

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Примолут - Нор - 5[®] 5 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета Примолут - Нор - 5 содржи 5 mg норетистерон ацетат.

Ексципиенси со познат ефект: лактоза 65 mg

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Дисфункционално крварење, примарна и секундарна аменореа, предменструален синдром, циклична мастопатија, планирање/одложување на менструација, ендометриоза.

4.2 Дозирање и начин на употреба

За орална употреба

Таблетите се голтаат цели со малку течност.

Ефективноста на Примолут - Нор - 5 може да се намали ако пациентката заборави да земе таблета како што е наведено во упатството. Пациентката треба да ја земе последната пропуштена таблета веднаш, штом ќе се сети. Следната таблета, пациентката треба да ја зема следниот ден во вообичаено време.

Доколку е потребна контрацептивна заштита, треба да се користи дополнителен не-хормонски (бариерен) контрацептивен метод.



RESTRICTED

Дозирање

4.2.1 Дисфункционално крварење

Една таблета Примолут - Нор - 5 од 5 mg треба да се зема 3 пати дневно во тек на 10 дена. Утериното крварење кое не е поврзано со органски лезии ќе запре во текот на 1 до 3 дена. Сепак за да се осигура успехот на третманот Примолут - Нор - 5, 5 mg таблетите треба да се земаат 10 дена. По 2 до 4 дена од завршувањето на третманот ќе настане псевдоменструално крварење со интензитет и времетраење како нормална менструација.

- Лесно крварење за време на земањето на таблетите

Понекогаш може да се појави лесно крварење дури и по почетното прекинување на крварењето. Во овие случаи не треба да се пореметува или прекинува земањето на таблетите.

- Недостаток на прекинување на крварење, тешко пробивно крварење

Ако вагинаалното крварење не престане и покрај точното земање на таблетите, потребно е да се отстрани органска причина или екстрагенитален фактор (пр. полипи, карцином на утериниот цервикс или ендометриумот, миом, остаток од абортус, екстраутерина бременост или пореметување на коагулацијата) и да се превземат други мерки. Ова исто така се однесува и ако по почетното прекинување на крварењето, настане прилично силно крварење во текот на земањето на таблетите.

- Превенција од повторување на крварења

За да се превенираат повторувачки дисфункционални крварења кај пациентки со ановулаторни циклуси Примолут - Нор - 5, 5 mg треба да се зема профилактички (1 таблета 1 до 2 пати дневно од 16ти до 25ти ден на циклусот (1 ден на циклус = 1 ден на крварење). Псевдоменструално крварење настанува неколку дена по последната земена таблета.

4.2.2 Примарна и секундарна аменореа

Хормонска терапија кај секундарна аменореа може да се започне по исклучување на бременоста.

Пред да се започне третман на примарна и секундарна аменореа потребно е да се исклучи присуство на пролактин секретирачки питуитарен тумор. Не може да се исклучи можноста од зголемување на големината на макроаденомите кога се изложуваат на високи дози на естроген во подолг временски период.

Ендометријална стимулација со естроген е потребна (пр. во првите 14 дена) пред започнување на третманот со Примолут - Нор - 5, 5 mg. Потоа се дава 1 таблета Примолут - Нор - 5, 5 mg 1 до 2 пати на ден во тек на 10 дена. Псевдоменструално крварење настанува неколку дена по престанокот на земање на последната таблета.

Кај пациентки кај кои е постигната задоволителна естрогенска продукција, потребно е да се направи обид за да се прекине со естрогенскиот третман и да се предизвика циклично крварење со администрација на 1 таблета Примолут - Нор - 5, 5 mg два пати дневно од 16ти до 25ти ден од циклусот.



RESTRICTED

4.2.3 Предменструален синдром, циклична мастопатија

Една таблета Примолут – Нор – 5, 5 mg 1 до 3 пати дневно за време на лутеалната фаза на циклусот може да ги намали или подобри предменструалните симптоми како што се главоболка, депресивно расположение, задршка на вода и чувство на напнатост во градите.

4.2.4. Планирање/одложување на менструацијата

Месечното менструално крварење може да се одложи со земање на Примолут - Нор – 5, 5 mg само тогаш кога не постои ризик за бременост

Дозирање: 1 таблета Примолут - Нор - 5 од 5 mg се зема 2 до 3 пати дневно, но не подолго од 10-14 дена, започнувајќи 3 дена пред очекуваната менструација. Крварењето ќе се јави 2 до 3 дена по прекинувањето на таблетите.

4.2.5 Ендометриоза

Третманот треба за започне помеѓу 1-от и 5-от ден од циклусот со 1 таблета Примолут - Нор - 5 од 5 mg два пати дневно. Ако се појави крварење во трагови, дозата може да се зголеми на 2 таблети два пати дневно. Ако крварењето прекине може да се размисли за враќање кон почетната доза. Третманот се продолжува во тек на 4-6 месеци. Со непрекинато дневно земање, овулација и менструација обично не настануваат.

Псевдомenstrуално крварење може да се појави по престанокот на земање на таблетите..

4.3 Контраиндикации

Примолут - Нор - 5 не треба да се користи во долунаведените состојби што се однесува на сите лекови кои содржат само прогестин, како и на комбинирани контрацептиви. Ако некоја од овие состојби се јави за време на употребата на Примолут - Нор - 5, потребно е веднаш да се прекине со земање на препаратот.

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1.
- Позната или суспектна бременост
- Доење
- Присуство или историја на венски или артериски тромботични/ тромбоемболиски настани (пр. длабока венска тромбоза, белодробна емболија, миокарден инфаркт) или цереброваскуларна настан
- Присуство или историја на продроми на тромбоза (пр. транзиторен исхемичен напад, ангина пекторис)
- Висок ризик на венска или артерискатромбоемболија (види дел 4.4 Посебни предупредувања и мерки за претпазливост)
- Историја на мигрена со фокални невролошки симптоми
- Дијабетес мелитус со васкуларни промени
- Присутна или мината тешка хепатална болест се додека вредностите на хепаталните ензими не се вратат во нормални граници
- Присутни или минати хепатални тумори (бенигни или малигни)
- Познати или суспектни малигнитети зависни од полови хормони (малигнитети на полови органи или на дојките)



RESTRICTED

Примолут - Нор - 5 5 mg е контраиндициран при истовремена употреба на медицински производи кои содржат омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дасабувир (види дел 4.4 и 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Ако некоја од долунаведените состојби/ризик фактори се јави или се влоши, потребно е да се направи анализа на користа и ризикот пред започнување или продолжување на терапијата со Примолут - Нор - 5.

- Циркулаторни пореметувања

Од епидемиолошките испитувања е заклучено дека употребата на оралните естроген/прогестоген инхибитори на овулацијата е пратена со зголемена инциденца на тромбоемболиска болест. Заради тоа е потребно да се земе во предвид зголемениот тромбоемболиски ризик, особено ако постои историја за тромбоемболиска болест.

Генерално познати ризик фактори за венска тромбоемболија се позитивна лична или фамилијарна анамнеза (ВТЕ кај брат/сестра или родител во рана возраст), возраст, дебелина, продолжена имобилизација, голем хируршки зафат или голема траума.

Потребно е да се земе во предвид и зголемениот ризик во пуерпериумот.

Третманот треба да се прекине веднаш ако се јават симптоми на артериска или венска тромбоза или сомневање за нив.

- Тумори

Во ретки случаи, бенигни или уште поретки малигни хепатални тумори се забележани кај корисници на хормонски супстанции како таа што се содржи во Примолут - Нор - 5. Во изолирани случаи, овие тумори довеле до живот-загрозувачки интра-абдоминални крварења. Доколку има силна болка во горниот дел на абдоменот, зголемување на црниот дроб или знаци на интраабдоминално крварење, можноста за тумор на црниот дроб треба да се вклучи во диференцијалната дијагноза.

Друго

Потребно е целосно медицинско надгледување на пациенти кои имаат дијабет за време на терапија со Примолут - Нор - 5.

Можна е појава на хлоазма, особено кај жени со историја за хлоазма гравидарум. Жените со можност за хлоазма треба да избегнуваат изложување на сонце или ултравиолетово зрачење додека примаат Примолут - Нор - 5.

Пациенти кои имаат историја за депресија, треба да бидат внимателно набљудувани и лекувањето да се прекине ако кај нив повторно се врати сериозна депресија.

Лекот Примолут - Нор - 5 содржи лактоза, монохидрат. Пациентите со ретка наследна болест на нетолеранција на галактоза, дефицит на Lарр лактаза или малапсорпција на гликоза-галактоза не смеат да го користат овој лек.



RESTRICTED

Медицинска проверка/консултација

Пред почетокот на употреба на Примолут - Нор – 5, 5 mg, треба да се земе комплетна медицинска историја (вклучувајќи и фамилијарна историја) и да се направи медицински преглед водејќи се согласно контраиндикациите (дел 4.3) и предупредувања и мерки на претпазливост (дел 4.4). За време на терапијата потребни се редовни медицински прегледи. Фреквенцијата и природата на овие прегледи треба да бидат прилагодени индивидуално на пациентката и секој преглед треба да вклучува мерење на крвен притисок, и доколку се оцени соодветно од страна на лекар. преглед на дојка, абдомен и карлица, вклучувајќи цитологија на грлото на матката.

- Причини за итно прекинување на терапијата се:

Појава за првпат на мигренозна главоболка или зачестување на невообичаена тешка главоболка, ненадејни перцептивни пореметувања (на пример пореметување на видот или слухот), први знаци на тромбоза или тромбоемболиски симптоми (на пример невообичаена силна болка или оток на ногата, силна болка при дишење и кашлање без видлива причина), чувство на болка или напнатост во градите, очекувани операции (6 недели однапред), имобилизација (после незгода), појава на жолтица, појава на аниктеричен хепатитис, генерализиран пруритис, значајно зголемување на крвниот притисок, бременост.

4.4.1 Дополнителни предупредувања врз база на делумниот метаболизам на норетистерон во етинилестрадиол

По орална администрација норетистерон делумно се метаболизира во етинилестрадиол, резултирајќи со еквивалентна доза од околу 4-6 mg етинилестрадиол за 1 mg орално администриран норетистерон/норетистерон ацетат (види дел 5.2).

Поради делумното претворање на норетистерон во етинилестрадиол, администрација на Примолут - Нор - 5 се очекува да резултира со слични фармаколошки ефекти како оние забележани со КОК. Затоа следните општи предупредувања поврзани со употребата КОК треба да се земе во прилог:

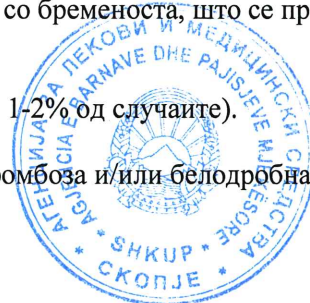
- Циркулаторни нарушувања

Ризикот од ВТЕ е највисок за време на првата година на користење. Овој зголемен ризик е присутен после иницијалното почнување со КОК или рестартирање (после пауза од најмалку еден месец) на исти или различни КОК.

Епидемиолошките студии покажале дека зачестеност на венски тромбоемболизам (ВТЕ) кај кориснички на орални контрацептиви со ниска содржина на естроген (<50 µg етинилестрадиол) се движи од околу 20 до 40 случаи на 100,000 жени - години, но оваа проценка на ризикот варира во зависност од прогестогенот. Ова може да се спореди со 5 до 10 случаи на 100 000 жени-години за не-корисници. Употребата на било која комбинирана орална контрацепција го зголемува ризик од ВТЕ во споредба со не - употреба. Овој зголемен ризик е помал од ризикот од ВТЕ поврзан со бременоста, што се проценува како 60 случаи на 100.000 бремености.

ВТЕ може да биде опасна по живот или може да има фатален исход (во 1-2% од случаите).

Венската тромбоемболија (ВТЕ), манифестирана како длабока венска тромбоза и/или белодробна емболија, може да се случи за време на користење на сите КОК.



RESTRICTED

Исклучително ретко, била пријавена појава на тромбоза во други крвни садови, на пример, хепатални, мезентерични, ренални, церебрални или ретинални вени и артерии, кај корисничките на КОК.

Симптомите на венски или артериски тромботични/тромбоемболични настани или цереброваскуларни настани се:

- невообичаена еднострана болка и/или отекување на ногата
- ненајдено чувство на болка и напнатост во градите кое може да шири кон левата рака
- ненајдено губење на здивот
- ненајдено кашлање без видлива причина
- невообичаени јаки пролонгирани главоболки
- ненајдено делумно/целосно губење на видот
- диплопија
- нејасен говор или афазија
- вертиго
- губење на свеста со или без фокален епилептичен напад
- слабост или изразена здрвеност само на едната страна или на едниот дел од телото
- моторна дисфункција
- акутен абдомен

Можноста за зголемен синергистички ризик од тромбоза мора да се земе во предвид кај жени со повеќе ризик фактори или посериозен индивидуален ризик фактор. Овој зголемен ризик може да биде поголем од збирот на ризик факторите. КОК не смее да се препише ако односот ризик-корист е негативен (види дел 4.3).

Ризикот за венски или артериски тромботични/тромбоемболични настани или цереброваскуларни настани се

- возраст
- прекумерна телесна тежина (индекс на телесна маса $> 30\text{kg/m}^2$),
- позитивна фамилијарна анамнеза (т.е венски или артериски тромбоемболизам кај сестра или родител на релативно рана возраст). Ако постои позната наследна предиспозиција или ако постои сомнеж за наследна предиспозиција, жената треба да биде упатена до специјалист за совет пред да донесе одлука за каква било употреба на КОК
- продолжена имобилизација, голема хируршка интервенција, секоја хируршка интервенција на нозете, или поголеми трауми..

Во овие ситуации се препорачува да престанете да земате КОК (ако операцијата е планирана треба да престанете најмалку 4 недели однапред) а да не започнувате повторно додека не поминат две недели откако ќе се постигне целосна подвижност.

- Пушење (ризикот се зголемува колку повеќе пушите и сте постари, особено кај жени над 35 години)
- дислипотеинија
- хипертензија
- мигрена
- нарушување на срцевата валвула ;
- атријална фибрилација



RESTRICTED

Не постои консензус за можната улога на варикозните вени и суперфицијалниот тромбофлебитис кај венската тромбоемболија.

Други медицински состојби поврзани со несакани циркулаторни настани вклучуваат дијабетес мелитус, системски лупус еритематозус, хемолитичен уремичен синдром, хронична воспалителна болест на цревата (Кронова болест или улцеративен колитис) и српеста анемија.

Зголемувањето на фреквенцијата или јачината на мигрена во текот на употребата на КОК (што може да биде продромална на цереброваскуларен настан) може да биде причина за итно прекинување на КОК.

Биохемиските фактори што може да бидат индикативни за наследна или стекната предиспозиција за венска или артериска тромбоза вклучуваат резистенција на активиран протеин Ц (АПЦ), хиперхомоцистеинемија, антитромбин-III недостаток, недостаток на протеин Ц, недостаток на протеин С, антифосфолипидни антитела (антикардиолипински антитела, лупус антикоагуланс).

Кога се разгледува односот ризик/корист, лекарот треба да земе предвид дека соодветниот третман на состојбата може да го намали придружниот ризик за тромбоза и дека ризикот поврзан со бременост е повисок од оној поврзан со ниско дозирана КОК (<0.05 mg етинилестрадиол).

• Тумори

Најважниот ризик фактор за рак на грлото на матката е упорна ХПВ инфекција. Некои епидемиолошки истражувања покажале дека долготрајната употреба на КОК може понатаму да придонесе за овој зголемен ризик, но продолжува да постои контроверзност за степенот до кој на ова откритие му се припишуваат дополнителните ефекти, на пример, цервикален скрининг и сексуалното однесување, вклучувајќи употреба на бариерна контрацепција.

Мета-анализата од 54 епидемиолошки студии покажала дека постои малку зголемен релативниот ризик ($RR = 1.24$) на постоење на карцином на дојка кај жени кои моментално користат КОК. Зголемениот ризик постепено исчезнува во текот на 10 години по престанокот на употребата на КОК. Затоа што ракот на дојка е редок кај жени под 40 годишна возраст, зголемиот број на дијагнози на рак на дојка кај тековните и неодамнешните кориснички на КОК е мал во однос на вкупниот ризик од рак на дојка. Овие студии не обезбедија доказ за причинско-последичната релација. Анализираниот пример на зголемен ризик може да се должи на рана дијагноза на ракот на дојка кај КОК корисничките, биолошките ефекти на КОК или комбинација од двете. Ракот на дојка, дијагностициран кај некогаш-корисничките има тенденција да биде помалку клинички напреден од ракот дијагностициран кај никогаш-корисничките.

Малигнитетите може да бидат опасни по живот или може да имаат фатален исход.

• Останато

Жените со хипертриглицеридемија или семејна историја на нарушување може да бидат изложени на зголемен ризик од панкреатитис кога земаат КОК.

Иако се пријавени мали зголемувања на крвниот притисок кај многу жени кои земаат КОК, клинички релевантни зголемувања се ретки.

Сепак, ако здобиената клинички значајна хипертензија се развие во текот на користењето на КОК, тогаш е разумно лекарот да ја повлече КОК и да ја лекува хипертензијата. Онаму каде што се смета дека е



RESTRICTED

соодветна, употребата на КОК може да се продолжи, ако нормотензивните вредности може да се постигнат со антихипертензивна терапија.

Следниве состојби се пријавени дека се појавуваат или се влошуваат со бременост и употреба на КОК, но доказот за поврзаноста со употребата на КОК е неубедлив: жолтица и/или пруритус поврзан со холестаза, формирање на жолчни камења; порфирија; системски лупус еритематозус; хемолитичен уремичен синдром; Сиденхајмова хореа, гестациски херпес; отосклероза поврзана со загуба на слухот.

Кај жени со наследен ангиоедем, егзогените естрогени можат да предизвикаат или да ги влошат симптомите на ангиоедем.

Кај акутни или хронични нарушувања на функцијата на црниот дроб може да постои потреба за прекин на употребата на КОК, се додека маркерите на функцијата на црниот дроб не се вратат во нормала. Повторувањето на холестатска жолтица што се појавила за време на прва бременост или претходна употреба на сексуални стероиди бара прекин на КОК.

Кронова болест и улцеративен колитис се поврзани со употребата на КОК.

Зголемување на АЛТ

За време на клинички студии кај пациенти со инфекција со хепатитис Ц вирус (ХЦВ), третирани со медицински производи кои содржат омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дасабувир со или без рибавирин, зголемување на трансаминазите за повеќе од 5 пати од горната дозволена граница се јавиле значително почесто кај жени кои користеле производи кои содржат етинилстрадиол како што се комбинираниите хормонски контрацептиви (КХК) (види дел 4.3 и 4.5). Бидејќи норетистеронот делумно се метаболизира во етинилстрадиол, ова предупредување треба да биде од важност кај жени кои користат норетистерон (види дел 4.3 и 4.5).

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Предупредување: Треба внимателно да се разгледаат информации за препишување лекови кои истовремено се користат за да се идентификуваат потенцијалните интеракции.

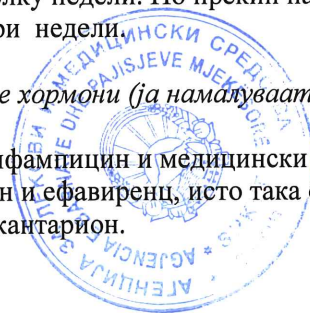
Ефекти на други лекови на Примолут - Нор - 5

Можат да се јават интеракции со лекови -индуктори на микрозомалните ензими што доведува до зголемување на клиренсот на половите хормони и појава на пробивно крварење и / или намалување на методот/неуспех на контрацепција.

Индукција на ензимите може да се забележи во рок од неколку дена од примена на лекот. Максималната индукција на ензимите генерално се забележува во рок од неколку недели. По прекин на употреба на лекот, индукцијата на ензимите може да трае уште околу четири недели.

Активни супстанции кои го зголемуваат клиренсот на половите хормони (ја намалуваат нивната ефикасност како резултат на ензимска индукција)

фенитоин, барбитурати, босентан, примидон, карбамазепин, рифампицин и медицински производи кои се користат за лекување на ХИВ инфекција, ритонавир, невирапин и ефавиренц, исто така оксакарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофулвин и препарати кои содржат кантарин.



RESTRICTED

Активни супстанции кои имаат променлив ефект врз клиренсот на половиот хормон

При истовремена употреба на лекови кои содржат полови хормони, бројни ХИВ / ХЦВ протеаза инхибитори и не-нуклеозидни реверзна транскриптаза инхибитори можат да ги намалат или зголемат плазма концентрации на естроген или прогестин. Во некои случаи, наведените промени можат да бидат од клиничко значење.

Активни супстанции кои го намалуваат клиренсот на половите хормони (инхибитори на ензимите)

Клиничката важност на потенцијалните контраиндикации со ензимски инхибитори останува непозната. Силни и умерени инхибитори на CYP3A4, како што се азолни антимикотици (на пр. итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиди (на пр. кларитромицин, еритромицин), дилтиазем и сок од грејпфрут може да ги зголемат плазма концентрациите на прогестин или естроген.

Се покажало дека еторикоксиб во дози од 60 до 120 mg / ден ги зголемува плазма концентрации на етинилестрадиол за 1,4 до 1,6 пати, кога се користи со КОК терапија која содржи 0,035 mg етинилестрадиол.

Ефекти на Примолут - Нор - 5 на други лекови

Прогестогените може да влијаат на метаболизмот на други активни супстанции. Како резултат на таква интеракција концентрациите во плазмата и ткивата може да се зголемат (на пр. циклоспорин) или да се намалат (на пр. ламотригин).

Клиничките податоци покажуваат дека етинилестрадиол го инхибира клиренсот на CYP1A2 супстрат, што доведува до слабо (на пр. теофилин) или умерено (на пр. тизанидин) зголемување на нивните концентрации во плазмата.

Фармакодинамски интеракции

Истовремена употреба со медицински производи кои содржат омбитасвир / паритапревир / ритонавир и дасабувир со или без рибавирин, може да доведе до зголемување на ризикот за покачување на вредноста на АЛТ (види дел 4.3 и 4.4).

По истек на 2 недели од прекин на терапија со ваква комбинација на лекови, Примолут - Нор - 5 може повторно да се користи.

Лабораториски тестови

Употребата на прогестогени може да влијае на резултатите на некои лабораториски тестови, вклучувајќи ги биохемиските параметри на хепаталната, тироидната, адреналната и реналната функција, плазма концентрациите на протеините (носачи), на пр. кортикостероид врзувачкиот-глобулин и липидните/липопротеинските фракции, параметрите на карбохидратниот метаболизам и параметрите на коагулација и фибринолиза. Промените генерално остануваат во рамки на нормалните лабораториски вредности.

4.6 Бременост и доене

Бременост

Употребата на Примолут - Нор - 5 во тек на бременост е контраиндицирана.



RESTRICTED

Доење

Примолут - Нор - 5 не треба да се користи за време на доење.

4.7 Влијание врз способноста за возење или управување со машини

Не се спроведени студии за ефектот на лекот Примолут - Нор - 5 врз способноста за возење возила и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите ефекти се почести во текот на првите месеци од третманот со Примолут - Нор - 5 и се намалуваат со траењето на третманот. Покрај несаканите ефекти споменати во делот 4.4 “Посебни предупредувања и мерки на претпазливост”, следните несакани ефекти се забележани кај корисници на Примолут - Нор - 5, иако не секогаш е потврдена причинска поврзаност.

Во табелата подолу се опишани несаканите реакции спрема MedDRA system organ class (MedDRA SOC's). Честотата е базирана на пријавите од постмаркетинското искуство и литература.

Класа на системот на органи MedDRA	Многу веројатни ≥1/10	Веројатни ≥1/100 до <1/10	Неверојатни ≥1/1000 до <1/100	Ретки ≥1/10 000 до <1/1000	Многу ретки <1/10000
Пореметување на имунолошкиот систем				Хиперсензитивни реакции	
Пореметување на нервниот систем		Главоболка	Мигрена		
Очни пореметувања					Визуелни пореметувања
Репираторни, торакални и медијастинални пореметувања					Диспнеа
Гастроинтестинални пореметувања		Гадење			
Пореметувања на кожата и поткожното ткиво				Уртикарија, Исип	
Пореметувања на репродуктивниот систем и дојките	Утерино/вагинално крварење, вклучувајќи и крварење во трагови*/ хиперменореа*	Аменореа*		Осетливост на дојките, промена на либидо	
Општи преметувања и состојби на местото на администрација		Едем			

RESTRICTED

*во индикацијата ендометриоза

Најсоодветниот MedDRA термин е користен за опис на одредена реакција и нејзините симптоми и поврзани состојби.

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Пријавувањето на сомнителни несакани реакции по одобрување на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на лекот. Здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции преку националниот систем за пријавување. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страна на Агенцијата <https://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Акутните токсиколошки студии изведени на животни со цел да се испита акутната токсичност на норетистерон ацетат не покажале постоење на ризик за развој на акутни несакани дејства во случај на несоодветно внесување на дози повеќекратно поголеми од препорачаните.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Сексуални хормони и модулатори на гениталниот систем, прогестогени, деривари на естрен
(ATC): G03DC02

Норетистерон е силен прогестоген. Комплетна трансформација на ендометриумот од пролиферативен до секреторен се постигнува со орално администрирани дози од 100-150 mg норетистерон по циклус кај жени претходно подготвени со естроген. Прогестогениот ефект на норетистерон на ендометриумот е база за третман на дисфункционално крварење, примарна и секундарна аменореа и ендометриоза со Примолут - Нор - 5.

Инхибиција на гонадотропинската секреција и ановулација можат да се постигнат со дневна доза од 0.5 mg норетистерон ацетат. Позитивните ефекти на Примолут - Нор - 5 на предменструалните симптоми можат да се должат на супресија на оваријалната функција.

Заради стабилизирачкиот ефект на норетистерон на ендометриумот, администрацијата на Примолут - Нор - 5 може да се користи за поместување на планираната менструација.

Како и прогестерон, норетистерон е термоген и ја менува базалната телесна температура.

5.2 Фармакокинетски својства

- Апсорпција

Орално администрираниот норетистерон ацетат (NETA) брзо и комплетно се ресорбира во широка дозна граница. Веќе за време на апсорпцијата и првото поминување низ црниот дроб NETA се хидролизира до норетистерон како активна супстанца и оцетна киселина. Пик на серумската концентрација е околу 18



RESTRICTED

ng/ml (по внес на 5 mg NETA) и 25 ng/ml (по внес на 10 mg NETA) се постигнуваат за околу 2 часа од администрација на таблетите Примолут - Нор - 5. Базирано на една сродна студија на биорасположивост, лекот комплетно се ослободува од таблетата.

- Дистрибуција

Норетистерон се врзува за серумскиот албумин и SHBG (sex hormone-binding globulin). Само околу 3-4% од вкупната серумска концентрација на лекот е присутна како слободен стероид, околу 35 % и 61% се врзани за SHBG и албумин, респективно. Волуменот на дистрибуција на норетистерон е 4.4 ± 1.3 l/kg. По орална администрација, серумската концентрација на лекот има двофазна крива. Двете фази се карактеризирани со полуживот од 1-3 и околу 5-13 часа, респективно.

Норетистерон се излучува во млекото и нивото на лекот во мајчиното млеко е околу 10 % од таа во плазмата на мајката, независно од начинот на администрација. Базирано на просечното максимално ниво на лекот во мајчиниот серум од околу 16 ng/ml и очекуваниот дневен внес на 600 ml млеко за доенчето, максимум од околу 1 µg (0.02 % од мајчината доза) може да стигне до доенчето.

- Метаболизам

Норетистеронот главно се метаболизира со сатурација на двојната врска во прстенот A и намалувањето на 3-кето групата до хидроксил групата следена со конјугација со соодветни сулфати и глюкорониди. Некои од овие метаболити се елиминираат бавно од плазмата со полуживот од околу 67 часа. Поради тоа, за време на долготраен третман со дневна орална администрација на норетистерон, некои од овие метаболити се акумулираат во плазмата.

Кај луѓето, норетистерон или норетистерон ацетат делумно се метаболизира во етинил естрадиол по орална администрација. Ова одговара на доза од околу 4-6 микрограми етинилестрадиол на 1 mg норетистерон или норетистерон ацетат земен орално.

- Елиминација

Норетистерон не се екскретира до одреден степен непроменет. Доаѓа до промена на редукција на A прстенот во структурата и појава на хидроксилирани метаболити како и продукти од конјугацијата (глюкорониди и сулфати) кои се екскретираат преку урината и фецесот во однос 7:3. Главниот дел од ренално екскретираните метаболити се елиминира во тек на 24 часа со полуживот од околу 19 часа.

- Состојба на динамична рамнотежа

За време на администрација на мултипни дози на норетистерон, акумулација на лекот е неверојатна заради краткиот полуживот на лекот. Ако пак се ко-администрираат SHBG индуцирачки лекови како етинилестрадиол, може да настане покачување на серумското ниво на норетистерон заради врзувањето на норетистерон за SHBG.

5.3 Претклинички безбедносни податоци

Претклиничките податоци за норетистерон и неговите естри не покажуваат посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните студии за повторувана дозна токсичност, генотоксичност и карциноген потенцијал кој сеуште не е вклучен во други релевантни делови. Сепак треба да се земе во предвид дека половите стероиди можат да го стимулираат растот на хормонски-зависни ткива и тумори.



RESTRICTED

Студиите за репродуктивна токсичност покажуваат ризик за маскулинизација на женски фетус кога се администрира во високи дози во време на развој на надворешните гениталии. Бидејќи епидемиолошките студии покажуваат дека овој ефект е релевантен кај луѓе во високи дози, мора да се напомене дека Примолут - Нор - 5 може да поттикне знаци на вирилизација кај женски фетуси ако се дава за време на хормон-сензитивната фаза на соматската сексуална диференцијација (од 45-тиот ден на бременоста па понатаму). Независно од ова, не се добиени индикации за тератоген ефект од овие студии.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Експииенси:

Лактоза монохидрат
Пченкарен скроб
Повидон 25 000
Талк
Магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилност

Нема.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Посебни мерки на чување

Да се чува во оригинално пакување, заштитено од светлина.

6.5 Пакување

PVC/Al блистер пакување со 30 таблети (2 блистери x 15 таблети), .

6.6 Инструкции за употреба

Нема

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo Ljubljana, Претставништво Скопје,
Ул. Антон Попов бр.1, лок. 4/мез./лам.2, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

15-3468/13

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

12.09.2013

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ



RESTRICTED

06.2024

RESTRICTED