

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Primolut-Nor, 5 mg, tabletki

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki Primolut-Nor zawiera 5 mg noretysteronu octanu (*Norethisteroni acetat*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki.

Białe, okrągłe tabletki ze znakiem krzyża na jednej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Krwawienia na tle zaburzeń czynnościowych, endometrioza.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Sposób podawania

Podanie doustne

Tabletki należy połykać w całości, popijając niewielką ilością płynu.

Jeśli konieczne jest zabezpieczenie antykoncepcyjne, należy stosować dodatkowe, niehormonalne (mechaniczne) metody antykoncepcyjne.

#### Dawkowanie

##### Krwawienia na tle zaburzeń czynnościowych

Należy zażywać jedną tabletkę produktu Primolut-Nor 3 razy na dobę przez 10 dni. W większości przypadków zahamuje to krwawienie z macicy, które nie jest związane ze zmianami organicznymi, w ciągu 1 do 3 dni. Jednakże w celu zapewnienia skuteczności leczenia tabletki Primolut-Nor należy zażywać przez pełne 10 dni. W ciągu 2 do 4 dni po zakończeniu leczenia wystąpi krwawienie z odstawienia, porównywalne pod względem obfitości i czasu trwania z normalnym krwawieniem miesięczkowym.

- Niewielkie krwawienie podczas przyjmowania tabletek

Czasami po wstępnym zatrzymaniu krwawienia może wystąpić niewielkie krwawienie. Również w takim przypadku należy kontynuować przyjmowanie produktu.

- Brak zatrzymania krwawienia, ciężkie krwawienie międzymiesiączkowe

Jeśli pomimo prawidłowego zażywania produktu krwawienie z dróg rodnych nie ustanie, należy wziąć pod uwagę inne stany np. polipy, rak szyjki macicy lub rak endometrium, mięśniak, pozostałości tkanki po poronieniu, ciąża pozamaciczna lub zaburzenia krzepnięcia. Zaleca się wtedy stosowne badania. Dotyczy to również przypadków, gdy po początkowym zatrzymaniu krwawienia występuje nawrót stosunkowo silnego krwawienia podczas zażywania tabletek.

- Zapobieganie nawrotom krwawienia

W celu zapobieżenia nawrotom krwawień na tle zaburzeń czynnościowych u pacjentek z cyklami bezowulacyjnymi produkt Primolut-Nor można podawać profilaktycznie (1 tabletkę 1 do 2 razy na dobę od 16. do 25. dnia cyklu (1 dzień cyklu = 1 dzień ostatniego krwawienia). W ciągu kilku dni po zażyciu ostatniej tabletki wystąpi krwawienie z odstawienia.

### Endometrioza

Leczenie należy rozpocząć pomiędzy 1. a 5. dniem cyklu od 1 tabletki produktu Primolut-Nor przyjmowanej 2 razy na dobę. W przypadku plamienia dawkę można zwiększyć do 2 tabletek przyjmowanych dwa razy na dobę. Jeśli krwawienie ustąpi, należy rozważyć zmniejszenie dawki do dawki początkowej. Leczenie należy prowadzić przez co najmniej 4 do 6 miesięcy. Przy niezakończonym przyjmowaniu leku owulacja i menstruacja zazwyczaj nie występują.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nie należy stosować produktu Primolut-Nor w przypadku wystąpienia poniższych chorób. Jeżeli którakolwiek z poniższych chorób wystąpi podczas stosowania Primolut-Nor, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Ciąża lub podejrzenie ciąży,
- Karmienie piersią,
- Występowanie obecnie lub w przeszłości zaburzeń zakrzepowych lub zakrzepowo-zatorowych żył lub tętnic (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zawał mięśnia sercowego). Występowanie obecnie lub w przeszłości incydentów naczyniowo-mózgowych,
- Występowanie obecnie lub w przeszłości objawów zwiastunowych zakrzepicy (np. dławicy piersiowej, przemijającego ataku niedokrwiennego mózgu). Występowanie poważnego czynnika ryzyka zakrzepicy żył lub tętnic (patrz punkt 4.4),
- Występowanie w przeszłości migrenowych bólów głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi,
- Cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi,
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej choroby wątroby (do czasu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości),
- Występowanie obecnie lub w przeszłości łagodnych bądź złośliwych nowotworów wątroby,
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów hormonozależnych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).

Produkt Primolut-Nor jest przeciwwskazany w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zawierających ombitaswir + parytaprewir + rytonawir i dazabuwir (patrz punkty 4.4 i 4.5).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Jeśli występuje lub nasili się którykolwiek z poniższych czynników ryzyka, należy rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko dla pacjentki przed rozpoczęciem lub kontynuacją podawania produktu Primolut-Nor.

- Zaburzenia krążenia

Badania epidemiologiczne wskazują, że stosowanie doustnych środków hamujących owulację zawierających estrogen/progestagen jest związane ze zwiększoną częstością występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych. Należy zatem wziąć pod uwagę podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, szczególnie w przypadku choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie.

Ogólnie uznawane czynniki ryzyka występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) obejmują pozytywny wywiad osobniczy lub rodzinny (ŻChZZ u rodzeństwa lub rodziców w stosunkowo młodym wieku), wiek, otyłość, długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg chirurgiczny lub rozległy uraz.

Należy wziąć pod uwagę podwyższone ryzyko występowania choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie połogu.

Należy przerwać stosowanie produktu w przypadku wystąpienia objawów zakrzepów tętnicznych lub żylnych lub podejrzenia ich występowania.

- Nowotwory

W rzadkich przypadkach łagodne, a w jeszcze rzadszych złośliwe nowotwory wątroby, obserwowano w przypadku stosowania hormonów takich, jak te występujące w produkcie Primolut-Nor.

W pojedynczych przypadkach te nowotwory mogą prowadzić do wystąpienia zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej.

- Inne

U pacjentek chorych na cukrzycę konieczna jest ścisła obserwacja medyczna.

Obserwowano rzadkie przypadki ostudy, szczególnie u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie. Kobiety ze skłonnością do ostudy powinny unikać słońca lub promieniowania ultrafioletowego w czasie stosowania produktu Primolut-Nor.

Pacjentki z zaburzeniami depresyjnymi w wywiadzie należy dokładnie monitorować i przerwać stosowanie produktu, jeśli wystąpi nawrót ciężkiej depresji.

- Badanie lekarskie

Przed rozpoczęciem lub ponownym wdrożeniem leczenia produktem Primolut-Nor należy zebrać pełen wywiad lekarski, w tym rodzinny oraz przeprowadzić badanie lekarskie mając na względzie przeciwwskazania (punkt 4.3) oraz ostrzeżenia specjalne (punkt 4.4). Czynności te należy powtarzać okresowo w czasie stosowania produktu Primolut-Nor. Częstość oraz charakter tych badań powinny być ustalone indywidualnie dla każdej pacjentki, w oparciu o ustalone wytyczne. Badania te powinny obejmować badanie narządów miednicy mniejszej z badaniem cytologicznym wymazu z szyjki macicy włącznie, badanie brzucha, badanie piersi oraz pomiar ciśnienia krwi.

- Natychmiastowe przerwanie stosowania leku

Wystąpienie migrenowych bólów głowy po raz pierwszy lub częstsze występowanie niezwykle silnych bólów głowy, nagłe zaburzenia percepcji, początkowe objawy zakrzepowego zapalenia żył lub choroby zatorowo-zakrzepowej (np. ból lub puchnięcie kończyn dolnych, ostre bóle podczas oddychania lub kaszlu bez wyraźnego powodu), ból i uczucie ucisku w klatce piersiowej, planowane zabiegi chirurgiczne (z 6-tygodniowym wyprzedzeniem), unieruchomienie (np. po wypadku), pojawienie się żółtaczki, pojawienie się beżółtaczkowego zapalenia wątroby, uogólniony świąd, znaczące podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, ciąża.

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Produktu Primolut-Nor nie powinny przyjmować pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **Dodatkowe ostrzeżenia wynikające z częściowego metabolizowania noretysteronu do etynyloestradiolu**

Po podaniu doustnym noretysteron jest częściowo metabolizowany do etynyloestradiolu, w wyniku czego dochodzi do ekspozycji na dawkę około 4 – 6 µg etynyloestradiolu na 1 mg przyjętego doustnie noretysteronu/octanu noretysteronu (patrz punkt 5.2).

Ze względu na częściowe przekształcanie noretysteronu w etynyloestradiol, należy oczekiwać, że produkt Primolut-Nor będzie wykazywał podobne działania farmakologiczne jak złożone doustne środki antykoncepcyjne. W związku z tym należy dodatkowo uwzględnić ogólne ostrzeżenia związane ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

- Zaburzenia krążenia

Ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych jest największe w pierwszym roku stosowania u kobiet, które rozpoczynają po raz pierwszy przyjmowanie złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego lub kiedy ponownie rozpoczynają stosowanie po przynajmniej jedno miesięcznej przerwie w przyjmowaniu złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego.

Wyniki badań epidemiologicznych pokazują, że żylna choroba zakrzepowo-zatorowa u pacjentek stosujących doustne produkty antykoncepcyjne z małą zawartością estrogenów (<50 µg etynyloestradiolu) występuje u około 20 do 40 przypadków na 100 000 kobietolat w porównaniu z 5 do 10 przypadków na 100 000 kobietolat u pacjentek nie stosujących doustnych produktów antykoncepcyjnych. Stosowanie wszystkich złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z sytuacją kiedy nie stosuje się produktów z tej grupy.

Zwiększone ryzyko występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych jest mniejsze w porównaniu do ryzyka związanego z ciążą, gdzie szacuje się 60 przypadków na 100 000 ciąż.

Choroba zakrzepowo-zatorowa jest śmiertelna w 1 do 2% przypadków.

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych może wystąpić żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) pod postacią zakrzepicy żył głębokich i (lub) zatorowości płucnej.

U kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne bardzo rzadko opisywano występowanie zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych np.: żył i tętnic wątrobowych, krezkowych, nerkowych, mózgowych lub siatkówkowych.

Zaburzenia zatorowe żył lub tętnic, zaburzenia zakrzepowo zatorowe lub incydenty naczyniowo-mózgowe mogą powodować następujące objawy:

- nietypowy, jednostronny ból i (lub) obrzęk nogi,
- nagły, silny ból w klatce piersiowej, który może promieniować do lewego ramienia,
- nagła duszność,
- nagłe napady kaszlu,
- nietypowy, nasilony i długotrwały ból głowy,
- nagła częściowa lub całkowita utrata wzroku,
- podwójne widzenie,
- niewyraźna mowa lub afazja,
- zawroty głowy,
- utrata przytomności z lub bez napadów ogniskowych,
- uczucie osłabienia lub silne drętwienie połowicze lub w jednej części ciała,
- zaburzenia motoryczne,
- „ostry” brzuch.

U kobiet z wieloma czynnikami ryzyka lub z większym nasileniem określonego czynnika ryzyka należy brać pod uwagę możliwość podwyższonego łącznego ryzyka wystąpienia zakrzepicy.

Takie zwiększone ryzyko może być większe niż zwykła suma ryzyka wynikającego z poszczególnych czynników. W przypadku ujemnego wyniku oceny stosunku korzyści do ryzyka nie należy przepisywać złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego (patrz punkt 4.3).

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań żylnych lub tętnicznych zaburzeń zatorowych, zaburzeń zakrzepowo-zatorowych lub incydentów naczyniowo-mózgowych:

- wiek,
- otyłość (BMI - wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m<sup>2</sup>),
- dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa lub rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeżeli podejrzewa się predyspozycje genetyczne, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakiegokolwiek złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, pacjentka powinna poradzić się lekarza,
- długotrwałe unieruchomienie, rozległa operacja, jakikolwiek zabieg chirurgiczny w obrębie kończyn dolnych lub poważny uraz. W powyższych sytuacjach zaleca się zaprzestanie stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego (na co najmniej cztery tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i niewznawianie przyjmowania produktu przed upływem dwóch tygodni do czasu powrotu pacjentki do pełnej sprawności ruchowej,
- palenie tytoniu (ryzyko to dodatkowo wzrasta u kobiet w wieku powyżej 35 lat),
- dyslipoproteinemia,
- nadciśnienie tętnicze,
- migrena,
- wady zastawkowe serca,
- migotanie przedsionków.

Istnieją rozbieżności dotyczące wpływu żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na patogenezę żylną choroby zakrzepowo-zatorowej.

Do innych chorób sprzyjających wystąpieniu działań niepożądanych ze strony układu krążenia zalicza się cukrzycę, toczeń rumieniowaty układowy (*ang. Systemic lupus erythematosus, SLE*), zespół hemolityczno-mocznicy, przewlekłe nieswoiste zapalenia jelit (chorobę Leśniowskiego - Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową.

Zwiększenie częstości występowania i nasilenia migrenowych bólów głowy w trakcie przyjmowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych może stanowić objaw prodromalny udaru

niedokrwiennego mózgu oraz wymagać natychmiastowego zaprzestania stosowania złożonego produktu antykoncepcyjnego.

Czynniki biochemiczne, które mogą wskazywać na wrodzoną lub nabytą predyspozycję do zakrzepicy żył lub tętnic to: oporność na aktywowane białko C, hiperhomocysteinemię, niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, występowanie przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).

Rozważając stosunek ryzyka i korzyści, należy również uwzględnić, że właściwe leczenie danej choroby może zmniejszać ryzyko zakrzepicy oraz że ryzyko związane z ciążą jest większe niż ryzyko wynikające ze stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających małe dawki estrogeneru (<0,05 mg etynyloestradiolu).

- Nowotwory

W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano wzrost ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy u kobiet długotrwale stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Wciąż istnieją jednak rozbieżności dotyczące wpływu dodatkowych czynników, takich jak zachowania seksualne oraz zakażenia ludzkim wirusem brodawczaka (HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko względne (*ang. Relative Risk, RR=1,24*) wystąpienia raka piersi u kobiet aktualnie stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. Rak piersi rzadko występuje u kobiet przed 40 rokiem życia. Tak więc zwiększona liczba rozpoznania tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny produkt antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego.

Obserwowane zwiększone ryzyko może wynikać z wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne, skutków biologicznych złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne, rozpoznawany rak piersi jest zwykle mniej zaawansowany klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych produktów.

Nowotwory złośliwe mogą stanowić zagrożenie dla życia lub mogą prowadzić do zgonu.

- Inne stany

U kobiet z hipertriglicydemią lub z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii może istnieć zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

U wielu kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne obserwowano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko rozpoznawano istotne klinicznie zwiększenie ciśnienia. Jednak jeżeli podczas przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego dojdzie do wystąpienia utrwalonego nadciśnienia tętniczego, lekarz powinien rozważyć zaprzestanie stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego i wdrożenie leczenia przeciwnadciśnieniowego. Jeżeli istnieją wskazania, to po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w czasie ciąży, jak i podczas stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, jednak nie dowiedziono w pełni istnienia związku pomiędzy tymi stanami a stosowaniem złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego: żółtaczką i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczень rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciążarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub pogarszać objawy tej choroby.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej, która po raz pierwszy wystąpiła w ciąży lub podczas poprzedniego stosowania hormonów płciowych, wymaga zaprzestania przyjmowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Wykazano związek pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych i chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

#### Zwiększona aktywność AIAT

W trakcie badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir + parytaprewir + rytonawir i dazabuwir niezależnie od podawania rybawiryiny, wzrost aktywności aminotransferazy (AIAT) większy niż pięciokrotność górnej granicy normy (GGN) występował znacząco częściej u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone środki antykoncepcyjne. Ponieważ noretysteron jest częściowo metabolizowany do etynyloestradiolu, ostrzeżenie to dotyczy kobiet stosujących noretysteron (patrz punkty 4.3 oraz 4.5).

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi innych stosowanych jednocześnie produktów leczniczych, aby rozpoznać możliwe interakcje.

- Wpływ innych produktów leczniczych na produkt Primolut-Nor

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów płciowych, co może prowadzić do zmiany schematu krwawień miesięczkowych i (lub) redukcji działania leczniczego.

Indukcję enzymów można zaobserwować już po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest zwykle osiągana w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

*Substancje zwiększające klirens hormonów płciowych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów), np.:*

Fenytoina, barbiturany, bozentan, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna, produkty lecznicze stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV - rytonawir, newirapina, efawirenz, prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, felbamat, gryzeofulwina oraz produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego.

*Substancje o zmiennym wpływie na klirens hormonów płciowych, np.:*

Równoczesne stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV/HCV oraz nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. Zmiany te w niektórych przypadkach mogą mieć znaczenie kliniczne.

*Substancje zmniejszające klirens hormonów płciowych (inhibitory enzymatyczne):*

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane. Silne i umiarkowane inhibitory CYP3A4, takie jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. itrakonazol, worykonazol, flukonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem i sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenie estrogenów lub progestagenów lub obu substancji w osoczu.



Wykazano, że przyjmowanie etorkoksybu w dawkach od 60 do 120 mg/dobę zwiększa stężenie etynyloestradiolu w osoczu odpowiednio 1,4- do 1,6-krotnie, gdy jest on przyjmowany jednocześnie ze złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu.

- Wpływ produktu Primolut-Nor na inne produkty lecznicze

Progestageny mogą zakłócać metabolizm innych leków. Zatem stężenia osoczowe i tkankowe mogą albo zwiększyć się (np. cyklosporyny), albo się zmniejszyć (np. lamotrygina).

Dane kliniczne wskazują, że etynyloestradiol zmniejsza klirens substratów CYP1A2, prowadząc do niewielkiego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tizanidyna) wzrostu ich stężenia w osoczu.

- Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir + parytaprewir + rytonawir i dazabuwir, niezależnie od podawania rybawiryny, może powodować wzrost aktywności aminotransferazy (AlAT) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Można wznowić stosowanie produktu Primolut-Nor po około 2 tygodniach od zakończenia leczenia wyżej wymienionymi lekami.

- Inne rodzaje interakcji

#### *Badania laboratoryjne*

Stosowanie progestagenów może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na biochemiczne parametry czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenie białek osocza (nośnikowych), np. globulin wiążących kortykosteroidy oraz frakcji lipidów / lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepliwości i fibrynolizy. Zmiany na ogół mieszczą się w normie dla poszczególnych badań laboratoryjnych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Stosowanie produktu Primolut-Nor w czasie ciąży jest przeciwwskazane.

### Karmienie piersią

Produktu Primolut-Nor nie należy podawać w okresie karmienia piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie jest znany.

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane występują częściej podczas pierwszych miesięcy stosowania produktu Primolut-Nor i ustępują w trakcie leczenia. Oprócz działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.4, u pacjentów stosujących Primolut-Nor obserwowano następujące działania niepożądane, chociaż nie we wszystkich przypadkach można było potwierdzić związek przyczynowy ze stosowanym produktem.

Tabela poniżej przedstawia działania niepożądane uporządkowane według systemu klasyfikacji układów narządów MedDRA. Częstość występowania opiera się na doniesieniach z badań po wprowadzeniu leku do obrotu oraz literaturze.

Układ narządów (MedDRA)	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Migrena		
Zaburzenia oka					Zaburzenia widzenia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Pokrzywka Wysypka	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie z macicy / pochwy w tym plamienie* Skąpe miesiączki*	Brak miesiączki*			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk			

\* we wskazaniu „endometrioza”

Do opisu niektórych działań niepożądanych, ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Badania toksyczności ostrej noretysteronu octanu na zwierzętach nie wykazały ryzyka ciężkich działań niepożądanych w przypadku nieumyślnego przyjęcia wielokrotności dobowej dawki terapeutycznej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; Progestageny; Pochodne estrenu, kod ATC: G03DC02

Noretysteron jest silnym progestagenem. Całkowita przemiana błony śluzowej trzonu macicy z fazy proliferacyjnej do fazy wydzielniczej u kobiet poddanych działaniu estrogenów następuje po doustnym podaniu noretysteronu w dawce 100-150 mg na cykl. Progestagenne działanie noretysteronu na endometrium stanowi podstawę leczenia krwawień na tle zaburzeń czynnościowych oraz endometriozy produktem Primolut-Nor.

Zahamowanie wydzielania hormonów gonadotropowych oraz brak jajczkowania można osiągnąć stosując dawkę 0,5 mg noretysteronu octanu na dobę.

Noretysteron wykazuje stabilizujące działanie na endometrium.

Podobnie jak progesteron, noretysteron ma działanie termogenne i wpływa na podstawową temperaturę ciała.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Wchłanianie

Po podaniu doustnym noretysteronu octanu jest szybko i całkowicie wchłaniany w szerokim zakresie dawki. Już podczas wchłaniania oraz przy pierwszym przejściu przez wątrobę octan noretysteronu jest hydrolizowany do noretysteronu, substancji czynnej oraz kwasu octowego. Maksymalne stężenie noretysteronu we krwi wynoszące około 18 ng/ml (po podaniu 5 mg noretysteronu octanu) oraz 25 ng/ml (po podaniu 10 mg noretysteronu octanu) obserwowano po 2 godzinach po podaniu produktu Primolut-Nor. W badaniach względnej biodostępności wykazano całkowite uwalnianie leku z tabletki.

- Dystrybucja

Noretysteron wiąże się z albuminami oraz z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG). Jedyne około 3 – 4% leku w surowicy obecne jest jako wolny steroid, około 35% i 61% wiąże się odpowiednio z SHBG i albuminą. Pozorna objętość dystrybucji noretysteronu wynosi  $4,4 \pm 1,3$  l/kg. Po podaniu doustnym stężenie leku w surowicy względem czasu ma charakter dwufazowy. Fazy charakteryzują się okresami półtrwania odpowiednio 1-3 i około 5-13 godzin.

Noretysteron jest wydzielany do mleka karmiącej matki. Jego stężenie w mleku wynosi około 10% stężenia w osoczu matki, bez względu na sposób podania. Na podstawie średniego maksymalnego stężenia leku w surowicy matki wynoszącego około 16 ng/ml oraz dobowego spożycia mleka przez niemowlę karmione piersią w ilości około 600 ml, do niemowlęcia może dotrzeć dawka leku w maksymalnej wielkości około 1 µg (0,02% dawki otrzymanej przez matkę).

- Metabolizm

Noretysteron jest metabolizowany głównie przez nasycenie podwójnego wiązania w pierścieniu A oraz redukcję grupy 3-keto do grupy hydroksylowej, a następnie sprzężanie z odpowiednimi siarczanami oraz glukuronianami. Niektóre z tych metabolitów są stosunkowo wolno wydalane z osocza, a ich okres półtrwania wynosi około 67 godzin. Zatem podczas długotrwałego stosowania codziennie doustnych dawek noretysteronu niektóre z tych metabolitów kumulują się w osoczu.

Noretysteron jest częściowo metabolizowany do etynyloestradiolu, tj. na 1 mg doustnie podanego noretysteronu lub octanu noretysteronu, powstały etynyloestradiol jest równoważny doustnej dawce w wysokości około 4 - 6 µg u ludzi.

- **Wydalanie**

Noretysteron jest w znacznym stopniu wydalany w postaci zmienionej. Głównymi metabolitami są noretysteron zredukowany w pierścieniu A i hydroksylowany, jak również metabolity w formie sprzężonej (w postaci glukuronianów lub siarczanów) wydalane z moczem i kałem w stosunku około 7:3. Większość metabolitów wydalanych przez nerki była wydalana w ciągu 24 godzin, a ich okres półtrwania wynosił około 19 godzin.

- **Stan stacjonarny**

Podczas podawania wielokrotnego dobowych dawek noretysteronu prawdopodobieństwo akumulacji leku jest niewielkie ze względu na stosunkowo krótki okres półtrwania. Jednakże jednoczesne podawanie leków indukujących SHBG, takich jak etynyloestradiol, może doprowadzić do zwiększenia stężenia noretysteronu w surowicy ze względu na wiązanie noretysteronu z SHBG.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne dotyczące noretysteronu lub jego estrów, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka, innego niż wymienione w pozostałych punktach Charakterystyki. Należy jednak pamiętać, że steroidy płciowe mogą stymulować rozrost tkanek i nowotworów zależnych od hormonów.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały ryzyko działania maskulinizującego na płody żeńskie w przypadku podawania dużych dawek produktu w okresie rozwoju zewnętrznych narządów płciowych. Ponieważ w badaniach epidemiologicznych wykazano, że powyższe działanie dotyczy podawania dużych dawek produktu u ludzi, należy stwierdzić, że Primolut-Nor może wywoływać objawy wirylizacji płodów żeńskich w przypadku podawania leku na wrażliwym na działanie hormonów etapie różnicowania płci (od 45 dnia ciąży). Badania nie wykazały żadnych innych niż wymienione powyżej działań teratogennych produktu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Powidon 25  
Talk  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Brak.

**6.3 Okres ważności**

5 lat

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać blistry w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

15 tabletek w blistrze PVC/Aluminium, 2 blistry w tekturowym pudełku.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Niemcy

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/2225

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.02.1980 r.  
Data przedłużenia pozwolenia: 28.01.2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**