

Към РУ ..... И 663 , 10. 04. 09

Одобрено: 23 / 30.09.08

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка Primolut-Nor съдържа 5 mg норетистерон ацетат (*norethisterone acetate*).

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, регулиране на менструацията, ендометриоза.

**4.2. Дозировка и начин на употреба**

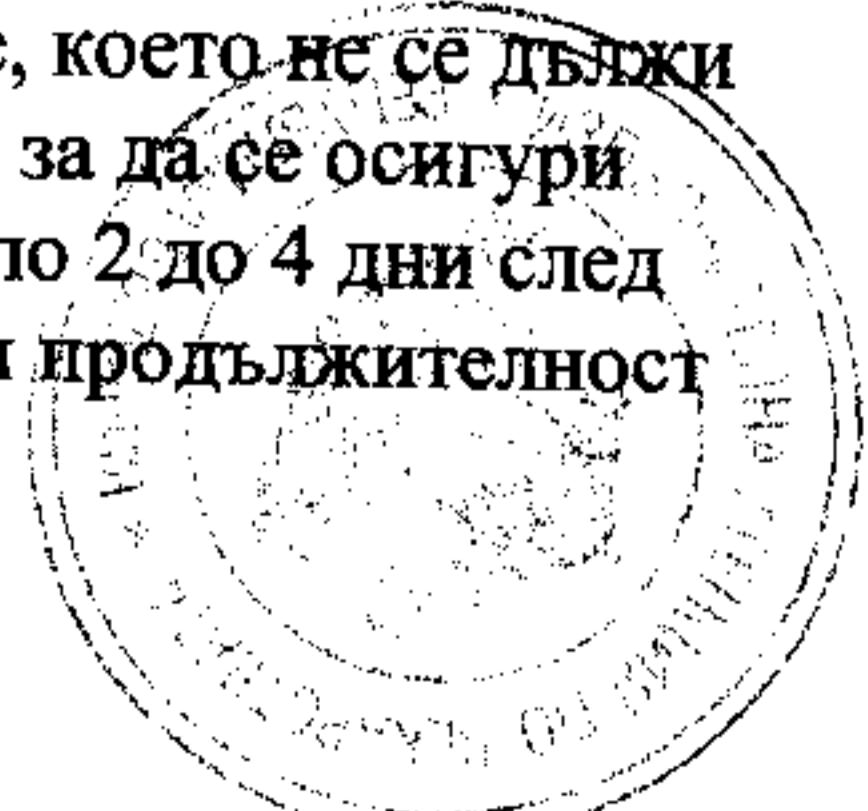
Таблетките трябва да се приемат цели с малко течност.

Ефикасността на Primolut-Nor 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 и допълнителни нехормонални (бариерни) методи.

**4.2.1. Дисфункционално кървене**

Една таблетка Primolut-Nor 5 mg се взема 3 пъти дневно в продължение на 10 дни. В по-голяма част от случаите това ще доведе до спиране на маточно кървене, което не се дължи на органични увреждания, в рамките на 1 до 3 дни. Независимо от това, за да се осигури лечебен ефект, Primolut-Nor 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.



Около 2-4 дни след преустановяване на лечението ще се появи кървене наподобяващо по интензитет и продължителност нормална менструация.

- Леко кървене в периода на приемане на таблетките

Понякога, може да се появи слабо прокървяване след първоначалното спиране на кървенето. В тези случаи приемът на таблетките 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 (т.е. полипи, карцином на шийката на матката или на ендометриума, миома, резидуален аборт, извънматочна бременност, или нарушения в коагулационния статус), 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 рецидивно кървене

За да се предотврати повторение на дисфункционалното кървене, при пациентки с ановулаторни цикли може да се назначи профилактично Primolut-Nor 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 се трябва да се изключи наличието на пролактин-продуциращ хипофизен тумор. Тази възможност не може да се изключи, тъй като макроаденомите нарастват, когато са под въздействието на високи дози естроген за продължителен период от време.

Трябва да се проведе подготовка на ендометриума с естроген (за 14 дни) преди започване на лечението с Primolut-Nor 5 mg. След това 1 таблетка Primolut-Nor 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 да се индуцира циклично кървене чрез приложение на 1 таблетка Primolut-Nor 5 mg два пъти дневно от 16-тия до 25-тия ден от цикъла.

#### 4.2.3. Предменструален синдром, свързана с цикъла мастопатия

Една таблетка Primolut-Nor 5 mg, приемана 1 до 3 пъти дневно по време на пътеалната 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. Регулиране на менструацията**

Месечното кървене може да се отложи с приложение на Primolut-Nor 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 табл. Primolut-Nor 5 два пъти дневно, за не повече от 10-14 дни, започвайки 3 дни преди очакваната менструация. Кървенето ще се появи 2-3 дни след спиране на лекарствения продукт.

#### **4.2.5. Ендометриоза**

Лечението трябва да започне между първия и петия ден от цикъла с 1 табл. Primolut-Nor 5 mg два пъти дневно. В случай, че се появи зацепващо кървене, дозата може да се увеличи до 2 табл два пъти дневно. Ако кървенето спре, трябва да се обсъди намаляване на дозата до първоначалната. Лечението продължава най-малко от 4 до 6 месеца. При непрекъснат ежедневен прием, овуляция и менструация обикновено не настъпват

### **4.3 Противопоказания**

Primolut-Nor не трябва да се приема при наличие на някои от изброените по-долу състояния, като това са данни получени от информация за други, само прогестоген съдъжащи лекарства.

- Съществуваща или предполагаема бременност
- Кърмене
- Активни венозни тромбемболични нарушения
- Артериални и кардиоваскуларни заболявания, съществуващи или анамнестични (напр. миокарден инфаркт, цереброваскуларен инцидент, исхемична болест на сърцето)
- Захарен диабет със съдова симптоматика
- 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
- Свръхчувствителност към активната съставка или някое от помощните вещества

### **4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

Ако съществува или настъпи влошаване на някое от условията/рисковите фактори споменати по-долу, трябва да се направи индивидуална преценка на съотношението полза/risk преди започне или продължи приема на Primolut-Nor.

- Циркуlatorни нарушения

Резултатите от епидемиологични проучвания показват, използването на орални естроген/прогестоген съдържащи инхибитори на овуляцията 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 (VTE) включват данни за индивидуална или семейна анамнеза (VTE при близък роднини или родител в относително ранна възраст), напреднала възраст, затъстване, продължително обездвижване, голяма операция или голяма травма.

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

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

- Тумори

В редки случаи са наблюдавани доброкачествени чернодробни тумори, а още по-рядко и злокачествени чернодробни тумори след използване на хормонални субстанции, подобни на тази, съдържаща се в Primolut-Nor. 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 признания на коремни кръвоизливи при пациентки приемащи Primolut-Nor.

- Други условия

Стриктно лекарско наблюдение при пациенти страдащи от диабет.

Понякога може да се развие 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 Primolut-Nor.

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

Норетистерон има още и естрогенни свойства, дължащи се на неговата частична конверсия в естрогена етинилестрадиол (виж "Фармакокинетични свойства"). През дългия период на постмаркетингово наблюдение липсват съответни естроген-свързани събития, отнасящи се за безопасността

- 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 Primolut-Nor, като се вземат предвид противопоказанията (Точка 4.3) и предупрежденията (Точка 4.4). Всичко това трябва да повтори по време на приема на Primolut-Nor. Честотата и вида на тези изследвания трябва да се адаптират за всяка индивидуална 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 участване на необичайно тежко главоболие, внезапни нарушения във възприятието (напр. зрителни или слухови нарушения), първи белези на тромбофлебит или симптоми на тромбоемболия (напр. необичайни болки при подуване на краката, пронизващи болки при дишане или кашляне без видима причина), чувство на болка и стягане в гръденния кош, предстоящи операции (6 седмици преди) и обездвижване (напр. след злополука), пожълтяване, поја на аниктеричен хепатит, генерализиран пруритус, значително покачване на кръвното налягане, бременност.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Лекарствени взаимодействия, които повишават клирънса на половите хормони могат да доведат до 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; гризофулвин също трябва да се има предвид).

Пероралните контрацептиви могат да повлият метаболизма на други лекарства. Съответно, плазмените и тъканините им концентрации може да бъдат повлияни (напр. циклоспорин).

Забележка: Трябва да се дава информация за едновременно предписани други лекарствени продукти, за да се установят евентуални взаимодействия.

- Лабораторни изследвания

Използването на прогестогени може да промени резултатите от определени лабораторни изследвания, включително биохимични параметри на чернодробна, щитовидна, надбъречна и бъбречна функция, плазмените нива на (носителите) протеините, 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 Бременност и кърмене**

Употребата на Primolut-Nor по време на бременност е противопоказана.

Primolut-Nor 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 Primolut Nor и намаляват с продължение на терапията. В допълнение към нежеланите реакции изброени в точка 4.4 "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба" при приемащите Primolut Nor, са наблюдавани следните нежелани реакции, въпреки че причинно-следствената връзка не винаги може да бъде потвърдена:

На таблицата са представени нежелани реакции по системо-органическа класификация

MedDRA (MedDRA SOC). Честотата е според литературни данни и от постмаркетинговия опит.

Системо-органини класове	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до $<1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1000$ до $<1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10\,000$ до $<1\,000$ )	Много редки ( $<1/10\,000$ )
<b>Нарушения на имунната система</b>				Алергични реакции	
<b>Нарушения на нервната система</b>		Главоболие	Мигрена		
<b>Нарушения на очите</b>					Зрителни смущения
<b>Респираторни, гръденни и медиастинални нарушения</b>					Диспнея
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		Гадене			
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>				Уртикария Обрив	
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	Маточно/ Вагинално кървене включително Зацепване* Хипоменорея*	Аменорея*			
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		Едем			

\* При показание Ендометриоза

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

#### 4.9 Предозиране

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

#### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ



## **5.1     Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група (АТС): прогестогени  
АТС код: G03D

Норетистерон е силен прогестоген. Пълната трансформация на ендометриума от пролиферативна в секреторна фаза може да се постигне, при подгответи 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 Primolut Nor на дисфункционално кървене, първична и вторична аменорея и ендометриоза. Инхибиране на секрецията на гонадотропин и ановулация може да се постигне в дневна доза от 0,5 mg норетистерон ацетат. Положителните ефекти на Primolut Nor върху пременструалните симптоми може да се дължи на потискане на овариалната функция.

В резултат на стабилизиращите ефекти на норетистерона върху ендометриума, прилагането на Primolut Nor може да се използва за промяна на настъпването на менструацията.

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

## **5.2     Фармококинетични свойства**

- Абсорбция

Перорално приложения норетистерон ацетат (NETA) бързо и напълно се абсорбира в широки дозови интервали. По време на абсорбцията и първичното преминаване през черния дроб норетистерон ацетат се хидролизира в норетистерон, активна лекарствена субстанция и оцетна киселина. Максимални серумни концентрации на норетистерон от 18 ng/ml (след приема на 5 mg NETA) се достигат в рамките на 2 часа след приема на една таблетка Primolut-Nor. Въз основа на проучване, свързано с бионаличността, лекарството напълно се освобождава от таблетката.

- Разпределение

Норетистерон се свързва със серумния албумин и с половия хормон, свързващ глобулин (SHBG). Само около 3-4 % от общата лекарствена концентрация в серума присъства под формата на свободен стероид, около 35% и 61% са свързани съответно с SHBG и с албумин. Наблюденият обем на разпределение на норетистерон е  $4,4 \pm 1,3 \text{ l/kg}$ . След орално приложение, серумната концентрация на лекарственото вещество има двуфазен ход. Двете фази се характеризират съответно с 1-3 и около 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.

- Метаболизъм

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

Норетистерон частично се метаболизира в етинилестрадиол, като при хората на 1 милиграмм перорално приложен норетистерон се формира етинилестрадиол, еквивалентен на перорална доза от приблизително 4 микрограма.

- Елиминиране

Норетистерон не се ескретира непроменен в значителна степен. Предимно A-пръстен-редуцирани и хидроксилирани метаболити, както и техни съединения (глюкорониди и сулфати) се ескретират чрез урината и изпражненията в съотношение 7:3. По-голямата част от бъбречно ескретирани метаболити се изльчва 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.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не-клинични данни за норетистерон и неговите естери не разкриват особен риск за хората въз основа на конвенционални проучвания върху хроничната токсичност, генотоксичността и канцерогенният потенциал, които не са били включени в други раздели. 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 Primolut-Nor 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**

Лактозаmonoхидрат  
Царевично нишесте  
Поливидон 25 000



Талк  
Магнезиев стеарат

## **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

## **6.3 Срок на годност**

5 години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Няма.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката опаковката**

Таблетките Primolut-Nor 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.

Primolut-Nor: 20 таблетки x 5 mg

## **6.6 Инструкции за употреба/работка**

Няма специални изисквания

Съхранявайте всички лекарства правилно и на място, недостъпно за деца.

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer Schering Pharma AG,  
Muellerstrasse 170-178,  
D-13353 Berlin,  
Germany

## **8. ПРОИЗВОДИТЕЛ**

Schering GmbH & Co. Produktions KG,  
Doebereinerstrasse 20,  
D-99427 Weimar, Germany  
и  
Schering AG,  
Muellerstrasse 170-178,  
D-13342 Berlin, Germany

