КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Примолут-Нор 5 mg таблетки
Primolut-Nor 5 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 9900329
Разрешение № BG/HA/HP-47975-
09-10-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Примолут-Нор съдържа 5 mg норетистеронов ацетат (*norethisterone acetate*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат и др.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дисфункционално кървене, първична и вторична аменорея, предменструален синдром, циклична мастопатия, отлагане на менструацията, ендометриоза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

Перорално приложение

Таблетките трябва да се приемат цели с малко течност.

Ефикасността на Примолут-Нор може да бъде намалена, ако пациентката забрави да вземе таблетка, както е указано. Жената трябва да приеме само последната пропусната таблетка, веднага щом се сети и да продължи приема на таблетки на следващия ден в обичайното време.

Ако е необходима контрацептивна защита, трябва да се използват допълнителни нехормонални (бариерни) методи.

Дозировка

4.2.1 Дисфункционално кървене

Една таблетка Примолут-Нор 5 mg се взема 3 пъти дневно в продължение на 10 дни. В повечето случаи това ще доведе до спиране на маточното кървене, което не се дължи на органични увреждания, в рамките на 1 до 3 дни, като независимо от това, за да се осигури лечебен ефект, Примолут-Нор 5 mg трябва да се приема цели 10 дни. Около 2 до 4 дни след приключване на лечението, ще се появи отпадно кървене с интензитет и продължителност на нормална менструация.

- Леко кървене в периода на приемане на таблетките

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Понякога, може да се появи слабо прокървяване след първоначалното спиране на кървенето. В тези случаи приемът на таблетките също не трябва да се прекъсва или спира.

- Неспираща хеморагия, тежко пробивно кървене

Ако вагиналното кървене не спира въпреки правилното приемане на таблетките, трябва да се има предвид органична причина или извънгенитален фактор (напр. полипи, карцином на шийката на матката или на ендометриума, миома, резидуален аборт, извънматочна бременност, или коагулационни нарушения), така че да са по-наложителни други мерки. Това се отнася също и за случаите, когато след първоначално спиране на кървенето, сравнително тежко кървене се появява отново по време на приема на таблетки.

- Предотвратяване на рецидивиращо кървене

За да се предотврати повторение на дисфункционалното кървене, при пациентки с ановулаторни цикли може да се назначи профилактично Примолут-Нор 5 mg – 1 таблетка 1 до 2 пъти дневно от 16-тия до 25-тия ден от цикъла (първият ден на цикъла = първия ден на последното кървене). Отпадното кървене възниква няколко дни след приема на последната таблетка.

4.2.2 Първична и вторична аменорея

Хормоналното лечение на вторична аменорея може да се извърши само след изключване на бременност.

Преди да се започне лечението на първична или вторична аменорея трябва да се изключи наличието на пролактин-продуциращ хипофизен тумор. Не може да се изключи възможността от нарастване на макроаденомите, когато са под въздействието на високи дози естроген за продължителен период от време.

Трябва да се проведе подготовка на ендометриума с естроген (напр. за 14 дни) преди започване на лечението с Примолут-Нор 5 mg. След това 1 таблетка Примолут-Нор 5 mg се дава 1 до 2 пъти дневно за 10 дни. Отпадно кървене се появява в рамките на няколко дни след приема на последната таблетка.

При пациентки, при които е достигната достатъчна ендогенна естрогенова продукция, може да се направи опит за спиране на лечението с естрогени и да се индуцира циклично кървене чрез приложение на 1 таблетка Примолут-Нор 5 mg два пъти дневно от 16-ти до 25-ти ден от цикъла.

4.2.3 Предменструален синдром, свързана с цикъла мастопатия

Една таблетка Примолут-Нор 5 mg, приемана 1 до 3 пъти дневно по време на лутеалната фаза на цикъла, може да облекчи или подобри предменструални симптоми като главоболие, депресивни настроения, задържане на течности и чувство на напрежение в гърдите.

4.2.4 Отлагане на менструацията

Месечното кървене може да се отложи с приложение на Примолут-Нор 5 mg. Обаче, този метод трябва да се ограничи само за пациенти, при които няма риск от бременност по време на лечебния цикъл.

Дозировка: 1 таблетка Примолут-Нор 5 mg 2 до 3 пъти дневно, за не повече от 10-14 дни, започвайки 3 дни преди очакваната менструация. Кървенето ще се появи 2до 3 дни след спиране на лекарствения продукт.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.2.5 *Ендометриоза*

Лечението трябва да започне между първия и петия ден от цикъла с 1 таблетка Примолут-Нор 5 mg два пъти дневно. В случай, че се появи зацапващо кървене, дозата може да се увеличи до 2 таблетки два пъти дневно. Ако кървенето спре, може да се обсъди намаляване на дозата до първоначалната. Лечението продължава най-малко от 4 до 6 месеца. *При непрекъснат ежедневен прием, овулация и* менструация обикновенно не настъпват.

След прекратяване на хормоналното лечение настъпва отпадно кървене.

4.3 Противопоказания

Примолут-Нор не трябва да се приема при наличие на някои от изброените по-долу състояния, данни за които са получени и от информация за съдържащи само прогестоген лекарства и комбинирани перорални контрацептиви (КОК). Ако се появи някое от следните състояния по време на употребата на Примолут-Нор, употребата на лекарството трябва да бъде спряна незабавно.

- Съществуваща или предполагаема бременност
- Кърмене
- Наличие или анамнеза за венозни или артериални тромботични/тромбоемболични събития (напр. дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия, миокарден инфаркт) или мозъчно-съдов инцидент
- Наличие или анамнеза за продромални състояния на тромбоза (напр. преходна исхемична атака, стенокардия)
- Висок риск за венозна или артериална тромбоза (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)
- Анамнеза за мигрена с огнищна неврологична симптоматика
- Захарен диабет със засягане на съдовете
- Съществуващо или анамнестично тежко чернодробно заболяване при положение, че чернодробните функционални стойности не са се върнали към норма
- Съществуващи или анамнестични чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени)
- Известни или подозирани хормонозависими злокачествени заболявания (напр. на половите органи или гърдите)
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, *изброени в точка 6.1*

Примолут-Нор е противопоказан за едновременна употреба с лекарствените продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 *Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба*

Ако съществува или настъпи влошаване на някое от условията/рисковите фактори споменати по-долу, трябва да се направи индивидуална преценка на съотношението полза/риск преди да започне или продължи приема на Примолут-Нор.

- Циркулаторни нарушения

Резултатите от епидемиологични проучвания показват, че използването на перорални естроген/прогестоген съдържащи инхибитори на овулацията се съпътства с увеличена честота на *тромбоемболични заболявания. Поради това, трябва да се има предвид възможността за повишен* риск от тромбоемболия, особено при анамнеза за тромбоемболични заболявания. Обикновено рисковите фактори за венозен тромбемболизъм (ВТЕ) включват данни за индивидуална или семейна анамнеза (ВТЕ при брат/сестра или родител в относително ранна възраст), напреднала възраст, затлъстяване, продължително обездвижване, голяма операция или голяма травма.

Трябва да се има предвид повишения риск от тромбоемболизъм в периода след раждането.

Лечението трябва да бъде спряно веднага, ако се появят симтоми на артериален или венозен тромбоемболичен инцидент или при съмнение за такъв.

- Тумори

В редки случаи са наблюдавани доброкачествени чернодробни тумори, а още по-рядко и злокачествени чернодробни тумори след използване на хормонални вещества, подобни на това, съдържащо се в Примолут-Нор. В изолирани случаи тези тумори са довели до животозастрашаващи коремни кръвоизливи. Чернодробен тумор трябва да се има предвид в диференциалната диагноза на появила се силна болка в горната част на корема, увеличение на черния дроб или признаци на интраабдоминално кървене при пациентки приемащи Примолут-Нор.

- Други предупреждения

Стриктно лекарско наблюдение е необходимо при пациенти страдащи от диабет.

Понякога може да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма на бременността. Жени със склонност към хлоазма трябва да избягват излагане на слънчеви или ултравиолетови лъчи, когато приемат Примолут-Нор.

Пациентки с анамнеза за психична депресия трябва да бъдат внимателно наблюдавани и лекарството да бъде спряно, ако депресията се появи отново в сериозна степен.

Повишаване на АЛАТ

По време на клинични проучвания при пациенти с хепатит С вирусни (hepatitis C virus, HCV) инфекции, лекувани с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с или без рибавирин, се наблюдава значително повишаване на трансаминазите (АЛАТ) повече от 5 пъти над горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN), което се случва значително по-често при жени, употребяващи лекарства, съдържащи етинилестрадиол, такива като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК). Тъй като норетистерон частично се метаболизира до етинилестрадиол, това предупреждение важи за жени, които използват норетистерон (вж. точки 4.3 и 4.5).

- Медицински преглед/консултация

Трябва да се снеме пълна медицинска анамнеза и да се проведат физикален и гинекологичен преглед преди да се започне или поднови употребата на Примолут-Нор, като се вземат предвид противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията (вж. точка 4.4), и всичко това трябва да повтори по време на приема на Примолут-Нор. Честотата и вида на тези изследвания трябва да се адаптират за всяка отделна жена, но най-общо трябва да включват кръвно налягане, млечните жлези, коремни и тазови органи и цервикална цитология.

- Причини за незабавно прекратяване приема на таблетките са:

Появяване за първи път на мигренозно главоболие или учестяване на необичайно тежко главоболие, внезапни нарушения във възприятието (напр. зрителни или слухови нарушения), първи признаци на тромбофлебит или симптоми на тромбоемболия (напр. необичайни болки и подуване на краката, пронизващи болки при дишане или кашляне без видима причина), чувство на болка и стягане в гръдния кош, предстоящи операции (6 седмици предварително), обездвижване (напр. след злополука), поява на жълтеница, поява на аниктеричен хепатит, генерализиран пруритус, значително покачване на кръвното налягане, бременност.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.4.1 Допълнителни предупреждения, базирани на частичното метаболизиране на норетистерон в етинилестрадиол

След перорално приложение норетистерон се метаболизира частично до етинилестрадиол, което се равнява на доза от около 4-6 µg етинилестрадиол от 1 mg перорално приложен норетистерон/ норетистеронов ацетат (вж. точка 5.2 Фармакокинетични свойства).

Поради частичното преобразуване на норетистерон в етинилестрадиол, приложението на Примолут-Нор, се очаква да доведе до подобни фармакологични ефекти, които се наблюдават при КОК. Затова следните общи предупреждения, свързани с употребата на КОК трябва да се разгледат допълнително:

- Циркулаторни нарушения

Използването на който и да е комбиниран (пер)орален контрацептив (КОК) носи повишен риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) в сравнение с неизползването. Повишеният риск от ВТЕ е най-висок през първата година, в която жената започва употребата на КОК или когато възобновява приема на КОК след интервал без прием на хапче от най-малко един месец.

Общият риск от венозен тромбемболизъм (ВТЕ) при използващите КОК с ниска доза естроген (<50 µg етинилестрадиол) е два до три пъти по-висок, отколкото за неизползващите КОК, които не са бременни и остава по-нисък в сравнение с риска, свързан с бременността и раждането.

ВТЕ може да бъде животозастрашаващ или може да има фатален изход (при 1-2% от случаите).

Венозен тромбемболизъм (ВТЕ), може да се прояви като дълбока венозна тромбоза и/или белодробна емболия, при употребата на всеки КОК.

Извънредно редки са съобщенията за поява на тромбоза в други кръвоносни съдове например в чернодробни, мезентериални, бъбречни, церебрални или ретинални вени и артерии при жените използващи КОК.

Симптомите на дълбока венозна тромбоза (ДВТ), могат да включват: едностранно подуване на крака или по протежение на вената на крака; болка или слабост в краката, която може да се усети само при изправено положение или ходене, повишена температура в засегнатия крак, зачервена или обезцветена кожа на крака.

Симптомите на белодробна емболия (БЕ) могат да включват: внезапна поява на необясним недостиг на въздух или учестено дишане; внезапна кашлица, която може да доведе до кръвохрачене; остра болка в гърдите, която може да се увеличи при дълбоко дишане; чувство на тревожност; тежко прималяване или замаяност; бърз или неравномерен сърдечен ритъм. Някои от тези симптоми (напр. „задух“, „кашлица“) не са специфични и могат да бъдат изтълкувани погрешно като по-общи или по-малко тежки събития (напр. инфекции на дихателните пътища).

Артериалното тромбоемболично събитие може да включва мозъчно-съдов инцидент, съдова оклузия или миокарден инфаркт (МИ). Симптомите на мозъчно-съдов инцидент могат да включват: внезапно изтръпване или слабост на лицето, ръката или крака, особено от едната страна на тялото; внезапно объркване, затруднен говор или разбиране; внезапен проблем със зрението с едното или двете очи; внезапно затруднение при ходене, замаяност, загуба на равновесие или координация; внезапно, тежко или продължително главоболие с неизвестна причина; загуба на съзнание или припадъци, със или без гърчове. Други признаци на съдова оклузия могат да включват: внезапна болка, отоци и леко оцветяване в синьо на крайниците; остър корем.

Симптомите на МИ могат да включват: болка, дискомфорт, напрежение, тежест, усещане за натиск или тежест в гърдите, ръката или под гръдната кост, дискомфорт разпространяващ се към гърба, челюстта, гърлото, ръката, стомаха; пълнота, лошо храносмилане или чувство на задавяне;

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

изпотяване, гадене, повръщане или световъртеж; крайна слабост, тревожност или недостиг на въздух; бърз или неравномерен пулс.

Артериалните тромбоемболични събития могат да бъдат животозастрашаващи или могат да имат фатален изход.

Потенциалът за увеличен синергичен риск от тромбоза трябва да се вземе предвид при жени, които притежават комбинация от рискови фактори, или проявяват по-голяма тежест на даден индивидуален рисков фактор. Този повишен риск може да бъде по-голям от обикновен кумулативен риск от фактори. КОК не трябва да се предписват в случай на отрицателна оценка на риска и ползите. (вж. точка 4.4 Противопоказания).

Рискът от развитие на венозни или артериални тромботични/тромбоемболични събития или мозъчно-съдов инцидент се увеличава с:

- Възрастта
- Затлъстяване (индекс на телесна маса над 30 kg/m2)
- Положителна фамилна анамнеза (напр. венозен или артериален тромбоемболизъм при брат/сестра или родител в относително ранна възраст). Ако наследственото предразположение е известно или подозирано, жената трябва да бъде насочена към специалист за съвет, преди да вземе решение за всяка употребата на какъвто и да е КОК.
- Продължително обездвижване, голяма операция, всяка операция на краката или голяма травма. В тези случаи е препоръчително да се прекрати употребата на КОК (в случай на планова операция най-малко четири седмици предварително) и да не се подновява до две седмици след пълната ремобилизация.
- Тютюнопушене (при интензивно тютюнопушене и увеличаване на възрастта рискът нараства, особено при жени над 35-годишна възраст)
- Дислипопротеинемия
- Хипертония
- Мигрена
- Клапна болест на сърцето
- Предсърдно мъждене

Няма единно становище относно възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит за венозния тромбоемболизъм.

Други медицински състояния, които са били свързани с нежелани циркулаторни събития включват захарен диабет, системен лупус еритематозус, хемолитично-уремичен синдром, хронично възпалително заболяване на червата (болест на Крон или улцерозен колит) и сърповидно-клетъчна анемия.

Повишаването на честотата или тежестта на мигрената по време на използването на КОК (която може да бъде продромален симптом на мозъчно-съдово събитие) може да бъде причина за незабавно преустановяване на КОК.

Биохимичните фактори, които могат да бъдат показателни за наследствено или придобито предразположение към венозна или артериална тромбоза включват резистентност към активиран протеин С (APC), хиперхомоцистеинемия, дефицит на антитромбин-III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S, антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, лупус антикоагулант).

При оценяване на съотношението полза/риск, лекарят трябва да вземе предвид, че адекватното лечение на дадено състояние, може да намали свързания с това риск от тромбоза и че рискът, свързан с бременността е по-висок от този, свързан с ниско-дозивите КОК (*<0,05 mg етинилестрадиол*).

- Тумори

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Най-важният рисков фактор за рак на шийката на матката е персистираща HPV инфекция. Някои епидемиологични проучвания показват, че дългосрочната употреба на КОК може допълнително да допринесе за този повишен риск, но продължават да съществуват противоречия относно степента, до която тази находка се дължи на съпътстващи ефекти, например, цервикален скрининг и сексуално поведение, включително използване на бариерни контрацептиви.

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че съществува леко увеличен относителен риск (RR = 1,24) за установяване рак на гърдата при жени, използващи КОК. Рискът постепенно изчезва в продължение на 10 години след прекратяване употребата на КОК. Тъй като рак на гърдата се среща рядко при жени под 40 години, увеличения брой на диагноза на рак на гърдата при жени, употребяващи или употребявали КОК е малък в сравнение с общия риск от рак на гърдата. Тези проучвания не дават доказателство за причинна връзка. Наблюдаваното увеличение на риска може да се дължи на по-ранна диагноза на рак на гърдата при жени използващи КОК, на биологичните ефекти на КОК или на комбинация от двете. Ракът на гърдата, диагностициран при употребяващите КОК, е в по-ранен стадий, отколкото този диагностициран при жени, които никога не са използвали КОК.

Злокачествени заболявания могат да бъдат животозастрашаващи или могат да има фатален изход.

- Други състояния

Жени с хипертриглицеридемия или фамилна анамнеза за такава може да са изложени на по-висок риск от панкреатит, когато приемат КОК.

Въпреки че при много жени приемащи КОК се съобщава за случаи на леко повишение на стойностите на кръвното налягане, клинично значимо повишение се наблюдава рядко.

Въпреки това, ако се развие продължителна клинично значима хипертония по време на употребата на КОК, разумно е лекарят да прекрати КОК и да започне лечение на хипертонията. Където е целесъобразно, употребата на КОК може да бъде възобновена, ако нормални стойности на кръвното налягане могат да бъдат постигнати с антихипертензивна терапия.

Има съобщения за следните състояния, които се появяват или влошават както при бременност, така и при приемане на КОК, но доказателствата за връзката с прилагането на КОК са недостатъчни: жълтеница и/или пруритус свързани с холестаза; жлъчни камъни; порфирия; системен лупус еритематозус; хемолитичен уремичен синдром; хорея на Сиденхайм; гестационен херпес; свързана с отосклероза загуба на слуха.

При жени с наследствен ангиоедем екзогенните естрогени могат да индуцират или обострят симптомите на ангиоедем.

Остро или хронично нарушение на чернодробната функция може да наложи преустановяване употребата на КОК, докато маркерите на чернодробната функция не се възвърнат към нормалното. Рецидив на холестатична жълтеница, която се появява за първи път по време на бременност или предишна употреба на полови хормони, налага прекратяване на КОК.

Болестта на Крон и улцерозния колит се свързват с употребата на КОК.

Всяка таблетка Примолут-Нор 5 mg съдържа 67.375 mg лактоза монохидрат.
Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Забележка: Следва да се направи справка с лекарствената информация за прилаганите едновременно

лекарства, за да се установи възможността за евентуални взаимодействия.

Ефекти на други лекарствени продукти върху Примолут-Нор

Могат да се възникнат взаимодействия с лекарства, които индуцират микрозомални ензими, което може да доведе до повишаване клирънса на половите хормонии и може да доведе до промянава в профила на кървене от матката и/или намаляване на терапевтичния ефект. Това е установено при много лекарства, индуциращи чернодробните ензимни системи (включително фенитоин, барбитурати, примидон, карбамазепин, рифампицин, окскарбазепин, жълт кантарион и рифабутин); гризеофулвин също трябва да се има предвид.

Ензимна индукция може да се наблюдава след няколко дни лечение. Обикновено максималната ензимна индукция протича в рамките на няколко седмици. След спиране на лекарствената терапия ензимната индукция може да продължи до около 4 седмици.

Вещества повишаващи клирънса на половите хормони (понижена ефикасност, поради ензимна индукция), напр.:

Фенитоин, барбитурати, бозентан, примидон, карбамазепин, рифампицин и лекарствата за ХИВ (HIV) ритонавир, невирапин и ефавиренц, а също така е възможно и окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофулвин и продукти, съдържащи растението St. John (жълт кантарион).

Вещества с различни ефекти върху клирънса на половите хормони, напр.:

При едновременно приложение с полови хормони, много HIV/HCV протеазни инхибитори и ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза може да повишат или намалят плазмените концентрации на естроген или прогестин. Тези промени може да бъдат клинично значими в някои случаи.

Вещества, понижаващи клирънса на половите хормони (ензимни инхибитори)
Клиничното значение на потенциалните взаимодействия с ензимните инхибитори остава неизвестно.
Силни и умерено силни инхибитори на CYP3A4 като азоловите антимикотици (напр. итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиди (напр. кларитромицин, еритромицин), дилтиазем и сок от грейпфрут могат да повишат плазмените концентрации на естроген или прогестин, или и двете.
Приложението на еторикоксиб в дози от 60 до 120 mg/ден показва повишаване на плазмените концентрации на етинилестрадиол 1,4- до 1,6 пъти, съответно когато се приема едновременно с комбиниран хормонален контрацептив, съдържащ 0,035 mg етинилестрадиол.

Ефекти на Примолут-Нор върху другите лекарствени продукти

Прогестогените могат да повлияят метаболизма на други лекарства. Съответно, плазмените и тъканните им концентрации може да бъдат или увеличени (напр. циклоспорин) или намалени (напр. ламотригин).
Клиничните данни показват, че етинилестрадиол инхибира клирънса на CYP1A2 субстратите, което води до слабо (напр. теофилин) или умерено (напр.тизанидин) повишаване на плазмената концентрация.

Фармакодинамични взаимодействия

Едновременната употреба с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, със или без рибавирин може да увеличи риска от повишаване на АЛАТ (вж. точки 4.3 и 4.4). Приемът на Примолут-Нор може да се започне отново 2 седмици след завършване на този комбиниран режим на лечение.

Други форми на взаимодействие

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- Лабораторни изследвания

Използването на прогестогени може да промени резултатите от определени лабораторни изследвания, включително биохимични параметри на чернодробна, щитовидна, надбъбречна и бъбречна функция, плазмените нива на (транспортните) протеини, напр. кортикостероид-свързващия глобулин и липидни/липопротеинни фракции, параметри на въглехидратния метаболизъм и параметри на кръвосъсирването и фибринолизата. Промените обикновено остават в нормалните лабораторни граници.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Употребата на Примолут-Нор по време на бременност е противопоказана.

Кърмене
Примолут-Нор не трябва да се използва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни.

4.8 *Нежелани лекарствени реакции*

Нежеланите лекарствени реакции са по-чести през първите месеци след началото на приема на Примолут-Нор и намаляват с продължение на терапията. В допълнение към нежеланите реакции изброени в точка 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба" при приемащите Примолут-Нор, са наблюдавани следните нежелани реакции, въпреки че причинно-следствената връзка не винаги може да бъде потвърдена.

В таблицата по-долу са представени нежелани реакции по MedDRA (MedDRA SOC) системо-органни класове. Честотата е основана на постмаркетингов опит и литературни данни.

Системо-органен клас (MedDRA)	**Много чести (≥ 1/ 10)**	**Чести (≥ 1/ 100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥1/10 000 до <1 000)**	**Много редки (<1/10 000)**
Нарушения на имунната система				Реакции на свръхчувстви-*телност*	
Нарушения на нервната система		Главоболие	Мигрена		
Нарушения на очите					Зрителни смущения
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					Диспнея
Стомашно-чревни нарушения		Гадене			

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас (MedDRA)	Много чести (≥ 1/ 10)	Чести (≥ 1/ 100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1 000)	Много редки (<1/10 000)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				Уртикария Обрив	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Маточно/ Вагинално кървене включително Зацапване* Хипоменорея*	Аменорея*			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Едем			

* При показание Ендометриоза

Използван е най-подходящият MedDRA термин за описание на определена реакция и нейните синоними и свързани състояния.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Проучванията върху остра токсичност, проведени при животни с норетистеронов ацетат, не показват риск от остри нежелани реакции в случаите на непреднамерен прием, многократно надвишаващ дневна терапевтична доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група (АТС): Полови хормони и препарати, повлияващи половата система; Прогестогени; Естренови производни
АТС код: G03DC02

Норетистерон е силен прогестоген. Пълната трансформация на ендометриума от пролиферативна в секреторна фаза може да се постигне, при подготвени с естроген жени, с перорално приложена доза от 100-150 mg норетистерон на цикъл. Прогестогенните ефекти на норетистерон върху ендометриума са основата на лечението с Примолут-Нор на дисфункционално кървене, първична и вторична аменорея и ендометриоза.

Инхибиране на секрецията на гонадотропин и ановулация може да се постигне с дневна доза от 0,5 mg норетистеронов ацетат. Положителните ефекти на Примолут-Нор върху пременструалните симптоми може да се дължат на потискане на овариалната функция.

В резултат на стабилизиращите ефекти на норетистерон върху ендометриума, прилагането на Примолут-Нор може да се използва за промяна в настъпването на менструацията.

Подобно на прогестерон, норетистерон е термогенен и променя базалната телесна температура.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Перорално приложения норетистеронов ацетат (NETA) бързо и напълно се абсорбира в широки дозови интервали. Още по време на абсорбцията и първичното преминаване през черния дроб норетистеронов ацетат се хидролизира в норетистерон, активното лекарствено вещество и оцетна киселина. Максимални серумни концентрации на норетистерон от 18 ng/ml (след прием на 5 mg NETA) се достигат в рамките на 2 часа след приема на една таблетка Примолут-Нор 5 mg. Въз основа на проучване, свързано с бионаличността, лекарството напълно се освобождава от таблетката.

Разпределение
Норетистерон се свързва със серумния албумин и с глобулина свързващ полови хормони (SHBG). Само около 3-4 % от общата лекарствена концентрация в серума присъства под формата на свободен стероид, около 35% и 61% са свързани съответно със SHBG и с албумин. Наблюдаваният обем на разпределение на норетистерон е 4,4 ± 1,3 l/kg. След перорално приложение, серумната концентрация на лекарственото вещество има двуфазен ход. Двете фази се характеризират съответно с 1-3 и около 5-13 часа полуживот.

Норетистерон се отделя в млякото и е установено, че лекарствените нива в кърмата са около 10% от тези в майчината плазма, независимо от начина на приложение. При средно максимално лекарствено ниво в серума на майката около 16 ng/ml и изчислен дневен прием от 600 ml кърма от детето, максимално около 1 микрограм (0,02% от майчината доза) може да се приеме от детето.

Биотрансформация
Норетистерон основно се метаболизира чрез насищане на двойната връзка в пръстен А и редукция на 3-та кето група в хидроксилна група, последвано от конюгация към съответните сулфати и глюкурониди. Някои от тези метаболити се елиминират доста бавно от плазмата, с полуживот около 67 часа. Следователно по време на продължително лечние с ежедневен перорален прием на норетистерон, някои от тези метаболити акумулират в плазмата.

Норетистерон частично се метаболизира в етинилестрадиол след перорално приложение на норетистерон или норетистеронов ацетат при хора. Това превръщане се отразява в еквивалентна доза от около 4-6 µg етинилестрадиол на 1 mg перорално приложен норетистерон/ норетистеронов ацетат.

Елиминиране
Норетистерон не се екскретира непроменен в значителна степен. Предимно А-пръстен-редуцирани и хидроксилирани метаболити, както и техни съединения (глюкороиди и сулфати) се екскретират чрез урината и изпражненията в съотношение 7:3. По-голямата част от бъбречно екскретираните метаболити се излъчва в рамките на 24 часа с полуживот от около 19 часа.

Стационарни състояния
При приложение на многократни дневни дози на норетистерон, акумулиране на лекарството е малко вероятно, поради относително краткия полуживот на лекарственото вещество. Ако обаче, едновременно са приложени SHBG-индуциращи агенти, като етинилестрадиол може да настъпи увеличение на серумните нива на норетистерон, поради свързването му с SHBG.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за норетистерон и неговите естери не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Все пак, трябва да се има предвид, че половите стероиди могат да стимулират растежа на хормоно-зависими тъкани и тумори.

Изследвания върху репродуктивната токсичност, показват риск от маскулинизиране на женския зародиш, когато се прилагат големи дози по време на формиране на външните гениталии. Тъй като епидемологичните изследвания показаха, че този ефект е съпоставим с ефекта при хора след високи дози, трябва да се отбележи, че Примолут-Нор може да предизвика белези на вирилизация в женския зародиш, ако се употребява по време на хормоно-чувствителния стадий на соматичната полова диференциация (от 45-тия ден на бременността нататък). Освен това, няма данни за тератогенни ефекти получени от тези изследвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Поливидон 25 000
Талк
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките Примолут-Нор 5 mg се предлагат в блистерни опаковки, състоящи се от прозрачен филм от поливинилхлорид и метално алуминиево фолио (матираната страна е топлинно запечатана) или във флакони от кафяво стъкло, със защитна капачка от полиетилен.

Примолут-Нор 5 mg: 30 таблетки x 5 mg

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, Германия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-10164/02.07.2010 г. (рег. № 9900329)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26.10.1999 г.
Дата на последно подновяване: 02.07.2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2019