

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
25.02.2020 № 527
Реєстраційне посвідчення
№UA/3057/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
30.07.2021 № 1605

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПРИМОЛЮТ-НОР
(PRIMOLUT-NOR)

Склад:

діюча речовина: норетистерону ацетат;

1 таблетка містить: 5 мг норетистерону ацетату;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, полівідон 25000, тальк, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору з хрестоподібною рискою з одного боку та «AP» в правильному шестикутнику з другого.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз та препарати, що застосовуються при патології статевої сфери. Гестагени.

Код АТХ G03D C02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Норетистерон – це прогестаген. У жінок, чутливих до дії естрогенів, при курсовому пероральному прийомі 100–150 мг норетистерону протягом одного менструального циклу можна досягти суттєвої зміни ендометрію, тобто від проліферативного до секреторного стану. Секреція гонадотропінів та ановуляція інгібуються при щоденному прийомі 0,5 мг ацетату норетистерону.

Норетистерон є пірогенною речовиною і впливає на базову температуру тіла.

Фармакокінетика.

- **Абсорбція.**

Норетистерону ацетат при абсорбції та при першому проходженні через печінку гідролізується в норетистерон, діючу речовину лікарського засобу, та в оцтову кислоту. Найвища концентрація норетистерону в плазмі крові становить 18 нг/мл (після прийому 5 мг норетистерону ацетату) та 25 нг/мл (після прийому 10 мг норетистерону ацетату). Ці показники досягаються через 2 години після прийому однієї таблетки лікарського засобу Примолют-Нор. Згідно з дослідженням відносної біодоступності, діюча речовина повністю вивільняється із таблетки.

- **Розподіл.**

Норетистерон зв'язується з білками плазми крові та з глобуліном, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС). Лише близько 3–4 % загальної концентрації діючої речовини в плазмі крові

знаходиться у вигляді вільного стероїду, приблизно 35 % зв'язується із ГЗСС, а 61 % зв'язується з альбуміном. Уявний об'єм розподілу норетистерону становить $4,4 \pm 1,3$ л/кг. Після перорального прийому розподіл діючої речовини в плазмі крові має двофазний характер. Період напіврозпаду в плазмі крові для першої та другої фаз становить 1–3 години та 5–13 годин відповідно.

- Умови підтримання стабільного стану.

При багаторазовому щоденному прийомі норетистерону накопичення цієї речовини є малоймовірним через відносно короткий період напіввиведення з плазми крові. Однак, якщо щоденно також приймаються препарати-індуктори ГЗСС, такі як етинілестрадіол, можливе підвищення концентрації норетистерону в плазмі крові завдяки його зв'язуванню із ГЗСС.

- Метаболізм.

Норетистерон метаболізується, головним чином, шляхом насичення подвійного зв'язку кільця А та вкороченням 3-кето групи до групи гідроксилу, після чого відбувається зв'язування із відповідними сульфатами й глюкуронідами. Деякі з метаболітів виводяться з плазми крові надзвичайно повільно, період їх напіврозпаду в плазмі крові становить близько 67 годин. Тому протягом тривалого лікування зі щоденним пероральним прийомом норетистерону деякі з метаболітів накопичуються у плазмі крові.

Норетистерон метаболізується частково в етинілестрадіол, тобто з кожного міліграма норетистерону, що приймається перорально, формується кількість етинілестрадіолу, що дорівнює пероральній дозі для людини приблизно 4–6 мкг.

- Виведення.

Норетистерон не виводиться у незмінену вигляді в значній кількості. Здебільшого метаболіти зі вкороченим кільцем А та гідроксилати, а також їх з'єднання (глюкуроніди й сульфати) виводяться із сечею та калом у пропорції 7:3. Більша частина метаболітів, що екскретуються нирками, виводиться приблизно через 24 години, період їх напіврозпаду в плазмі крові становить близько 19 годин.

Норетистерон проникає у грудне молоко. Концентрація цієї речовини у молоці становить близько 10 % від плазмових показників матері незалежно від способу прийому. Беручи до уваги, що в середньому максимальний рівень діючої речовини в плазмі крові матері становить 16 нг/мл, а щоденний об'єм годування становить близько 600 мл молока, то до дитини може потрапити максимум близько 1 мкг цієї речовини (0,02 % дози матері).

Клінічні характеристики.

Показання.

Вторинна аменорея та ендометріоз.

Протипоказання.

Не слід застосовувати препарат Примолют-Нор за наявності будь-якого зі станів або захворювань, зазначених нижче. Якщо один із них виникне під час лікування препаратом Примолют-Нор, прийом препарату слід негайно припинити.

- Вагітність або підозра на неї.
- Годування груддю.
- Венозні або артеріальні тромботичні/тромбоемболічні явища (наприклад інфаркт міокарда, інсульт, транзиторна ішемічна атака, тромбоз глибоких вен, легенева тромбоемболія) нині або в анамнезі.
- Наявність на даний час або в анамнезі передвісників тромбозу (таких як транзиторна ішемічна атака, стенокардія).
- Наявність факторів високого ризику артеріального тромбозу (див. розділ «Особливості застосування»).
- Мігрень із вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі.
- Цукровий діабет із судинними ускладненнями.
- Тяжкі захворювання печінки нині або в минулому, доки показники функції печінки не повернуться до нормальних значень.

- Синдром Дубіна – Джонсона, синдром Ротора, а також жовтяниця чи випадки вираженого шкірного свербіжу впродовж попередніх вагітностей.
- Попередні випадки пемфігоїду вагітних (герпес вагітних).
- Доброякісні або злоякісні пухлини печінки в даний час чи в минулому.
- Злоякісні пухлини, що є залежними від впливу статевих гормонів, або підозра щодо їх наявності (наприклад, статевих органів або молочної залози).
- Підвищена чутливість до норетистерону або до будь-якого з допоміжних компонентів препарату.
- Наявність в анамнезі ідіопатичної жовтяниці або сильного свербіжу під час вагітності.
- Вагінальна кровотеча нестановленої етіології.
- Нелікована гіперплазія ендометрію.
- Застосування противірусних препаратів прямої дії, що містять омбітасвір, паритапревір, або дасабувір, або їх комбінації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на лікарський засіб Примолют-Нор

Взаємодії можливі з лікарськими засобами, що індукують мікросомальні ферменти. Це може призвести до збільшення кліренсу статевих гормонів, що в свою чергу спричиняє менструальні кровотечі та/або втрату ефективності контрацептиву.

Індукція ферментів може бути виявлена через декілька днів лікування. Максимальна індукція ферментів загалом спостерігається через декілька тижнів. Після відміни лікування індукція ферментів може тривати близько 4 тижнів.

Діючі речовини, що збільшують кліренс статевих гормонів (зниження ефективності КОК (комбінованих оральних контрацептивів) через індукцію ферментів), наприклад:

фенітоїн, барбітурати, бозентан, примідон, карбамазепін, рифампіцин, ритонавір, невірапін та ефавіренц, також, можливо, окскарбазепін, топірамат, фелбамат, гризеофульвін та лікарські засоби, що містять екстракт звіробою.

Діючі речовини зі змінним впливом на кліренс статевих гормонів

При одночасному застосуванні КОК з багатьма інгібіторами ВІЛ/ВГС-протеази та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази може підвищуватися або знижуватися концентрація естрогенів або прогестагенів у плазмі крові. Ці зміни можуть бути клінічно значущими у деяких випадках.

Діючі речовини, що знижують кліренс КОК (інгібітори ферментів)

Клінічна значущість потенційних взаємодій з інгібіторами ферментів дотепер не відома. Супутнє застосування помірних або сильних інгібіторів СYP3A4, таких як азольні протигрибкові (ітраконазол, вориконазол, флуконазол), верапаміл, макроліди (наприклад кларитроміцин, еритроміцин), дилтіазем та грейпфрутовий сік, може спричинити підвищення концентрації у плазмі крові естрогену або прогестину чи обох речовин. Еторикоксиб у дозах від 60 до 120 мг/добу, як було показано, спричиняє підвищення плазмових концентрацій етинілестрадіолу у 1,4–1,6 раза при одночасному застосуванні із комбінованим оральним контрацептивом, що містив 0,035 мг етинілестрадіолу.

Вплив лікарського засобу Примолют-Нор на інші лікарські засоби

Прогестагени можуть впливати на метаболізм інших лікарських засобів. Відповідно, концентрація у плазмі крові та тканинах може збільшуватися (наприклад, циклоспорин) або зменшуватися (наприклад, ламотриджин). Клінічні дані свідчать про те, що етинілестрадіол пригнічує кліренс субстратів СYP1A2, що, у свою чергу, викликає слабке (наприклад, теофілін) або помірне (наприклад, тизанідин) підвищення їх плазмових концентрацій.

Фармакодинамічні взаємодії

Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/ паритапревір/ ритонавір та дасабувір з додаванням рибавіріну або без такого, збільшує ризик підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Застосування лікарського засобу Примолют-Нор можна відновити через 2

тижні після завершення терапії зазначеною комбінацією.

Інші види взаємодії

Лабораторні тести. Застосування прогестогенів може впливати на результати певних лабораторних аналізів.

Примітка: слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарських засобів, що приймаються одночасно, для виявлення ймовірних взаємодій.

Особливості застосування.

Для попередження вагітності необхідно застосовувати негормональні методи контрацепції (бар'єрні).

Перш ніж розпочати або продовжити лікування із застосуванням лікарського засобу Примолут-Нор, слід провести індивідуальну оцінку співвідношення користь/ризик, якщо існують чи погіршуються будь-які з порушень/ факторів ризику, описаних нижче.

- **Судинні порушення.**

На основі епідеміологічних досліджень встановлено, що пероральний прийом інгібіторів овуляції, що містять естрогени/прогестагени, призводить до збільшення випадків тромбоемболічних розладів. Тому необхідно враховувати можливість підвищення ризику тромбоемболії, насамперед при наявності таких захворювань у анамнезі.

Загальновизнаними факторами ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ) є: особисті чи родинні випадки захворювання в анамнезі (ВТЕ у брата/сестри чи одного з батьків у відносно ранньому віці), вік, ожиріння, тривала іммобілізація, велике хірургічне втручання, важкі травми.

Слід враховувати підвищення ризику тромбоемболії у післяпологовий період.

Слід негайно припинити лікування у разі появи симптомів артеріального чи венозного тромбозу або при підозрі на нього.

У пацієнтів, які мають в анамнезі ВТЕ або відомий тромботичний стан, наявний підвищений ризик розвитку ВТЕ. Лікування стероїдними гормонами може збільшити цей ризик. Пацієнти, які мають особисті або сімейні історії тромбоемболії або рецидивні мимовільні аборти, повинні бути обстежені, щоб виключити схильність до тромбоемболії. Пацієнтів, які застосовують антикоагулянтну терапію, потрібно ретельно оцінити стосовно тромбоемболічних ризиків до початку лікування прогестагенами. При тривалій іммобілізації, плановій операції, особливо в абдомінальній ділянці, ортопедичному хірургічному втручанні на нижніх кінцівках необхідно припинити терапію прогестинами за 4–6 тижнів до операції. Продовження лікування прогестагенами можливе лише після повного відновлення рухового режиму.

- **Пухлини.**

Описано поодинокі випадки доброякісних пухлин печінки і ще рідші – випадки злоякісних пухлин у пацієнтів, які приймають гормональні речовини, що входять до складу лікарського засобу Примолут-Нор. В окремих випадках ці пухлини призводили до загрожуючих життю внутрішньочеревних кровотеч.

У жінок, які приймають КОК, у поодиноких випадках повідомлялося про доброякісні пухлини печінки та дуже рідко – про злоякісні пухлини печінки. У поодиноких випадках ці пухлини призводили до внутрішньочеревних кровотеч, що загрожували життю. Якщо у жінок, які отримують КОК, виникає сильний біль у верхній частині живота, наявні ознаки збільшення печінки або ознаки внутрішньочеревних кровотеч, необхідно диференціювати пухлину печінки.

- **Інші стани.**

Пацієнткам, хворим на цукровий діабет, слід перебувати під ретельним наглядом лікаря.

У поодиноких випадках може виникнути хлоазма, насамперед у жінок із хлоазмою під час вагітності в анамнезі. Жінкам, схильним до появи хлоазм, слід уникати перебування на сонці або під ультрафіолетовими променями під час прийому лікарського засобу Примолут-Нор.

При гострому порушенні зору, екзофтальмі, диплопії або мігрені слід виключити набряк диска зорового нерва або ураження сітківки.

Прогестагени можуть викликати затримку рідини. З обережністю призначати пацієнткам з епілепсією, при мігрені, астмі, серцевій дисфункції.

При застосуванні КПК у жінок із гіпертригліцеридемією або з її наявністю в сімейному анамнезі можливий підвищений ризик розвитку панкреатиту.

Пацієнткам із депресією в анамнезі слід перебувати під пильним контролем лікарів. Необхідно припинити прийом препарату, якщо депресія прогресуватиме.

- Медичне обстеження, огляд та консультація лікаря

Перед початком або відновленням лікування препаратом Примолют-Нор необхідно провести збір повного медичного анамнезу (включаючи сімейний анамнез), жінка повинна пройти повне медичне обстеження, в тому числі і гінекологічний огляд: слід врахувати протипоказання (див. розділ «Протипоказання») та особливості застосування (див. розділ «Особливості застосування») препарату. Дослідження необхідно повторювати періодично протягом лікування препаратом Примолют-Нор. Частота та тип цих досліджень залежать від індивідуальних особливостей кожної окремої жінки, але в обов'язковому порядку вони повинні включати вимірювання артеріального тиску, дослідження молочних залоз, органів черевної порожнини та тазових органів, а також цитологічне дослідження шийки матки.

- Причини негайного припинення лікування.

Первинна поява сильного головного болю і мігрені або збільшення частоти незвично сильної мігрені, раптові порушення сприйняття (наприклад порушення зору або слуху), перші ознаки тромбофлебіту чи симптоми тромбоемболії, відчуття болю і стиснення у грудній клітці, заплановані хірургічні втручання (за 6 тижнів до операції), іммобілізація, поява жовтяниці, розвиток гепатиту (неіктричного), генералізований свербіж, суттєве підвищення артеріального тиску, вагітність.

Додаткові застереження, що базуються на частковому перетворенні норетистерону в етинілестрадіол.

Норетистерон метаболізується частково в етинілестрадіол, тобто з кожного міліграма норетистерону/ норетистерону ацетату, що приймається перорально, формується кількість етинілестрадіолу, що дорівнює пероральній дозі для людини приблизно 4–6 мкг.

Внаслідок часткового перетворення норетистерону в етинілестрадіол передбачається, що застосування лікарського засобу Примолют-Нор може зумовлювати фармакологічні ефекти, подібні до таких при застосуванні комбінованих оральних контрацептивів (КОК). Тому слід брати до уваги наступні загальні застереження пов'язані із застосуванням КОК.

Судинні порушення.

Ризик ВТЕ є найвищим протягом 1-го року застосування. Цей підвищений ризик спостерігається після того, як вперше або повторно (після щонайменше 1 місяця або більшої перерви у прийомі) розпочато прийом КОК.

Епідеміологічні дослідження показали, що частота розвитку ВТЕ у пацієнток, які приймають КОК з низьким вмістом естрогенів (<50 мкг етинілестрадіолу), становить приблизно від 20 до 40 випадків на 100 000 жінок-років, але вказана оцінка ризиків варіює залежно від прогестину. Наведені дані можна порівняти з 5–10 випадками на 100000 жінок-років у осіб, які не приймають пероральні контрацептиви. Застосування будь-яких КОК асоційоване з підвищенням ризику ВТЕ порівняно із таким у разі, коли їх не застосовують. Цей підвищений ризик менше ризику ВТЕ, пов'язаного з вагітністю, який оцінюється як 60 випадків на 100000 вагітностей.

ВТЕ може бути небезпечною для життя та може мати летальні наслідки (у 1-2 % випадків).

ВТЕ, що проявляється тромбозом глибоких вен та/або тромбоемболією легеневої артерії, може виникнути під час прийому будь-якого КОК.

Надзвичайно рідко повідомлялося про виникнення тромбозу в інших кровоносних судинах, наприклад, артеріях і венах печінки, нирок, мезентеріальних судинах, венах і артеріях головного мозку або сітківки, у жінок, які застосовують КОК.

Застосування КОК пов'язано з підвищеним ризиком гострого інфаркту міокарда (ГІМ) або інсульту, такий ризик значною мірою залежить від наявності інших чинників ризику.

Загальні ознаки/симптоми артеріальних або венозних тромботичних/тромбоемболічних явищ або інсульту можуть включати:

- сильний біль у гомілковій ділянці однієї ноги; набряк гомілки;
- раптовий виражений біль у грудній клітці з можливою іррадіацією в ліву руку;
- раптову задишку;

- раптовий напад кашлю;
- будь-який незвичний, сильний і тривалий головний біль;
- раптову часткову або повну втрату зору;
- двоїння в очах;
- невиразне мовлення або афазію;
- запаморочення;
- колапс з або без фокальної епілепсії;
- слабкість або раптове оніміння однієї сторони або частини тіла;
- порушення рухів;
- гострий живіт.

Можливе підвищення синергічного ризику тромбозу слід брати до уваги у жінок із комбінацією/поєднанням кількох факторів ризику або окремим серйозним фактором ризику. Зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором. Якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим, не слід призначати КОК (див. розділ «Протипоказання»).

Ризик розвитку венозних або артеріальних тромботичних/тромбоемболічних явищ або інсульту зростає з наявністю таких факторів:

- вік;
- ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м²);
- відповідний сімейний анамнез (тобто наявність у рідних братів, сестер або батьків венозної або артеріальної тромбоемболії у відносно ранньому віці). Якщо є підозра щодо спадкової схильності, жінку необхідно направити до відповідного спеціаліста на консультацію, перш ніж прийняти рішення щодо застосування КОК;
- тривала іммобілізація, велике оперативне втручання, будь-яка операція на нижніх кінцівках або обширна травма. У цих ситуаціях бажано припинити використання КОК (у разі планової операції принаймні за 4 тижні до втручання) та не відновлювати прийом препарату до ремобілізації;
- паління (при інтенсивному палінні та з віком ризик зростає, особливо у жінок віком понад 35 років);
- дисліпопротеїнемія;
- артеріальна гіпертензія;
- мігрень (збільшення частоти і тяжкості мігрені під час використання КОК можуть бути продромальними явищами порушення мозкового кровообігу і, отже, є підставою для негайного припинення прийому КОК);
- патологія клапанів серця;
- фібриляція передсердь.

Немає єдиної думки щодо можливого впливу варикозу вен та поверхневого тромбофлебиту на розвиток ВТЕ.

Інші стани, що асоціювалися з небажаними ефектами з боку системи кровообігу, включають: цукровий діабет, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічні запальні захворювання кишечника (хвороба Крона і неспецифічний виразковий коліт) та серпоподібноклітинну анемію.

Зростання частоти виникнення або тяжкості перебігу мігрені під час застосування КОК можуть бути продромальними явищами порушення мозкового кровообігу і, отже, є підставою для негайного припинення прийому КОК.

Біохімічні фактори, що можуть вказувати на спадкову або набуту схильність до венозного або артеріального тромбозу, включають: резистентність до активованого протеїну С (APC), гіпергомоцистеїнемію, недостатність антитромбіну III, недостатність протеїну С, недостатність протеїну S, антифосфоліпідні антитіла (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт).

Під час оцінки співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу лікар має пам'ятати, що належне ведення пацієнтки може знизити відносний ризик розвитку тромбозу і

що ризик ВТЕ, пов'язаний із вагітністю, вищий, ніж ризик, пов'язаний із застосуванням низькодозових КОК (<0,05 мг етинілестрадіолу).

- **Онкологічні захворювання**

Найважливіший фактор ризику розвитку раку шийки матки – це персистенція папіломавірусної інфекції (HPV). Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на підвищення ризику розвитку раку шийки матки при довготривалому застосуванні КОК. Проте, це твердження залишається суперечливим, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховують супутні фактори ризику, такі як вища частота цервікального скринінгу, статева поведінка, включаючи застосування бар'єрних контрацептивних методів.

Мета-аналіз 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику (ВР = 1,24) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після припинення застосування КОК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення частоти раку молочної залози у жінок, які застосовують у даний час або нещодавно застосовували КОК, є незначним порівняно із загальним ризиком раку молочної залози. Результати цих досліджень не надають доказів існування причинного взаємозв'язку. Виявлене підвищення ризику може бути зумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК, так і біологічною дією КОК або поєднанням обох факторів. Відзначено, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які будь-коли приймали КОК, як правило, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не застосовував КОК.

Новоутворення можуть становити загрозу життю або призводити до летального наслідку.

- **Інші стани**

Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які приймають КОК, клінічно значущі підвищення спостерігаються рідко. Однак, якщо під час прийому КОК розвивається стійка клінічно значуща артеріальна гіпертензія, лікар має відмінити КОК і розпочати лікування артеріальної гіпертензії. Якщо після антигіпертензивної терапії буде досягнутий нормальний рівень артеріального тиску, прийом КОК можна відновити, якщо це вважатиметься доцільним.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань у період вагітності та при застосуванні КОК, однак їх зв'язок із застосуванням КОК остаточно не доведений: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестазом; утворення жовчних каменів; порфірія; системний червоний вовчак; гемолітико-уремічний синдром; хорея Сиденгама; герпес вагітних; втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть спричиняти або загострити симптоми захворювання.

Гострі або хронічні порушення функції печінки можуть вимагати призупинення прийому КОК до нормалізації показників функції печінки. Рецидив холестатичної жовтяниці, що вперше маніфестувала у період вагітності або попереднього застосування статевих стероїдів, вимагає припинення прийому КОК. Хвороба Крона та виразковий коліт асоціюються з прийомом КОК.

- **Вплив на результати лабораторних досліджень.**

Прийом прогестагенів може впливати на результати деяких лабораторних досліджень.

Підвищення рівня АЛТ

У ході клінічних досліджень за участю пацієнтів, які отримували терапію для лікування вірусного гепатиту С лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір з додаванням рибавіріну або без такого, підвищення рівня трансаміназ (АЛТ) у понад 5 разів вище верхньої межі норми (ВМН) спостерігалось значно частіше у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як комбіновані гормональні контрацептиви (КГК). Оскільки норетистерон частково метаболізується до етинілестрадіолу, то дане застереження стосується жінок, які приймають норетистерон (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Попередження стосовно допоміжних речовин.

Цей лікарський засіб містить лактозу. Пацієнти зі спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази Лаппа чи поганим всмоктуванням глюкози або галактози не повинні застосовувати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування лікарського засобу Примолют-Нор протипоказане жінкам під час вагітності та у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Невідомо.

Спосіб застосування та дози.

Для попередження вагітності необхідно застосовувати негормональні методи контрацепції (бар'єрні).

Дозування.

- Вторинна аменорея.

Гормональне лікування вторинної аменореї можна проводити тільки після виключення вагітності.

Перед початком лікування вторинної аменореї слід виключити наявність пухлини гіпофіза, що виділяє пролактин. Не можна виключити, що макроаденоми збільшуються у розмірах під дією високих доз естрогенів впродовж тривалого періоду часу.

До початку застосування препарату Примолют-Нор необхідно підготувати ендометрій за допомогою естрогену (наприклад, протягом 14 днів). Після цього приймають 1–2 таблетки лікарського засобу Примолют-Нор на добу протягом 10 днів. Кровотеча відміни розпочинається через кілька днів після прийому останньої таблетки.

При досягненні достатнього вироблення естрогенів організмом можна зробити спробу припинити лікування естрогенами та викликати циклічну кровотечу шляхом застосування 1 таблетки лікарського засобу Примолют-Нор 2 рази на добу з 16 по 25-й день циклу.

- Ендометріоз.

Лікування розпочинають між 1-м і 5-м днем циклу з прийому препарату Примолют-Нор по 1 таблетці 2 рази на добу. У разі виникнення кровомазання необхідно підвищити дозу і приймати 2 рази на добу по 2 таблетки препарату Примолют-Нор. Після припинення кровотечі можна зменшити дозу до початкової. Тривалість курсу лікування становить не менше ніж 4–6 місяців. При безперервному щоденному застосуванні препарату овуляція і менструація зазвичай відсутні.

Спосіб застосування.

Таблетки приймають, запиваючи невеликою кількістю рідини та не розжовуючи.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям.

Передозування.

Дослідження гострої токсичності не продемонстрували ризику гострих побічних реакцій при випадковому прийомі препарату в дозі, що в кілька разів перевищує щоденну терапевтичну дозу.

Побічні реакції.

Побічні реакції найчастіше спостерігаються у перші місяці прийому препарату Примолют-Нор. З часом їх кількість зменшується. Нижче описано побічні реакції у пацієток, які приймали Примолют-Нор. Проте причинно-наслідковий зв'язок може бути підтверджений не завжди.

У наведеній нижче таблиці зазначено побічні реакції за класифікацією Система Орган Клас (MedDRA SOCs). Побічні реакції подані в порядку зниження ступеня тяжкості в межах кожного показника. Дані про частоту побічних реакцій базуються на результатах постмаркетингових досліджень та даних наукової літератури.

Система Орган Клас	Дуже часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, <1/10)	Нечасто ($\geq 1/1000$, <1/100)	Поодинокі ($\geq 1/10000$, <1/1000)	Рідкісні (<1/10000)
З боку імунної системи				Реакції гіперчутливості	
З боку нервової системи		Головний біль	Мігрень		
З боку органів зору					Порушення зору
З боку дихальної системи, органів середостіння та грудної клітки					Задишка
З боку шлунково-кишкового тракту		Нудота			
З боку шкіри й підшкірної клітковини				Кропив'янка, висип	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Маткові/вагінальні кровотечі, в тому числі кровомазання*. Неінтенсивна менструація (гіпоменорея*)	Аменорея*			
Порушення загального стану		Набряк			

*При ендометріозі.

Для опису певної реакції, її симптомів і пов'язаних із цим порушень були використані відповідні терміни MedDRA.

Частота невідома (не може бути визначена з наявних даних) (див. детально в розділі «Особливості застосування»):

- тромбоемболія,
- пухлини печінки, які призводять до внутрішньочеревних кровотеч,
- хлоазма,
- сильний головний біль і мігрень або збільшення частоти незвично сильної мігрені; раптові розлади сприйняття; перші ознаки тромбофлебіту чи симптоми тромбоемболії; відчуття болю й стиснення у грудній клітці; поява жовтяниці, розвиток гепатиту, свербіж шкіри, суттєве підвищення артеріального тиску.

Також спостерігалися запаморочення, посилення депресії, біль у животі, холестаза.

Дуже високі дози препарату Примолют-Нор можуть в окремих випадках призвести до холестатичних порушень печінки.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження є дуже важливими. Це дає можливість здійснювати контроль співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі не вище 30°C.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 15 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Байер Ваймар ГмбХ і Ко. КГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Доберайнерштрассе 20, 99427 Ваймар, Німеччина.

Дата останнього перегляду.