

sp.zn.sukls237058/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Norethisteron Zentiva 5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje norethisteroni acetat 5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 133,95 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé tablety s půlicí rýhou.

Tabletu lze dělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Terapie (zastavení) dysfunkčního krvácení z dělohy a prevence jeho recidivy.
- Načasování (odsun) menstruace.
- Endometrióza.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Terapie dysfunkčního krvácení

Obvykle se podává 10 mg norethisteron-acetátu (2× denně 5 mg) po dobu 10 dnů. Již začaté podávání se nepřerušuje a pokračuje celých 10 dnů, i když krvácení přestalo (obvykle do 72 hodin od začátku léčby). Několik dnů po skončení léčby nastává krvácení z odloučení děložní sliznice. Inherentní estrogenní aktivita norethisteron-acetátu (jeho metabolitů) je ve většině případů dostačující a není nutno přidávat estrogen. Totéž platí i o jeho androgenní účinnosti, jen výjimečně (u žen v premenopauze) je vhodné přidávat 10 mg methyltestosteronu denně. Selhání léčebného účinku norethisteron-acetátu téměř s jistotou upozorňuje na organickou příčinu děložního krvácení.

Prevence recidivy dysfunkčního krvácení

Obvykle se podává 10 mg norethisteron-acetátu denně od 17. dne cyklu (při původním kratším cyklu již od 14. dne) po dobu 10 dnů; po stabilizaci cyklu lze dávku snížit na 5 mg denně, případně na 10 mg denně, v tomto případě se podává jen 5 dnů, od 22., respektive 19. dne cyklu. Hypermenorea nebo menoragie, která neustoupí při tomto způsobu léčby, ani při kombinaci norethisteron-acetátu po přidání methyltestosteronu, navozuje podezření na přítomnost organické příčiny onemocnění (nejčastěji submukózní myom, dokazatelný RTG hysterografií).

Odsun menstruace

Obvykle se podává 2× denně 5 mg norethisteron-acetátu, začíná se nejméně 3 dny před očekávaným začátkem menstruace a s aplikací se pokračuje během celé doby žádaného odsunu menstruace, která začne obvykle krátce po přerušení podávání (2.- 4. den).

Terapie endometriózy

Zpočátku se obvykle podává 5 mg norethisteron-acetátu denně od 5. dne cyklu, při případném krvácení z průniku lze dávku přechodně zvýšit na 2násobek, při opakovaném krvácení se denní dávka trvale zvýší na 10 mg denně. Ve většině případů lze dosáhnout amenoreu denní dávkou 10-15 mg podávanou 6-9 měsíců. Někdy se doporučuje začínat hned s denní dávkou 10 mg, při krvácení z průniku se dávkování přechodně zvyšuje na 20 mg denně.

Způsob podání

Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo i po jídle.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedou v bodě 6.1.
- Těhotenství (známé nebo předpokládané) a kojení.
- Karcinom prsu s výjimkou indikovaných případů.
- Závažné onemocnění jater akutní nebo v anamnéze (hepatitida, tumor jater, ikterus nebo pruritus v těhotenství), Dubin-Johnsonův syndrom, Rotorův syndrom).
- Aktivní tromboflebitida nebo tromboembolické onemocnění.
- Urogenitální krvácení neznámé etiologie.
- Hirsutismus.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Norethisteron je indikován u dospívajících pacientek, fertálních a premenopauzálních žen.

Perorální progestiny a tedy i norethisteron zvyšují výskyt tromboembolických onemocnění, možnost zvýšeného rizika je u pacientek, u nichž již k tromboembolickému onemocnění došlo, zejména u pacientek s těžkou cukrovkou s cévními změnami a u pacientek se srpkovitou anémií.

Norethisteron může vyvolat cholestatickou žloutenku a další závažná onemocnění jater včetně vzniku benigních nebo maligních nádorů.

Před zahájením léčby norethisteronem je nezbytné pečlivé celkové lékařské vyšetření včetně gynekologického vyšetření, vyšetření prsů a cytologického stěru z děložního hrdla. Je nutné vyloučit těhotenství. Preventivně je vhodné tato vyšetření opakovat během dlouhodobé léčby norethisteronem každých 6 měsíců.

Pro estrogenní účinek svých metabolitů je norethisteron absolutně nevhodný k progesteronovému testu.

Norethisteron může pro estrogenní účinek svých metabolitů urychlit vývoj karcinomu prsu. Norethisteron může ovlivnit testy na stanovení hladin gonadotropinu, pregnandiolu, kortisolu (hladiny snižuje) a progesteronu, testosteronu a glukózy (hladiny zvyšuje).

Léčba diabetičky norethisteronem vyžaduje přísný lékařský dohled. Především vyšší dávky norethisteronu mohou vést ke snížení glukózové tolerance dosud ne zcela známým mechanismem.

Opatrnosti je třeba u pacientek se závažným onemocněním CNS (především epilepsií), dále u migrenózních stavů v anamnéze, pokročilé srdeční nedostatečnosti, astmatu nebo nedostatečně kontrolované hypertenze.

Přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Norethisteron statisticky významně zvyšuje plazmatické hladiny a toxicitu cyklosporinu. Norethisteron může inhibovat biotransformaci léčiv, která se biotransformují N-demethylací (např. aminofenazonu). Vliv norethisteronu je zřetelný až při velmi vysokých dávkách, ale i nízké dávky (0,35 mg) mohou statisticky významně ovlivňovat biotransformaci léčiv, jako je aminofenazon. Účinnost norethisteronu snižují rifampicin a rifabutin indukci jeho jaterní biotransformace. Při současné terapii norethisteronem a rifampicinem nebo rifabutinem dochází ke snížení plazmatických hladin norethisteronu, zvýšení jeho celkového clearance (na přibližně dvojnásobek a více) a ke zkrácení jeho biologického poločasu (na přibližně polovinu). Účinnost norethisteronu snižují karbamazepin, oxakarbazepin, fenobarbital, fenytoin a primidon indukci jeho jaterní biotransformace. Podobný vliv má i extrakt z třezalky (*Hypericum perforatum*). Účinnost norethisteronu mohou snižovat antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, makrolidy, tetracykliny), která mohou bránit enterohepatálnímu oběhu některých metabolitů norethisteronu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Z experimentů na zvířatech a z epidemiologických studií u lidí vyplývá, že norethisteron nepříznivě ovlivňuje vývoj plodu. Norethisteron je kontraindikován v těhotenství.

Kojení

Norethisteron proniká do mateřského mléka v množství odpovídajícím 10-20 % koncentrací v plazmě matky. Kojenec může denně přijmout v mateřském mléku přibližně 0,02 % dávky podané matce. Použití norethisteronu v období kojení je kontraindikováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Norethisteron nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky norethisteron-acetátu jsou obvykle přechodné, většina spontánně odezní i bez případné terapie.

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Endokrinní poruchy	méně časté	suprese nadledvin, Cushingův syndrom
Poruchy metabolismu a výživy	není známo	hyperglykemie

Psychiatrické poruchy	velmi časté	poruchy spánku
	časté	snížené libido, deprese
Poruchy nervového systému	velmi časté	bolest hlavy
	není známo	křeče
Cévní poruchy	časté	návaly horka
	méně časté	tromboembolické komplikace
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	vzácné	cholestatický ikterus
	není známo	reverzibilní poruchy jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	kožní reakce, akneiformní dermatitida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	časté	amenorea, menorigie, špinění, napětí v prsou, bolestivost prsů, zvětšení vaječníku, ovariální cysta
	vzácné	galaktorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	podrážděnost, otoky
Vyšetření	časté	změny tělesné hmotnosti, zvýšená tělesná hmotnost

Důvody k okamžitému přerušení léčby

Těhotenství, karcinom prsu s výjimkou indikovaných případů, ikterus, hepatitida, výrazný vzestup krevního tlaku, intenzivní migrenózní bolesti hlavy, náhlé poruchy vnímání (vidění, slyšení), první příznaky tromboflebitidy nebo tromboembolie, plánované operace (6 týdnů předem), imobilizace (po úrazech, při těžké nemoci).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Náhodné nebo úmyslné akutní předávkování je obvykle spojeno s nauzeou, zvracením nebo poškozením jaterního parenchymu. Norethisteron-acetát je považován za středně toxickou látku a očekávaná letální dávka v humánní medicíně je odhadována na 0,5-5 g/kg.

K základním opatřením při předávkování nebo intoxikaci patří přerušení terapie a v případě potřeby dostatečná ventilace a oxygenace. Možné je podání aktivního uhlí v obvyklých dávkách (úvodní dávka 25-100 g, v případě potřeby dále 12,5 g každou hodinu, nebo 25 g každé 2 hodiny, či 50 g každé 4 hodiny).

Při dlouhodobém podávání vysokých dávek (např. při terapii nádorových onemocnění) byly popsány cholestatické změny jater, bolesti hlavy, závratě, poruchy menstruačního cyklu, deprese a snížení libida. Tyto projevy chronické toxicity se obvykle upravily po ukončení podávání norethisteronu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, deriváty estrenu;
ATC kód: G03DC02.

Mechanismus účinku

Norethisteron je syntetický ženský hormon ze skupiny progestinů (gestagenů), jehož biologické účinky jsou podobné ostatním progestinům. Pasivní difúzí proniká do cílových buněk, kde se váže na „rozpusťné“ cytosolové receptory. Komplex receptor-norethisteron iniciuje transkripci a následně proteosyntézu, která vede k celé řadě farmakodynamických účinků.

Farmakodynamické účinky

Transformuje endometrium z proliferační fáze do fáze sekreční (má tedy na endometrium účinek antiproliferativní), což je cílem terapie dysfunkčního děložního krvácení. Norethisteron rovněž inhibuje sekreci hypofyzárních gonadotropinů, brání zrání folikulů a ovulaci. Dávka 5 mg norethisteronu denně podávaná od 5. dne menstruačního cyklu spolehlivě zablokuje ovulaci. Stejně jako progesteron zvyšuje norethisteron bazální tělesnou teplotu přibližně o 0,5 - 1 °C. Nižší dávky norethisteronu mají prostřednictvím inhibice sekrece gonadotropinů kontracepční účinek.

Definovaná denní dávka: 5 mg po perorálním podání

Ve vysokých dávkách má antineoplastický účinek, jehož přesný mechanismus není dosud znám (patrně spočívá v kompletní supresi osy hypothalamus-hypofýza-nadleviny). Lze jej využít k terapii některých estrogen nebo testosteron dependentních nádorů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Po perorálním podání se norethisteron rychle a prakticky kompletně absorbuje. Již během absorpce a v průběhu prvního průchodu játry se norethisteron-acetát hydrolyzuje na léčivou látku norethisteron a kyselinu octovou. Absolutní biologická dostupnost norethisteronu je přibližně 60 %. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje norethisteron za 1–3 hodiny po perorálním podání. Více než 95 % norethisteronu se váže na bílkoviny plazmy, z větší části na albumin (asi 60 %) a dále na specifické vazebné proteiny (SHBG, asi 35 %). Zdánlivý distribuční objem norethisteronu v ustáleném stavu je 4 l/kg, což vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny svědčí o vysoké tkáňové distribuci.

Biotransformace

Norethisteron se biotransformuje ve většině tkání, hlavně v játrech, podstatně méně pak v ledvinách a střevě. Hlavní cesta biotransformace v játrech spočívá v redukci alfa-beta nenasycené vazby kruhu A sterolové struktury, při níž vznikají tetrahydrosteroly, které jsou dále konjugovány, především na sulfáty a částečně též na glukuronidy. Vylučuje se ve formě metabolitů (sulfáty a glukuronidy) močí (33-81 %) a stolicí (35-43 %).

Eliminace

Eliminační poločas kolísá od 4 do 13 hodin (průměrně 7,6 hodiny). Některé ve vodě rozpustné metabolity mají biologický poločas výrazně delší (42-67 hodin).

Norethisteron přechází do mateřského mléka, kde dosahuje 10-20 % plazmatické koncentrace, rovněž prochází hematoencefalickou a placentární bariérou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie provedené na potkanech, myších, psech nebo opicích prokázaly relativně nízkou akutní toxicitu norethisteronu. Očekávaná LD₅₀ u lidí se pohybuje mezi 0,5-5 g/kg. Z hlediska chronické toxicity vede dlouhodobé podávání norethisteronu (především ve vyšších dávkách) u lidí ke zvýšení rizika vzniku tromboembolické choroby, k mírnému zvýšení krevního tlaku a k možnosti hepatotoxicity (zvýšení hodnot jaterních aminotransferáz, cholestatická žloutenka, hepatitida).

Norethisteron, norethisteron-acetát a norethisteron-enantát nemají mutagenní vlastnosti *in vitro*. V některých testech genotoxicity byl prokázán vznik chromozomálních aberací.

Norethisteron nemá přímé kancerogenní vlastnosti *in vitro* a *in vivo* na zvířecích modelech. Norethisteron je však biotransformován na řadu metabolitů, z nichž některé mají poměrně výrazný estrogenní účinek a mohou stimulovat růst estrogen-dependentních nádorů.

Reprodukční studie provedené na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky norethisteronu. Z experimentů na zvířatech a z epidemiologických studií u lidí vyplývá, že norethisteron nepříznivě ovlivňuje vývoj plodu (vede k virilizaci a vzniku hypoplastických ovárií nebo ke kryptorchismu). Norethisteron přestupuje do mateřského mléka.

Bezpečnost norethisteronu byla navíc prověřena jeho dlouhodobým používáním v klinické praxi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy,
předbobtnalý kukuřičný škrob,
formaldehyd-kasein,
magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (PVC fólie/hliníková fólie), krabička.
Velikost balení: 30, 45 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, a. s., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/999/69-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1969

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 1. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 10. 2020