

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Primolut® - Nor 5  
Примолут - Нор 5

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-10294/02.01.05

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Primolut-Nor 5 съдържа 5 mg norethisterone acetate.

668/18-01-05

*[Signature]*

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Показания

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

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Преди да започне лечението с Primolut-Nor 5 трябва да се извърши щателно общо медицинско и гинекологично изследване (включително на гърдите и намазка от шийката на матката) и трябва да се изключи бременност.

Като предпазна мярка трябва да се провеждат контролни изследвания на приблизително 6 месеца при продължително лечение с Primolut-Nor 5.

Таблетките трябва да се приемат цели с малко течност.

Препоръчват се следните схеми на дозиране:

#### 4.2.1. Дисфункционално кървене

Приложението на една таблетка Primolut-Nor 5 два пъти дневно в продължение на 10 дни води до прекратяване на маточно кървене, което не се дължи на органично нарушение в рамките на 1-4 дни. В отделни случаи кървенето намалява през първите няколко дни след началото на приемане на таблетките и не спира в срок от 5-7 дни след това. За да бъде успешно лечението, приложението на Primolut-Nor 5 трябва да продължи редовно дори след спиране на кървенето (до общо 20 табл. Primolut-Nor 5).

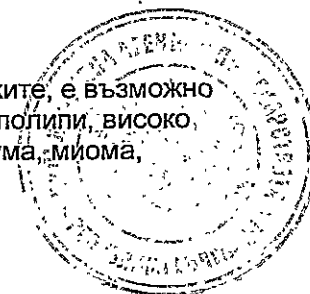
Около 2-4 дни след преустановяване на лечението ще се появи кървене наподобяващо по интензитет и продължителност нормална менструация.

- Леко кървене в периода на приемане на таблетките

Понякога, след спиране на кървенето, се появява леко прокървяване. В тези случаи приемът на таблетките не се спира.

- Неспираща хеморагия, тежко пробивно кървене

Ако кървенето не спира въпреки редовното приемане на таблетките, е възможно наличие на органична причина или извънгенитален фактор (т.е. полипи, високо разположен карцином на шийката на матката или на ендометриума, миома,



резидуален аборт, извънматочна бременност, тромбопения, тромбастения, така че са наложителни други мерки. Това се отнася и за случаите, когато след първоначално спиране на хеморагията по време на приема на таблетки отново се появява сравнително тежко кървене.

- Предотвратяване на рецидивно кървене

За предотвратяване на дисфункционално кървене се препоръчва да се назначи Primolut-Nor 5 профилактично по време на следващите 3 цикъла. Това се прилага само в случаите, когато ходът на базалната телесна температура, която трябва да се измерва редовно, достигне до монофазен цикъл и оттук до опасност от персистиращи фоликули със съответните последици.

1 табл. Primolut-Nor 5 два пъти дневно от 19-тия до 26-тия ден на 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

В случай на вторична аменорея хормоналното лечение трябва да започне най-рано 8 седмици след последната менструация.

С цел да се предизвика кървене, подобно на менструация, преди лечението с Primolut-Nor 5 се приема естроген (напр. Progynon Depot 10 mg).

Преди лечението да започне трябва да се изключи наличието на хипофизен тумор, продуциращ пролактин, тъй като според съществуващите до този момент данни не може да се изключи възможността макроаденомите да се увеличават по размер, когато са под въздействието на високи дози естроген за продължителен период от време.

- Начало на лечението

2 ампули Progynon Depot 10 mg мускулно в първия ден на лечението и 1 ампула Progynon Depot 10 mg мускулно на 14-тия ден от лечението, следвани от 1 таблетка Primolut-Nor 5 два пъти дневно от 19-тия до 26-тия ден на лечението. Менструация се появява на 28-тия ден.

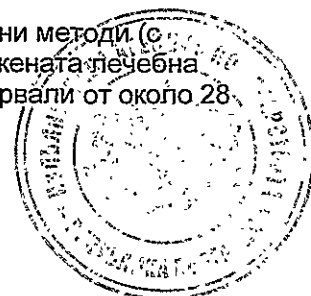
- Продължаване на лечението (за минимум 2 - 3 цикъла)

1 ампула Progynon Depot 10 mg мускулно на 6-тия и 16-ден на изкуствено създадения цикъл последвани от 1 таблетка Primolut-Nor 5 дневно от 19-тия до 26-тия ден на цикъла (първият ден на кървенето = първия ден на цикъла). След това може да се направи опит да се спре естрогенното лечение и да се установи циклично кървене чрез назначаване на 1 табл. Primolut-Nor 5 дневно от 19-тия до 26-тия ден на цикъла.

Изключение: Пациентки, при които със сигурност се установява, че продукцията на ендогенни естрогени е недостатъчна (първична аменорея при гонадна дисгенезия).

#### Внимание:

Контрацепция се осъществява чрез прилагането на нехормонални методи (с изключение на ритмичния и температурния метод). Ако при приложената лечебна схема (виж по-горе), отпадно кървене не се появи на редовни интервали от около 28



дни, е възможна бременност, въпреки предпазните мерки. Лечението тогава трябва да се преустанови, докато ситуацията се изясни посредством диференциална диагностика.

#### 4.2.3. Предменструален синдром, мастопатия

Предменструални симптоми като главоболие, депресивни промени в настроението, задръжка на течности, чувство на напрежение в гърдите могат да се облекчат или успокоят с една таблетка Primolut-Nor 5 веднъж или два пъти дневно от 19-тия до 26-тия ден на цикъла.

Посоченото във „Внимание“ при показанията „Първична и вторична аменорея“ са приложими също при тези индикации.

#### 4.2.4. Регулиране на менструацията

Месечното кървене може да се ускори или отложи, ако специални обстоятелства го налагат. За ускоряване се предпочита комбинация прогестаген-естроген, тъй като при подтискане на овулацията се изключва бременност. За разлика от ускоряването, отлагането на менструацията изисква употреба на Primolut-Nor 5, когато необходимото изключване на бременност може да е проблемно. Primolut-Nor 5 трябва да се приема по време, когато не може да се изключи бременност, като се използват съвременните методи на изследване. Ето защо, този метод остава ограничен само за онези случаи, при които не съществува възможност за ранна бременност в конкретния 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 започва на 5-тия ден от цикъла с 1 табл. Primolut-Nor 5 два пъти дневно, увеличавайки до 2 табл. по 5 mg два пъти дневно в случаи на спотинг. Когато кървенето спре, началната доза може да се възстанови. Лечението продължава най-малко 4-6 месеца. По време на лечението не могат да възникнат овулация и менструация. След прекратяване на хормоналното лечение ще се появи кървене.

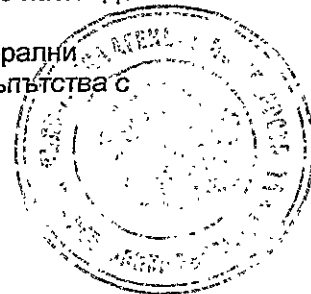
### 4.3 Противопоказания

Бременност, тежки нарушения на чернодробната функция, синдром на Dubin-Johnson, синдром на Rotor, предишни или съществуващи в момента чернодробни тумори, анамнеза за жълтеница или тежък пруритус по време на бременност, анамнеза за херпес при бременност, тромбоемболични процеси. Повишена чувствителност към лекарственият материал или някоя от помощните съставки.

### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Ако пациентката страда от диабет се изисква стриктно медицинско наблюдение.

Епидемиологични проучвания са установили, че използването на орални 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, по-специално при анамнеза за тромбоемболични заболявания или при наличие на тежък диабет със съдови промени или сърповидно-клетъчна анемия.

В редки случаи след използване на хормонални субстанции, подобни на тази, съдържаща се в Primolut-Nor 5, са наблюдавани доброкачествени, а в още по-редки случаи – злокачествени чернодробни тумори, водещи в изолирани случаи до живото застрашаваща интраабдоминална хеморагия. Ако възникнат тежки оплаквания в горната област на корема, появи се увеличение на черния дроб или белези на интраабдоминално кървене, в диференциалната диагностика трябва да се включи тумор на черния дроб.

#### Причини за незабавно прекратяване приема на лекарствения продукт:

Появяване за първи път на мигренозно главоболие или учестяване 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 гръдния кош, предстоящи операции (6 седмици преди) и обездвижване (напр. след злополука), пожълтяване, поява на аниктиричен хепатит, генерализиран пруритус, значително покачване на кръвното налягане, бременност.

#### **4.5 Лекарствени и други взаимодействия**

Необходимостта от орални антидиабетични средства и инсулин може да се промени.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Употребата на Primolut-Nor 5 по време на бременност е противопоказана. При напълно развита лактация до 0,1% от дневната доза norethisterone преминава в кърмачето.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не се съобщават.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

В редки случаи може да се появи гадене. Различни кожни оплаквания.

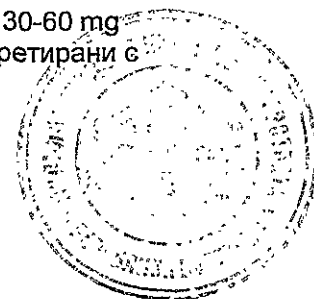
#### **4.9 Предозиране**

Подробни токсикологични изследвания, направени с norethisterone acetate, не показват риск от остри реакции в случаите на непреднамерен прием, многократно надвишаващ дневна терапевтична доза.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Пълната трансформация на ендометриума може да се постигне с 30-60 mg norethisterone acetate, в продължение на 10 дена, при адекватно третиране с



естроген кастрирани жени. Това количество е достатъчно да доведе ендометриума до нормално състояние в края на лутеалната фаза. Подобно на менструация - отпадното кървене започва около 2-4 дни след преустановяване на лечението.

Като всички полови хормони, norethisterone acetate има инхибиторен ефект върху секрецията на гонадотропини в предния дял на хипофизата: 5 mg norethisterone acetate дневно от 5-тия ден на цикъла може да подтисне овулацията.

Подобно на прогестерон, norethisterone acetate повишава базалната телесна температура: 5 mg norethisterone acetate дневно я повишава с около 0.5°C.

Освен трансформиращото си действие, norethisterone acetate има и кръвоспиращ ефект. Локално влияние върху ендометриума води до спирането на дисфункционално кървене.

## 5.2 Фармококинетични свойства

Norethisterone acetate (NETA) бързо и напълно се абсорбира след орална употреба в широки дозови интервали (0.3-25mg). По време на абсорбирането и първичното преминаване през черния дроб norethisterone acetate се хидролизира в norethisterone, активна лекарствена субстанция, и оцетна киселина. Максималните плазмени нива на norethisterone се достигат до 2 часа след употребата му. Концентрацията намалява двуфазно с полу-живот от 1-3 часа и около 10 часа. Тези показатели остават непроменени при продължителна употреба за период от няколко месеца. Индивидуалната плазмена концентрация се различава, факт, дължащ се на различията в индивидуалния чернодробен клирънс и в концентрацията на секс-хормон свързващ глобулин (SHBG). Около 35% от norethisterone са свързани с SHBG, 61% - с албумин. Съответно, несвързаната фракция на norethisterone в плазмата възлиза на 3-4%.

След прием на една таблетка Primolut-Nor 5 mg (10 mg) максималната плазмена концентрация на norethisterone достига около 18 ng/ml (25 ng/ml).

Трансформацията на norethisterone до ethinylestradiol in vivo е съобщавана многократно, но не е определяна количествено. Съвременните изследвания потвърждават, че norethisterone acetate първично се метаболизира до ethinylestradiol. На 1 mg орално приложен norethisterone acetate са еквивалентни около 6 mcg орална доза ethinylestradiol.

След като естрогенната активност на norethisterone е била предположена и в следствие доказана в клиничната практика, по-нататъшно разкриване на метаболитните му свойства няма да промени съществуващите препоръки за употреба.

Вследствие метаболитни процеси по време на първото преминаване през черния дроб абсолютната бионаличност на norethisterone е около 60%. Възможна е обаче появата на значителни вариации. Лекарства, влияещи върху чернодробните ензими, могат да доведат до намаляване на бионаличността. Norethisterone преминава кръвно-мозъчната бариера както и плацентарната бариера.

Norethisterone не се екскретира непроменен. След биотрансформацията преобладаващо се появяват А-пръстен-редуцирани и хидроксилирани метаболити, както и техни съединения (глюкорониди и сулфати). По-малка фракция от водно-разтворими метаболити се елиминира доста бавно от плазмата (полу-живот около 42-67 часа). Тази фракция се натрупва трикратно повече след дневна употреба на



norethisterone. Метаболитите се екскретират чрез урината и изпражненията в съотношение 6:4. Най-голямата част се излъчва с полу-живот от 1 ден.

Относителната бионаличност на Primolut-Nor 5 (10 mg) в сравнение с микрокристална водна суспензия на 10 mg norethisterone acetate възлиза на 160% (123%). Това е доказателство за пълната абсорбция на norethisterone acetate от Primolut-Nor 5.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Тъй като norethisterone acetate се хидролизира *in vivo* до norethisterone и acetate, данните получени от изследвания направени при животни с norethisterone или друг хидролизиращ се естер на norethisterone, т.е. norethisterone enantate, може да се използват за оценка на токсичността на norethisterone acetate.

При системни проучвания на поносимостта след хронична употреба на norethisterone acetate, norethisterone enantate или norethisterone не са наблюдавани никакви ефекти, които могат да сочат неочакван риск за хората.

Токсикологични проучвания с продължително повтарящи се дози за преценка на възможна туморогенна активност не дават данни за туморогенен потенциал в случаите на терапевтично използване на лекарственото вещество при хора. Но трябва да се има предвид, че половите стероиди могат да стимулират растежа на хормоно-зависими тъкани и тумори.

Проучванията *in vitro* за оценка на генната токсичност не посочват мутагенен потенциал при norethisterone acetate, norethisterone enantate или norethisterone.

Изследвания върху репродуктивната токсичност, проведени с norethisterone acetate, както и с norethisterone enantate водят до белези на маскулинизирани женския зародиш, когато се назначават в големи дози по време на оформяне на външните гениталии. Тъй като епидемиологичните изследвания показаха, че този ефект е съпоставим с ефект при хора след високи дози, трябва да се отбележи, че Primolut-Nor 5 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 по отношение получените малформации при тези изследвания.

Няма представени проучвания за възможен сенсibiliзиращ потенциал на лекарственото вещество.

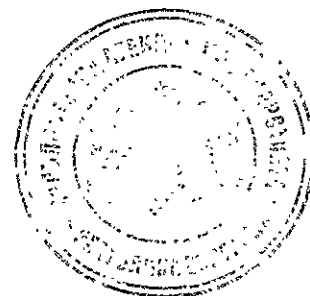
## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕН ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Lactose monohydrate - 67.375 mg  
Maize starch - 39.300 mg  
Polividone 25 000 - 4.500 mg  
Talc - 3.700 mg  
Magnesium stearate - 0.125 mg

### 6.2 Несъвместимости

Няма.



**6.3 Срок на годност**

5 години.

**6.4 Специални условия за съхранение**

Няма.

**6.5 Данни за опаковката**

20 таблетки x 5 mg в стъклени шишета.

**6.6 Препоръки при употреба**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Schering Aktiengesellschaft,  
Muellerstrasse 170-178,  
D-13342 Berlin,  
Federal Republic of Germany

**8. ПРОИЗВОДИТЕЛ**

Schering GmbH & Co. Produktions KG,  
Doebereinerstrasse 20,  
D-99427 Weimar, Germany

и

Schering AG,  
Muellerstrasse 170-178,  
D-13342 Berlin, Germany

**9. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

29.03.2001 г.

