. Enzim indüksiyonu, ilaç tedavisinin kesilmesinin ardından 4 hafta kadar sürebilir.

Seks hormonlarının klirensini artıran maddeler (enzimlerin uyarılmasıyla etkililiğin azalması), örn.:

Fenitoin, barbitüratlar, primidon, karbamazepin, rifampisin ve muhtemelen oksakarbazepin, topiramet, felbamat, griseofulvin ve sarı kantaron (St John's wort) içeren ürünler.



Seks hormonlarının klirensi üzerine değişken etkilere sahip maddeler; örn;  
Seks hormonları ile birlikte uygulandığında birçok HIV/HCV proteaz inhibitörü ve nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri plazma östrojen veya progesteron konsantrasyonlarını azaltabilmekte ya da artırabilmektedir. Bu değişiklikler bazı olgularda klinik açıdan anlamlı olabilir.

Seks hormonlarının klirensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri)  
Azol antifungaller (ör. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidler (ör. klaritromisin, eritromisin) ve diltiazem gibi kuvvetli ve orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleri östrojen veya progesterin veya her ikisinin de plazma konsantrasyonunu artırabilir.

Greyfurt suyu, kuvvetli/orta düzeyde CYP3A4 inhibitörü olarak, Primolut N'in plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir.

60 - 120 mg/gün etorikoksib dozlarının 0,035 mg etinilestradiol içeren kombine hormonal tıbbi ürün ile eş zamanlı olarak alındığı takdirde etinilestradiolün plazma konsantrasyonlarını sırasıyla 1,4 - 1,6 kat arttırdığı görülmüştür.

PRIMOLUT-N'in diğer tıbbi ürünler üzerine etkisi:

Progesteronlar diğer ilaçların metabolizması ile etkileşebilir. Dolayısıyla, plazma ve doku konsantrasyonlarını arttırabilir (ör. siklosporin) ya da azaltabilir (ör. lamotrijin).

*In vitro* etinilestradiol hem CYP2C19, CYP1A1 ve CYP1A2'nin geri döndürülebilir inhibitörü, hem de CYP3A4/5, CYP2C8, ve CYP2J2'nin mekanizma temelli inhibitörüdür. Klinik çalışmalarda etinilestradiol içeren hormonal kontraseptifin uygulanması CYP3A4 substratlarının (ör. midazolam) plazma konsantrasyonlarında herhangi bir artışa yol açmaz ya da sadece zayıf bir artışa yol açarken, CYP1A2 substratlarının plazma konsantrasyonları hafif (ör. teofilin) veya orta düzeyde (ör. melatonin ve tizanidin) artabilmektedir.

Farmakodinamik etkileşimler

Ombitasvir, paritaprevir veya dasabuvir ve bunların kombinasyonlarını içeren doğrudan etkili antiviral (DEA) tıbbi ürünlerin etinilestradiol içeren tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmasının, ALT seviyelerinde sağlıklı kadın deneklerdeki ve HCV ile enfekte kadınlardaki normal değerin üst sınırının 20 katından daha yüksek artışlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.3).

Diğer etkileşim şekilleri:

Laboratuvar testleri:

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

**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 / Fertilité:**

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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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: Progestojenler, Estren türevleri

ATC kodu: G03DC02

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 yumurtalıklarla ilgili 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 ısısını 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 etkisinden 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  $4,4 \pm 1,3$  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 sütte 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 etinilestradiole metabolize olur. Bu dönüşümde 1 mg oral noretisteron / noretisteron asetat için yaklaşık 4-6 mikrogram etinilestradiole karşılık gelmektedir.

### Eliminasyon:

Noretisteron, değişime uğrayarak atılır. Büyük oranda, A halkası indirgenmiş ve hidrosillenmiş 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 güvenilirlik 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 yanısıra, yapılan çalışmalarda teratojenik etkiye ait hiçbir bulgu bulunamamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (Sığır kaynaklı)

Mısır nişastası

Magnezyum stearat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C altındaki 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**