

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primolut N 5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 5 mg noretisteronia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 70,2 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valmisteen kuvaus: Valkoinen, pyöreä, ristikkäisuurteinen tabletti, jonka toisella puolella on kuusikulmiossa tunnus AN. Tabletin halkaisija on 7 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vuotohäiriöt, primaarinen ja sekundaarinen amenorrea, kuukautisia edeltävä oireyhtymä, mastopatia, kuukautisten siirtäminen, endometriooosi.

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Tabletit on tarkoitettu nieltäväksi kokonaisina nesteen kera.

Primolut N -tablettien teho saattaa heikentyä, jos tabletin ottaminen unohtuu. Vain viimeiseksi unohdettu tabletti tulisi ottaa niin pian kuin mahdollista, ja seuraava tabletti otetaan normaaliin aikaan seuraavana päivänä.

Jos raskauden ehkäisyä tarvitaan, tulee lisäksi käyttää muuta kuin hormonaalista ehkäisymenetelmää (estemenetelmä).

Annostus

Vuotohäiriöt

Kohtuperäinen vuoto, johon ei liity elinvaurioita, saadaan loppumaan 1–3 päivän kuluessa annoksella 1 tabletti 3 kertaa päivässä 10 päivän ajan. Hoidon onnistumisen takaamiseksi Primolut N -tablettien ottamista tulee jatkaa yhteensä 10 päivän ajan. Normaalia kuukautisvuotoa intensiteetiltään ja kestoltaan muistuttava tyhjennysvuoto alkaa noin 2–4 päivää hoidon lopettamisen jälkeen.

Vähäinen vuoto hoidon aikana

Joskus potilaalla saattaa esiintyä vähäistä vuotoa vielä sen jälkeen, kun vuoto on ensin saatu tyrehdytettyä. Tablettien ottamista ei pidä keskeyttää, vaikka vähäistä vuotoa esiintyisikin.

Verenvuodon jatkuminen, voimakas läpivuoto

Jos vuoto ei lopu säännöllisestä tablettien ottamisesta huolimatta, tulee elimellisen tai ekstragenitaalisen syyn (esim. polyypit, kohdunkaulan tai kohdun limakalvon syöpä, myooma, abortin jälkeen kohtuun jääneet jäänteet, kohdunulkoinen raskaus, hyytymishäiriöt) mahdollisuutta harkita jatkotoimenpiteitä varten. Näin tulee tehdä myös, jos runsas verenvuoto alkaa vuodon loppumisen jälkeen, vaikka tablettihoito jatkuu edelleen.

Vuotohäiriöiden uusiutumisen estäminen

Vuotohäiriöiden uusiutumisen estämiseksi anovulatorisen kierron yhteydessä Primolut N -tabletteja suositellaan käytettäväksi profylaktisesti: 1 tabletti 1–2 kertaa päivässä kierron 16.–25. päivinä (kierron 1. päivä = 1. vuotopäivä). Tyhjennysvuoto alkaa muutaman päivän kuluttua tablettien ottamisen lopettamisesta.

Primaarinen ja sekundaarinen amenorrea

Raskauden mahdollisuus tulee sulkea pois ennen sekundaarisen amenorrean hoitoa hormonivalmisteilla.

Ennen hoidon alkua tulisi sulkea pois prolaktiinia tuottavan aivolisäkekasvaimen olemassaolo, sillä nykytietämyksen mukaan suuria estrogeeniannoksia pitkään käytettäessä ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että makroadenoomien koko kasvaa.

Kuukautisvuotoa muistuttavan vuodon aikaansaamiseksi potilaalle tulee antaa estrogeenia (esim. 14 päivän ajan) ennen Primolut N -hoidon aloittamista. Estrogeenihoitoon lisätään Primolut N annoksella 1 tabletti 1–2 kertaa päivässä 10 päivän ajan. Tyhjennysvuoto alkaa muutaman päivän kuluttua tablettien ottamisen lopettamisesta.

Jos riittävä endogeeninen estrogeenituotanto on saatu aikaan, estrogeenin antaminen voidaan lopettaa ja syklin mukainen vuoto voidaan yrittää saada alkamaan Primolut N -annoksella 1 tabletti 2 kertaa päivässä kierron 16.–25. päivänä.

Kuukautisia edeltävä oireyhtymä, mastopatia

Kuukautisia edeltäviä oireita, kuten päänsärkyä, alakuloisuutta, turvotusta ja rintojen aristusta, voidaan lievittää annoksella 1 tabletti 1–3 kertaa päivässä kierron luteaalivaiheen aikana.

Kuukautisten siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää myöhemmäksi Primolut N -tableteilla, mutta vain sellaisen kierron aikana, jolloin raskaus ei ole mahdollinen.

Annostus: 1 tabletti 2–3 kertaa päivässä enintään 10–14 päivän ajan. Tablettien ottaminen aloitetaan noin 3 päivää ennen oletettua kuukautisten alkamista. Vuoto alkaa 2–3 päivän kuluttua hoidon lopettamisesta.

Endometrioosi

Hoito aloitetaan kierron 1.–5. päivänä annoksella 1 tabletti 2 kertaa päivässä. Jos potilaalla esiintyy tiputteluvuotoa, annosta lisätään 2 tablettiin 2 kertaa päivässä. Jos vuoto lakkaa, voidaan palata alkuperäiseen annostukseen. Hoitoa jatketaan vähintään 4–6 kuukauden ajan. Päivittäisen hoidon aikana ei yleensä esiinny ovulaatioita eikä kuukautisvuotoja.

Tyhjennysvuoto alkaa, kun hormonihoito lopetetaan.

4.3 Vasta-aiheet

Primolut N -tabletteja ei tule käyttää, jos potilaalla on jokin alla mainituista tiloista; niihin liittyviä tietoja on kerätty myös pelkästään progestiinia sisältävien valmisteiden sekä yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä. Jos jokin alla mainituista todetaan Primolut N -tablettien käytön aikana, valmisteiden käyttö tulee lopettaa välittömästi:

- raskaus tai sen epäily
- imetys
- aktiivinen tai aiemmin sairastettu laskimon tai valtimon tromboottinen tai tromboembolinen tapahtuma (esim. syvä laskimotukos, keuhkoembolia, sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuma
- aktiivinen tai aiemmin sairastettu tromboosin ennakko-oire (esim. ohimenevä iskeeminen kohtaus, angina pectoris)
- kohonnut laskimo- tai valtimotromboosin riski (ks. kohta 4.4)
- aiemmin esiintynyt migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
- diabetes mellitus, johon liittyy verisuonikomplikaatioita
- vakava maksasairaus (myös aiemmin sairastettu), jos maksan toiminta-arvot eivät ole palautuneet normaaliksi
- hyvän- tai pahanlaatuiset maksakasvaimet (myös aiemmin sairastetut)
- sukupuolihormoneista riippuvaiset pahanlaatuiset muutokset tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.

Primolut N -valmisteen samanaikainen käyttö ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviriin yhdistelmää sekä dasabuviriin sisältävien lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla on jokin alla mainituista sairauksista tai riskitekijöistä tai se pahenee, ovat riskit ja hyödyt analysoitava ennen Primolut N -hoidon aloittamista tai jatkamista.

Verenkiertohäiriöt

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että ovulaation estävien oraalisten estrogeenia ja progestiinia sisältävien valmisteiden käyttö ja tromboembolisten sairauksien suurentunut riski ovat yhteydessä toisiinsa. Tromboembolisen riskin suureneminen tulee pitää mielessä erityisesti, jos potilaalla on aiemmin ollut tromboembolinen sairaus.

Laskimotukoksen tunnettuja riskitekijöitä ovat esimerkiksi potilaalla tai hänen lähisuvussaansa aiemmin ilmennyt laskimotukos (sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena ilmennyt laskimotukos), ikä, ylipaino, pitkittynyt liikkumattomuus, suuri leikkaus tai trauma.

Kohonnut laskimotukoksen riski lapsivuodeaikana on otettava huomioon.

Hoito tulee lopettaa välittömästi, jos potilaalla ilmenee laskimo- tai valtimotukoksen oireita tai niitä epäillään.

Kasvaimet

Joskus harvoin noretisteronin kaltaisten hormonien käyttäjillä on raportoitu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisia sisäisiä vatsaonteloverenvuotoja. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun Primolut N -valmisteen käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Muut

Diabeetikkoja tulee seurata huolellisesti Primolut N -hoidon aikana.

Maksaläiskä saattaa joskus ilmetä, etenkin jos potilaalla on ollut niitä aiemmin raskauden aikana. Maksaläiskille alttiiden naisten tulisi välttää altistumista auringonvalolle ja ultraviolettisäteilylle Primolut N -hoidon aikana.

Masennusta aiemmin sairastaneita potilaita tulee seurata huolellisesti, ja lääkkeen käyttö tulee lopettaa, jos aiempaa vakavampia masennusoireita ilmenee hoidon aikana.

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Lääkärintarkastus

Ennen Primolut N -hoidon aloittamista on selvitettävä potilaan aiemmat sairaudet ja tehtävä perusteellinen lääkärintarkastus ja gynekologinen tutkimus ottaen huomioon valmisteen vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). Tutkimukset tulee toistaa Primolut N -hoidon aikana. Tutkimusten tiheys ja luonne sovitaan yksilöllisesti, mutta tutkimusten aikana mitataan yleensä verenpaine, tutkitaan rinnat, alavatsa ja sukupuolielimet ja kohdunkaulasta otetaan irtosolunäyte.

Valmisteen käyttö tulee lopettaa heti, jos potilaalla esiintyy jokin alla luetelluista tiloista:

Ensimmäistä kertaa esiintyvä migreenityyppinen päänsärky tai poikkeuksellisen vaikean päänsäryn ilmeneminen yhä useammin, äkillinen aistitoiminnon häiriö (esim. näkökyvyn tai kuulon häiriöt), tromboflebiitin tai tromboembolisten tapahtumien ensioireet (esim. jalkojen epätavallinen kipu tai turvotus, hengittäessä tai yskiessä ilmenevä pistävä kipu ilman selvää syytä), kipu ja puristava tunne rinnassa, sovitettu leikkaus (6 viikkoa ennen), immobilisaatio (esim. onnettomuuden yhteydessä), keltaisuus tai hepatiitti, johon ei liity keltaisuutta, yleistynyt kutina, verenpaineen merkittävä nousu, raskaus.

Lisävaroitukset, jotka perustuvat noretisteronin osittaiseen metaboloitumiseen etinyyliestradioliksi

Noretisteroni metaboloituu osittain etinyyliestradioliksi suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen. Tämä muutos johtaa annokseen 4–6 mikrogrammaa etinyyliestradiolia / 1 mg noretisteronia (suun kautta otettuna) (ks. kohta 5.2).

Johtuen noretisteronin osittaisesta muuttumisesta etinyyliestradioliksi, Primolut N -tablettien oletetaan aiheuttavan samanlaisia farmakologisia vaikutuksia kuin yhdistelmäehkäisyvalmisteilla on havaittu. Tämän vuoksi seuraavat yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvät yleiset varoitukset on lisäksi otettava huomioon:

Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemolian lisääntynyt riski on suurin yhdistelmäehkäisytablettien ensimmäisen käyttövuoden aikana, kun käyttö aloitetaan ensimmäistä kertaa tai uudelleen vähintään kuukauden tauon jälkeen.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että laskimotromboemboliaa esiintyy matalaestrogeenisten suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden (< 50 mikrogrammaa etinyyliestradiolia) käytön yhteydessä noin 20–40 tapausta 100 000 naisvuotta kohti ja arvioitu riski vaihtelee progestiinista riippuen. Vastaavasti esiintyvyys on 5–10 tapausta 100 000 naisvuotta kohti naisilla, jotka eivät käytä ehkäisytabletteja. Kaikkien yhdistelmäehkäisytablettien käyttö lisää laskimotromboemolian riskiä ei-käyttäjiin verrattuna. Tämä kohonnut riski on pienempi kuin raskauteen liittyvä riski, jonka on arvioitu olevan 60 tapausta 100 000 raskautta kohti.

Laskimotromboembolia voi olla henkeä uhkaava tai kuolemaan johtava (1–2 % tapauksista).

Laskimotromboembolia, joka ilmenee syvänä laskimotromboosina ja/tai keuhkoemboliana, voi esiintyä kaikkien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön aikana.

Muiden verisuonten, kuten maksan, suoliliepeen, munuaisten, aivojen tai verkkokalvon laskimo- tai valtimotrombooseja on raportoitu esiintyneen ehkäisytablettien käyttäjillä erittäin harvoin.

Laskimon tai valtimon tromboottisen/tromboembolisen tapahtuman tai aivohalvauksen oireita voivat olla:

- jalan toispuolinen epätavallinen kipu ja/tai turvotus
- äkillinen vaikea rintakipu, riippumatta siitä, säteileekö se vasempaan käsivarteen vai ei
- äkillinen hengästyminen
- äkillisesti alkanut yskä
- poikkeuksellinen, vaikea, pitkittynyt päänsärky
- äkillinen, osittainen tai täydellinen näönmenetys
- kaksoiskuvat
- puheen puuroutuminen tai afasia
- kiertoahuimaus
- pyörtyminen, johon voi liittyä fokaalinen epileptinen kohta
- vartalon toisen puolen tai jonkin ruumiinosan äkillinen heikkous tai erittäin huomattava tunnottomuus
- motoriset häiriöt
- akuutti vatsa.

Mahdollinen tromboosin lisääntynyt synergistinen riski on otettava huomioon naisilla, joilla on useita riskitekijöitä tai joilla yksittäisen riskitekijän vakavuus on suuri. Yksittäinen kohonnut riskitekijä voi olla suurempi kuin useiden riskitekijöiden kumuloituminen. Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei saa määrätä naiselle, jos riski-hyötyarvio on negatiivinen (ks. kohta 4.3)

Laskimo- tai valtimotromboemboliakomplikaatioiden ja aivoverisuonitapahtumien riskiä lisäävät seuraavat tekijät:

- ikä
- lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m²)
- positiivinen sukuanamneesi (laskimo- tai valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena). Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, nainen on syytä ohjata erikoislääkärin konsultaatioon, ennen kuin yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä päätetään.
- pitkäaikainen immobilisaatio, suuri leikkaus, alaraajaleikkaus tai suuri trauma. Näissä tilanteissa ehkäisytablettien käyttö on syytä keskeyttää (vähintään neljä viikkoa ennen elektivistä kirurgiaa) ja aloittaa uudelleen aikaisintaan kahden viikon kuluttua siitä, kun liikuntakyky on täysin palautunut.
- tupakointi (riski lisääntyy runsaasti tupakoivilla sekä iän myötä, erityisesti yli 35-vuotiailla)
- dyslipoproteinemia
- hypertensio
- migreeni
- sydämen läppävika
- eteisvärinä.

Suonikohjujen tai pinnallisen tromboflebiitin ja laskimotromboosin välisestä yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Muita haitallisiin verisuonitapahtumiin yhdistettyjä tiloja ovat diabetes, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai colitis ulcerosa) ja sirppisoluanemia.

Jos migreenikohtaukset tihenevät tai voimistuvat yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä (mahdollinen aivoverisuonitapahtuman ennako-oire), voi olla syytä lopettaa niiden käyttö välittömästi.

Biokemialliset tekijät, jotka voivat viitata perinnölliseen tai hankittuun valtimo- tai laskimotromboosin alttiuteen, ovat APC-resistenssi, hyperhomokystinemia, antitrombiini-III:n puutos, C- ja S-proteiinin puutos, antifosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aine, lupusantikoagulantti).

Arvioitaessa riskejä ja hyötyjä on otettava huomioon, että tilan asianmukainen hoito voi laskea siihen liittyvän tromboosin riskiä ja että raskauteen liittyvä tromboosiriski on suurempi kuin matala-annoksilla yhdistelmäehkäisyvalmisteilla (< 0,05 mg etinyliestradiolia).

Kasvaimet

Kohdunkaulasyövän tärkein riskitekijä on pitkittynyt papilloomavirustartunta (HPV-tartunta). Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulasyövän riskin kasvaneen yhdistelmäehkäisytablettien pitkäaikaiskäytön yhteydessä, mutta yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten kohdunkaulan seulontatutkimukset ja sukupuolikäyttäytyminen mukaan lukien estemenetelmien käyttö raskauden ehkäisyyn.

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinaisen alle 40-vuotiailla naisilla, on yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä kausaliiteetista. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

Pahanlaatuiset kasvaimet voivat olla henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia.

Muut tilat

Naisilla, joilla on hypertriglyseridemia tai sitä esiintyy suvussa, saattaa olla suurentunut haimatulehduksen riski yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkitsevä verenpaineen kohoaminen on harvinaista.

Jos yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana potilaalle kuitenkin kehittyy kliinisesti merkitsevä hypertensio, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava ja kohonnut verenpaine on hoidettava. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpaineelläkäsityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, SLE, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon alenema.

Perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla estrogeenien käyttö saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita.

Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksan toimintakokeiden arvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana tai aiemman sukupuolihormonien käytön aikana on ilmennyt kolestaasiin liittyvää keltaisuutta ja/tai kutina uusiutuu.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön on yhdistetty Crohnin tauti ja colitis ulcerosa.

ALAT-arvojen kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat hepatiitti C-virusinfektion hoitoon ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sisältävää lääkevalmistetta sekä dasabuviriä yhdessä ribaviiriin kanssa tai ilman, transaminaasiarvot (ALAT) kohosivat yli 5-kertaisiksi normaaliarvoihin (upper limit of normal, ULN) nähden merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä valmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita). Koska noretisteroni metaboloituu osittain etinyyliestradioliksi, tämä varoitus koskee naisia, jotka käyttävät noretisteronia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomautus: Mahdollisten yhteisvaikutusten varalta tulee tutustua kaikkien samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Primolut N -valmisteseen

Lääkeaineinteraktioita voi esiintyä käytettäessä maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan ja voi aiheuttaa vuotoprofiilin muutoksia ja/tai heikentää valmisteen tehoa.

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo parin hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio havaitaan yleensä muutaman viikon sisällä. Induktio voi jatkua vielä neljän viikon ajan lääkehoidon päätyttyä.

Lääkeaineet, jotka lisäävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama tehon heikkeneminen):

Fenytoiini, barbituraatit, bosentaani, primidoni, karbamatsepiini, rifampisiini ja HIV-lääkkeet ritonaviiri, nevirapiini ja efavirensi sekä mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus sukupuolihormonien puhdistumaan

Useat HIV/HCV-proteaasin estäjät ja ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progesteriinin plasmapitoisuutta annettaessa samanaikaisesti sukupuolihormoneita. Nämä muutokset voivat tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittäviä.

Aineet jotka vähentävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit):

Entsyymi-inhibiittoreiden ja sukupuolihormonien välisten mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkittävyys on tuntematon.

Vahvat ja kohtalaiset CYP3A4-inhibiittorit kuten atsolisieniläkkeet (esim. itrakonatsoli, vorikonatsoli, flukonatsoli), verapamiili, makrolidit (esim. klaritromysiini, erytromysiini), diltiatseemi ja greippimehu voivat nostaa plasman estrogeenin ja/tai progesteriinin pitoisuutta.

Etorikoksibin 60–120 mg päiväannoksen on havaittu nostavan etinyyliestradiolin plasmapitoisuutta 1,4–1,6-kertaiseksi käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmähormonivalmisteiden kanssa, jotka sisältävät 0,035 mg etinyyliestradiolia.

Primolut N -valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Progesteriini saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden metaboliaan niin, että lääkkeiden pitoisuudet plasmassa ja kudoksissa voivat joko nousta (esim. siklosporiini) tai laskea (esim. lamotrigiini). Kliinisen tutkimustiedon perusteella etinyyliestradioli estää CYP1A2-substraattien puhdistumaa, joka johtaa heikkoon (esim. teofylliini) tai kohtalaiseen (esim. titaanidiini) nousuun näiden plasmapitoisuuksissa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikaiseen käyttöön ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sekä dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, joko yhdistettynä ribaviriinin kanssa tai ilman, liittyy suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Primolut N -valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudestaan 2 viikkoa tämän hoidon päättymisen jälkeen.

Muut yhteisvaikutukset

Laboratoriotutkimukset

Progestiinin käyttö saattaa vaikuttaa joidenkin laboratoriotutkimusten tuloksiin, esim. maksan biokemialliset arvot, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toimintakokeet, (kantaja)proteiinien pitoisuus plasmassa (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi-/lipoproteiinifraktiot), hiilihidraattien metabolia ja hyytymis- ja fibrinolyysiarvot. Muutokset pysyvät yleensä viiterajoissa.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Valmistetta ei tulisi käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat yleisempiä ensimmäisten hoitokuukausien aikana ja häviävät vähitellen hoidon jatkuessa. Kohdassa 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet) mainittujen haittavaikutusten lisäksi Primolut N -valmisteen käytön aikana on raportoitu seuraavassa taulukossa mainittuja haittavaikutuksia, mutta niiden syy-yhteyttä valmisteeseen ei ole aina pystytty osoittamaan.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto haittavaikutuksista MedDRA-järjestelmän mukaan elinryhmittäin. Haittavaikutusten yleisyysluokitus perustuu markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin ja tutkimustuloksiin.

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyysoireet	
Hermosto		Päänsärky	Migreeni		
Silmät					Näkökyvyn häiriöt
Hengityselimet, rintakehä- ja välikarsina					Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi			
Iho ja ihonalainen kudokset				Nokkosihottuma Ihottuma	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Sukupuolielimet ja rinnat	Kohdun ja emättimen verenvuoto mukaan lukien tiputtelu* Hypomenorrea*	Amenorrea*		Rintojen arkuus Libidon muutokset	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus			

* Endometrioosi-käyttöaiheessa

Taulukossa on käytetty sopivinta MedDRA-termiä kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta ja sen synonyymejä ja sairauksiin liittyviä muita tiloja.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Akuuttien toksisuustutkimusten perusteella akuuttien haittavaikutusten riskiä ei ole, vaikka noretisteroniasetaattia otettaisiin vahingossa moninkertainen terapeuttinen annos.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, progestageenit, estreenijohdokset

ATC-koodi: G03DC02

Noretisteroni on vahva progestiini. Asianmukaista estrogeenihoitoa saaville naisille kohdun limakalvon täydellinen transformaatio kasvuvaiheesta eritysvaiheeseen saadaan aikaan suun kautta annettavilla 100–150 mg:n noretisteroniannoksilla. Primolut N -hoidon vaikutus vuotöhäiriöiden, primaarisen ja sekundaarisen amenorrean ja endometrioosin hoidossa perustuu kohdun limakalvoon kohdistuvaan progestiini-vaikutukseen.

Gonadotropiinin erityis ja ovulaatio saadaan estettyä päivittäisellä 0,5 mg:n noretisteroniannoksella. Primolut N -hoidon positiiviset vaikutukset kuukautisia edeltäviin oireisiin perustuvat munasarjojen toiminnan estämiseen.

Kohdun limakalvoon kohdistuvien vaikutusten ansiosta noretisteronilla voidaan siirtää kuukautisten alkamisaikaa.

Noretisteroni nostaa peruslämpöä kuten progesteroni.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu noretisteroni imeytyy nopeasti ja täydellisesti laajalla annostasolla. Noretisteronin huippupitoisuus plasmassa (noin 16 ng/ml) saavutetaan noin 1,5 tunnin kuluttua Primolut N -tabletin ottamisesta. Runsaan alkureitin metabolian vuoksi suun kautta otetun noretisteronin hyötyosuus on noin 64 %.

Jakautuminen

Noretisteroni sitoutuu seerumin albumiiniin ja sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Vain noin 3–4 % lääkeaineen kokonaispitoisuudesta seerumissa on vapaana steroidina, ja 35 % on sitoutunut SHBG:iin ja 61 % albumiiniin. Noretisteronin jakaantumislavuus on $4,4 \pm 1,3$ l/kg. Suun kautta otetun lääkkeen pitoisuus seerumissa vähenee kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisaajat ovat 1–2 tuntia ja noin 5–13 tuntia.

Noretisteronia erittyy äidinmaitoon, ja sen pitoisuus äidinmaidossa on noin 10 % aineen pitoisuudesta äidin plasmassa lääkkeen antoreitistä riippumatta. Jos oletetaan, että lääkkeen keskimääräinen huippupitoisuus äidin seerumissa on noin 16 ng/ml ja lapsi imee päivittäin noin 600 ml maitoa, enintään noin 1 µg lääkettä (0,02 % äidin annoksesta) voi päästä lapsen verenkiertoon.

Biotransformaatio

Noretisteroni metaboloituu pääasiassa siten, että rengas A:n kaksoissidos saturoituu ja 3-ketoryhmä pelkistyy hydroksyyli ryhmäksi, mitä seuraa konjugoituminen vastaaviksi sulfaateiksi ja glukuronideiksi. Jotkut metaboliiteista erittyvät plasmasta suhteellisen hitaasti ($t_{1/2}$ noin 67 h), ja siksi niitä kertyy plasmassa, kun noretisteronia käytetään päivittäin pitkään.

Noretisteroni tai noretisteroniasetaatti metaboloituu osittain etinyyliestradioliksi ihmisillä suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen. Tämä muutos johtaa annokseen 4–6 mikrogrammaa etinyyliestradiolia / 1 mg noretisteronia tai noretisteroniasetaattia (suun kautta otettuna).

Eliminaatio

Merkittäviä määriä muuttumatonta noretisteronia ei erity. Pääasiassa rengas A:n suhteen pelkistyneitä ja hydroksyloituja metaboliitteja sekä niiden konjugaatteja (glukuronideja ja sulfaatteja) erittyy virtsaan ja ulosteisiin suhteessa 7:3. Pääosa munuaisten kautta erittyvistä metaboliiteista erittyy 24 tunnin kuluessa, ja niiden puoliintumisaika on noin 19 tuntia.

Vakaa tila

Vaikka noretisteronia otettaisiin useita annoksia päivittäin, ei sen kertyminen elimistöön ole todennäköistä suhteellisen lyhyen puoliintumisaajan takia. Jos samanaikaisesti kuitenkin annetaan SHBG:a indusoivia aineita, kuten etinyyliestradiolia, saattaa noretisteronin pitoisuus seerumissa lisääntyä, koska se sitoutuu SHBG:iin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskeviin konventionaalisiin tutkimuksiin perustuvat tiedot noretisteronista ja sen estereistä eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille sen lisäksi, mitä muissa kohdissa on jo kerrottu. On kuitenkin muistettava, että sukupuolisteroidit saattavat stimuloida hormoneista riippuvien kudosten ja tuumoreiden kasvua.

Lisääntymis- ja kehitystoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin, että valmisteen käyttö suurina annoksina ulkoisten sukupuolielinten kehittymisen aikana johtaa naarassikiöiden maskulinisoitumiseen. Koska epidemiologiset tutkimukset osoittavat, että suuria annoksia käytettäessä näin tapahtuu myös ihmisellä, on otettava huomioon, että Primolut N voi aiheuttaa tyttösikiöissä virilisoitumista, jos valmistetta käytetään hormoniherkän somaattisen sukupuolisen eriytymisvaiheen aikana (45. raskauspäivän jälkeen). Tutkimusten mukaan aineella ei kuitenkaan ole teratogeenisiä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

laktoosimonohydraatti
maissitärkkelys
magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

30 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/Alumiini).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Säilytä kaikkia lääkkeitä asianmukaisesti ja poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

3817

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.8.1966
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.6.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.9.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Primolut N 5 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg noretisteron.

Hjälpämne med känd effekt: 70,2 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Läkemedlets utseende: Vit, rund tablett med krysskåra, märkt med AN inom sexhörning på ena sidan. Tabletten är 7 mm i diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Blödningsstörningar, primär och sekundär amenorré, premenstruellt syndrom, mastopati, uppskjutning av menstruation, endometrios.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas hela med vätska.

Effekten av Primolut N kan vara nedsatt vid glömd tablett. Endast den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt och nästa tablett tas vid vanlig tid följande dag.

Om skydd mot graviditet krävs ska ett icke-hormonellt preventivmedel användas (barriärmetod).

Dosering

Blödningsstörningar

Blödningar från livmodern, som inte involverar organskador, upphör inom 1 till 3 dagar med doseringen 1 tablett 3 gånger dagligen i 10 dagar. För att säkerställa effektiv behandling ska intag av Primolut N tabletterna fortsätta i totalt 10 dagar. En bortfallsblödning som till intensitet och längd liknar normal menstruationsblödning uppträder inom 2–4 dagar efter att behandlingen avslutats.

Mindre blödningar under behandlingen

Mindre blödningar kan ibland förekomma efter att blödningen först har upphört. Tablettintaget ska inte avbrytas även om mindre blödning förekommer.

Uteblivet upphörande av blödning, kraftig genombrottsblödning

Om blödningen inte upphör trots regelbundet intag av tabletterna måste organiska eller extragenitala orsaker utredas (t.ex. polyper, cancer i livmoderhalsen eller i livmoderslemhinnan, myom, rester efter en abort, utomkvedshavandeskap, koagulationsstörningar) så att nödvändiga åtgärder kan vidtas. Detta ska även göras om riklig blödning uppträder på nytt efter det att blödningen först upphört, trots att behandlingen med tabletter fortsätter.

Recidivprofylax av blödningsstörningar

För att förebygga att blödningsstörningar återuppstår i samband med anovulatoriska cykler, rekommenderas att Primolut N tabletter administreras profylaktiskt: 1 tablett 1–2 gånger dagligen från den 16:e till den 25:e dagen i cykeln (1:a dagen i cykeln = 1:a blödningsdagen). Bortfallsblödning uppträder några dagar efter att den sista tablett har tagits.

Primär och sekundär amenorré

Möjlighet till graviditet ska uteslutas innan hormonbehandling av sekundär amenorré påbörjas.

Innan behandling påbörjas måste förekomsten av en prolaktinproducerande tumör i hypofysen uteslutas, eftersom man med dagens kunskap inte kan utesluta möjligheten att makroadenomen kan öka i storlek vid längre tids behandling med höga doser av östrogen.

För att uppnå menstruationsliknande blödning ska patienten ges östrogen (t.ex. i 14 dagar) innan behandlingen med Primolut N inleds. Till östrogenbehandlingen tillsätts Primolut N med dosen 1 tablett 1–2 gånger dagligen i 10 dagar. Bortfallsblödning uppträder några dagar efter att den sista tablett har tagits.

Om tillräcklig endogen östrogenproduktion uppnåtts kan östrogenbehandlingen avbrytas och man kan försöka få igång en blödning som följer menstruationscykeln med en Primolut N dos om 1 tablett 2 gånger dagligen under cykelns 16:e–25:e dag.

Premenstruellt syndrom, mastopati

Premenstruella symtom såsom huvudvärk, nedstämdhet, svullnad och ömhet i bröstet kan lindras med dosen 1 tablett 1–3 gånger dagligen under lutealfasen av cykeln.

Uppskjutning av menstruation

Menstruationen kan uppskjutas med Primolut N tabletter, men endast under en cykel då graviditet inte är möjlig.

Dosering: 1 tablett 2–3 gånger dagligen i högst 10–14 dagar som påbörjas omkring 3 dagar innan förväntad menstruation. Blödning uppträder 2–3 dagar efter avslutad behandling.

Endometriosis

Behandlingen inleds under cykelns 1:a–5:e dag med dosen 1 tablett 2 gånger dagligen. Ifall stänklödningar förekommer höjs dosen till 2 tabletter 2 gånger dagligen. Om blödningen upphör kan den ursprungliga doseringen återupptas. Behandlingen ska pågå i minst 4–6 månader. Ovulation eller menstruationsblödningar förekommer vanligtvis inte under behandlingen.

Bortfallsblödning uppträder efter det att hormonbehandlingen sätts ut.

4.3 Kontraindikationer

Primolut N tabletter ska inte användas om patienten har något av de tillstånd som anges nedan; relaterade data har också samlats in vid användning av preparat som enbart innehåller progestin samt vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel. Om något av de nedanstående tillstånden uppkommer under användning av Primolut N ska behandlingen omedelbart sättas ut:

- Känd eller misstänkt graviditet

- Amning
- Förekomst av eller anamnes på venös eller arteriell tromboembolism eller tromboembolisk händelse (t.ex. djup ventrombos, lungemboli, myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse
- Förekomst av eller anamnes på prodromalsymtom för tromboembolism (t.ex. transitorisk cerebral ischemisk attack, angina pectoris)
- Ökad risk för venös eller arteriell tromboembolism (se avsnitt 4.4)
- Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
- Diabetes mellitus med vaskulära symtom
- Allvarlig leversjukdom (inklusive i anamnesen), ifall leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala
- Benigna eller maligna levertumörer (inklusive i anamnesen)
- Kända eller misstänkta hormonberoende maligna förändringar (t.ex. i könsorganen eller bröstet)
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Primolut N är kontraindicerat vid samtidig användning av läkemedel som innehåller kombinationen ombitasvir, paritaprevir och ritonavir samt läkemedel som innehåller dasabuvir (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Om en patient har någon av de sjukdomar eller riskfaktorer som anges nedan eller om dessa förvärras, ska riskerna och fördelarna analyseras innan behandling med Primolut N initieras eller fortsätter.

Blodcirkulationsstörningar

Resultat från epidemiologiska studier tyder på att användningen av orala läkemedel innehållande östrogen och progestin som hämmar ovulation är förknippad med en och ökad risk för tromboemboliska sjukdomar. Den ökade tromboemboliska risken bör beaktas, särskilt om patienten tidigare haft en tromboembolisk sjukdom.

Kända riskfaktorer för venös tromboembolism är t.ex. venös tromboembolism i anamnesen eller positiv anamnes hos en nära släkting (venös tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt ung ålder), ålder, övervikt, långvarig immobilisering, större kirurgiska ingrepp eller trauma.

Den ökade risken för venös tromboembolism i puerperiet ska beaktas.

Behandlingen ska omedelbart avbrytas vid symtom på venös eller arteriell tromboembolism eller om dessa misstänks.

Tumörer

I sällsynta fall har benigna levertumörer och i ännu mer sällsynta fall maligna levertumörer rapporterats hos användare av noretisteronliknande hormoner. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Möjligheten till levertumör ska övervägas som differentialdiagnos när en patient som använder Primolut N har svår smärta i övre buken, förstörd lever eller tecken på intraabdominell blödning.

Övriga tillstånd

Diabetiker ska övervakas noggrant under behandling med Primolut N.

Ibland kan kloasma förekomma, särskilt hos patienter som haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika solexponering eller exponering för ultraviolett ljus under behandling med Primolut N.

Patienter som tidigare haft depression ska övervakas noggrant och läkemedlet ska sättas ut ifall förvärrade depressionssymtom uppträder under behandlingen.

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Läkarundersökning

Innan behandling med Primolut N påbörjas ska patientens tidigare sjukdomshistoria utredas och en grundlig läkarundersökning samt gynekologisk undersökning ska utföras med hänsyn till läkemedlets kontraindikationer (se avsnitt 4.3) och varningar och försiktighet (se avsnitt 4.4). Undersökningarna ska upprepas under behandlingen med Primolut N. Frekvensen och typen av undersökningar ska anpassas individuellt, men dessa omfattar vanligtvis blodtryck, bröst, nedre delen av buken samt könsorgan och cellprov från livmoderhalsen.

Läkemedlet ska omedelbart sättas ut om patienten får något av nedanstående tillstånd:

Migränliknande huvudvärk som uppträder för första gången eller ovanligt svår huvudvärk som uppträder allt oftare, plötslig störning av den sensoriska funktionen (t.ex. syn- eller hörselrubbningar), första symtom på tromboflebit eller tromboemboliska händelser (t.ex. ovanlig smärta eller ödem i benen, stickande smärta vid andning eller hosta utan uppenbar orsak), smärta och tryckande känsla i bröstet, förestående operation (6 veckor innan), immobilisering (t.ex. i samband med en olycka), gulsot eller hepatit utan gulsot, generaliserad klåda, signifikant ökning av blodtrycket, graviditet.

Ytterligare varningar relaterade till den partiella omvandlingen av noretisteron till etinylestradiol

Noretisteron metaboliseras delvis till etinylestradiol efter oral administrering. Detta motsvarar en ekvivalent dos av 4–6 mikrogram etinylestradiol per 1 mg noretisteron (oralt administrerat) (se avsnitt 5.2).

På grund av den partiella omvandlingen av noretisteron till etinylestradiol, förväntas Primolut N resultera i liknande farmakologiska effekter som ses med kombinerade hormonella preventivmedel. Därför ska dessutom följande allmänna varningar som förknippas med användning av kombinerade hormonella preventivmedel beaktas:

Blodcirkulationsstörningar

Den ökade risken för venös tromboembolism vid behandling med kombinerade hormonella preventivmedel är högst under det första året då behandlingen påbörjas för första gången eller då behandlingen påbörjas på nytt efter en paus på minst en månad.

Epidemiologiska studier har visat att det förekommer cirka 20–40 fall av venös tromboembolism per 100 000 kvinnoår vid användning av orala kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller en låg dos av östrogen (< 50 mikrogram etinylestradiol) och den uppskattade risken varierar beroende på progestin. Motsvarande förekomst för kvinnor som inte använder p-piller är 5–10 fall per 100 000 kvinnoår. Alla kombinerade hormonella preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism jämfört med icke-användare. Denna ökade risk är lägre än risken förknippad med graviditet, som uppskattas vara 60 fall per 100 000 graviditeter.

Venös tromboembolism kan vara livshotande eller leda till döden (1–2 % av fallen).

Venös tromboembolism, som uppträder som djup ventrombos och/eller lungemboli, kan förekomma vid användning av alla kombinerade hormonella preventivmedel.

Venös eller arteriell tromboembolism i andra blodkärl, såsom lever, tarmkär, njure, hjärna eller näthinna, har rapporterats i extremt sällsynta fall vid användning av p-piller.

Symtom på venös eller arteriell trombotisk/tromboembolisk händelse eller stroke kan innefatta:

- ovanlig unilateral smärta och/eller svullnad i benet
- plötslig kraftig bröstsmärta oberoende om den strålar ut till vänstra armen eller inte
- plötslig andfåddhet
- plötslig debut av hosta
- exceptionell, svår, långvarig huvudvärk
- plötslig, partiell eller fullständig synförlust
- dubbelseende
- sluddrigt tal eller afasi
- yrsel
- svimning som kan åtföljas av ett fokalt epileptiskt anfall
- plötslig svaghet eller mycket markant domning i ena sidan av kroppen eller någon kroppsdel
- motoriska störningar
- akut buk.

Eventuell ökad synergistisk risk för trombos ska beaktas hos kvinnor som har flera riskfaktorer eller en enskild allvarlig riskfaktor. En enskild förhöjd riskfaktor kan vara större än den sammanlagda risken för flera riskfaktorer. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Följande faktorer ökar risken för venösa- eller arteriella tromboemboliska komplikationer och cerebrovaskulära händelser:

- ålder
- fetma (BMI över 30 kg/m²)
- positiv familjeanamnes (venös eller arteriell tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år). Om ärftlig predisposition misstänks ska kvinnan remitteras till en specialist för konsultation innan ett beslut om användning av kombinerade hormonella preventivmedel görs.
- vid långvarig immobilisering, större kirurgiska ingrepp, kirurgiska ingrepp i nedre extremiteterna eller omfattande trauma ska behandling med p-piller avbrytas (minst 4 veckor innan elektiv kirurgi) och återupptas tidigast 2 veckor efter att rörelseförmågan är helt återställd.
- rökning (risken ökar hos personer som röker rikligt samt med stigande ålder, särskilt hos över 35 åringar)
- dyslipoproteinemi
- hypertoni
- migrän
- hjärtklaffssjukdom
- förmaksflimmer.

Det råder inte enighet om sambandet mellan varicer eller ytlig tromboflebit och venös tromboembolism.

Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser är diabetes, systemisk lupus erythematosus (SLE), hemolytiskt-uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellanemi.

En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.

Biokemiska faktorer som kan tyda på ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell- eller venös tromboembolism är APC-resistens, hyperhomocysteinemi, antitrombin III-brist, protein C-brist, protein S-brist, antifosfolipidantikroppar (kardiolipinantikroppar, lupusantikoagulant).

Vid bedömning av risker och fördelar ska det beaktas att lämplig behandling av tillståndet kan minska risken för associerad trombos och att risken förknippad med graviditet är högre än för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller en låg dos (< 0,05 mg etinylestradiol).

Tumörer

Den viktigaste riskfaktorn för cancer i livmoderhalsen är långvarig papillomvirusinfektion (HPV-infektion). I vissa epidemiologiska studier har en förhöjd risk för cancer i livmoderhalsen rapporterats i samband med långvarig användning av kombinerade hormonella preventivmedel, men det råder fortsatt motstridiga åsikter om i vilken utsträckning det här resultatet anses bero på andra faktorer som screeningsundersökningar av livmoderhalsen och sexuellt beteende inklusive användning av barriärmetoder för att förhindra graviditet.

En meta-analys av 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk (RR = 1,24) att få bröstcancer diagnosticerad hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel. Den ökade risken minskar successivt under 10 år efter att användningen av kombinerade hormonella preventivmedel har upphört. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år, är det ökade antalet bröstcancerdiagnoser hos aktuella och tidigare användare av kombinerade hormonella preventivmedel litet i förhållande till risken för bröstcancer under en livstid. Dessa studier dokumenterar inte orsakssamband. Det observerade mönstret på ökad risk kan bero på en tidigare bröstcancerdiagnos hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel, de biologiska effekterna av kombinerade hormonella preventivmedel eller en kombination av båda. Bröstcancer som diagnostiserats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel tenderar att vara mindre kliniskt avancerad än bröstcancer som diagnostiserats hos icke-användare.

Maligna tumörer kan vara livshotande eller leda till döden.

Övriga tillstånd

Kvinnor med hypertriglyceridemi eller med sådan historik i familjen kan ha en förhöjd risk för pankreatit vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel.

Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, är kliniskt relevanta höjningar sällsynta.

Om trots allt en klinisk relevant hypertension observeras vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel ska användningen av dessa avbrytas och blodtrycket behandlas. Användning av kombinerade hormonella preventivmedel kan återupptas om normala blodtrycksvärden uppnås med blodtryckssänkande behandling.

Följande tillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både i samband med graviditet och användning av kombinerade hormonella preventivmedel, men det finns inte övertygande bevis för ett samband med användning av kombinerade hormonella preventivmedel: gulsot och/eller klåda som är kopplat till gallstas, gallsten, porfyri, SLE, hemolytiskt-uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

Hos kvinnor med hereditärt angioödem kan användning av östrogener framkalla eller förvärra symtom på angioödem.

Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med kombinerade hormonella preventivmedel tills värdena för leverfunktionen återgår till de normala. Vid återinsjuknande i kolestatisk gulsot och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare inträffat under graviditet eller vid tidigare användning av könshormoner ska behandlingen med kombinerade hormonella preventivmedel avbrytas.

Användning av kombinerade hormonella preventivmedel har förknippats med Crohns sjukdom och ulcerös kolit.

Förhöjning av ALAT

Vid kliniska prövningar på patienter som behandlades för hepatit C-virusinfektioner med läkemedel innehållande en kombination av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin förekom en förhöjning av transaminas (ALAT) som var större än 5 gånger den övre normalgränsen (upper limit of normal, ULN) betydligt mer frekvent hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol (såsom kombinerade hormonella preventivmedel). Då noretisteron delvis metaboliseras till etinylestradiol gäller denna varning kvinnor som använder noretisteron (se avsnitt 4.3 och 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: För att identifiera eventuella interaktioner ska samtliga produktresuméer kontrolleras för läkemedel som tas samtidigt.

Effekter av andra läkemedel på Primolut N

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar leverenzym, vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner och kan leda till förändringar i blödningsmönstret och/eller nedsatt behandlingseffekt.

Enzyminduktion kan observeras redan efter ett par dagars behandling. Maximal enzyminduktion uppnås normalt inom några veckor. Efter att behandlingen har avslutats kan enzyminduktionen fortgå i ca 4 veckor.

Substanser som ökar clearance av könshormoner (minskad effekt på grund av enzyminduktion):

Fenytoin, barbiturater, bosentan, primidon, karbamazepin, rifampicin och HIV-läkemedlen ritonavir, nevirapin och efavirenz och möjligen även oxkarbazepin, topiramid, felbamat, griseofulvin och produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Substanser med varierande effekt på clearance av könshormoner:

Många HIV/HCV-proteashämmare och omvänt transkriptashämmare av icke-nukleosid typ kan öka eller minska plasmakoncentrationerna av östrogen och progestin när de administreras samtidigt som könshormoner. Dessa förändringar kan i vissa fall vara kliniskt relevanta.

Substanser som minskar clearance av könshormoner (enzymhämmare):

Den kliniska relevansen för möjliga interaktioner mellan enzymhämmare och könshormoner är okänd. Starka och måttliga CYP3A4-hämmare såsom azol-antimykotika (t.ex. itraconazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolider (t.ex. klaritromycin, erytromycin), diltiazem och grapefruktjuice kan öka plasmakoncentrationerna av östrogen och/eller progestin. Doser av etoricoxib om 60 till 120 mg per dag har visat sig öka plasmakoncentrationerna av etinylestradiol 1,4 till 1,6 gånger när dessa tas samtidigt med ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller 0,035 mg etinylestradiol.

Effekter av Primolut N på andra läkemedel

Progestiner kan störa metabolismen hos andra läkemedel. Som en följd av detta kan plasma- och vävnadskoncentrationer antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Kliniska data tyder på att etinylestradiol hämmar clearance av CYP1A2-substrat vilket leder till en svag (t.ex. teofyllin) eller måttlig (t.ex. tizanidin) ökning av koncentrationen i plasma.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig användning av läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, kan öka risken för en ALAT-stegring (se avsnitt 4.3 och 4.4). Behandling med Primolut N kan återupptas 2 veckor efter avslutad behandling med denna kombinationsbehandling.

Övriga interaktioner

Laboratorieundersökningar

Användning av progestiner kan påverka resultatet av vissa laborietester, t.ex. biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av (bärrar-) proteiner (t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid/lipoproteinfraktioner), parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normala laborieintervaller.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Läkemedlet ska inte användas under graviditet.

Amning

Läkemedlet ska inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på läkemedlets effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Biverkningar är vanligare under de första månaderna efter att behandlingen påbörjats och minskar med behandlingstidens varaktighet. Utöver de biverkningar som nämns i avsnitt 4.4 (Varningar och försiktighet) har de biverkningar som nämns i nedanstående tabell rapporterats vid användning av Primolut N, men orsakssambandet med läkemedlet har inte alltid kunnat fastställas.

Tabellen nedan anger en sammanfattning av biverkningarna enligt MedDRA-systemets organklassificering. Frekvenserna är baserade på data efter marknadsintroduktion och studieresultat.

Organsystem-klass (MedDRA)	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Migrän		
Ögon					Synstörningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					Dyspné
Magtarmkanalen		Illamående			
Hud och subkutan vävnad				Urtikaria Hudutslag	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Uterin och vaginal blödning inklusive stänklödning* Hypomenorré*	Amenorré*		Ömma bröst Förändrad libido	

Organsystem-klass (MedDRA)	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället		Ödem			

* inom indikationen endometrios

I tabellen används den mest lämpliga MedDRA-termen för att beskriva en viss biverkning och dess synonymer och andra sjukdomsrelaterade tillstånd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Baserat på studier gällande akut toxicitet finns ingen risk för akuta biverkningar i händelse av oavsiktligt multipelt intag av den terapeutiskt dagliga dosen av noretisteronacetat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av könsorgan, gestagener, östrenderivat
ATC-kod: G03DC02

Noretisteron är ett starkt progestin. Hos kvinnor som får lämplig östrogenbehandling uppnås fullständig omvandling av livmoderslemhinnan från proliferationsfas till sekretionsfas med orala doser om 100–150 mg noretisteron. Effekten av Primolut N vid behandling av blödningsstörningar, primär och sekundär amenorré och endometrios är baserad på progestinets effekt på livmoderslemhinnan.

Gonadotropinsekretion och ovulation kan hämmas med en daglig dos på 0,5 mg noretisteron. De positiva effekterna av behandling med Primolut N på premenstruella symtom baseras på hämning av äggstocksfunktionen.

På grund av effekterna på livmoderslemhinnan kan noretisteron användas för uppskjutning av menstruation.

Likt progesteron höjer noretisteron basaltemperaturen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt administrerat noretisteron absorberas snabbt och fullständigt över ett brett intervall av doser. Noretisterons maximala plasmakoncentration (cirka 16 ng/ml) uppnås cirka 1,5 timmar efter administrering av en Primolut N tablett. På grund av omfattande förstapassagemetabolism är biotillgängligheten efter oralt administrerat noretisteron cirka 64 %.

Distribution

Noretisteron binder till serumalbumin och till könshormonbindande globulin (SHBG). Endast 3–4 % av de totala serumkoncentrationerna av den aktiva substansen förekommer som fri steroid och 35 % är bundet till SHBG och 61 % till albumin. Distributionsvolymen för noretisteron är $4,4 \pm 1,3$ l/kg. Efter oral administration minskar serumkoncentrationen av läkemedlet bifasiskt med halveringstider på 1–2 timmar och cirka 5–13 timmar.

Noretisteron utsöndras i bröstmjölks och dess koncentration i bröstmjölks är cirka 10 % av koncentrationen i moderns plasma, oavsett administreringsväg. Om det antas att den genomsnittliga maximala koncentrationen av läkemedlet i moderns serum är cirka 16 ng/ml, och barnet intar dagligen cirka 600 ml mjölk, kan maximalt cirka 1 mikrogram av läkemedlet (0,02 % av moderns dos) komma in i barnets blodomlopp.

Metabolism

Noretisteron metaboliseras huvudsakligen genom att A-ringens dubbelbindning mättas och 3-ketogruppen reduceras till en hydroxylgrupp som återföls av konjugering till motsvarande sulfater och glukuronider. Vissa metaboliter utsöndras relativt långsamt från plasma ($t_{1/2}$ cirka 67 timmar) och ackumuleras därför i plasma när noretisteron används dagligen under lång tid.

Noretisteron eller noretisteroneacetat metaboliseras delvis till etinylestradiol efter oral administrering hos människor. Denna omvandling motsvarar en ekvivalent dos av 4–6 mikrogram etinylestradiol per 1 mg noretisteron/noretisteronacetat (oralt administrerat).

Eliminering

Märkbara mängder av oförändrat noretisteron utsöndras inte. Främst metaboliter som uppstår genom reduktion och hydroxylering av A-ringen samt deras konjugat (glukuronider och sulfat) utsöndras via urin och faeces i förhållandet 7:3. Metaboliter som främst utsöndras via njurarna utsöndras inom 24 timmar och deras halveringstid är cirka 19 timmar.

Steady state

Även om flera doser av noretisteron administrerades dagligen, är det inte sannolikt att det ackumuleras i kroppen på grund av dess relativt korta halveringstid. Vid samtidig administrering av SHBG-inducerande substanser såsom etinylestradiol kan serumkoncentrationen av noretisteron öka på grund av dess bindning till SHBG.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Data om noretisteron och dess estrar, baserade på gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa utöver vad som redan rapporterats i andra avsnitt. Könshormoner kan dock påverka tillväxt av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

Reproduktionstoxikologiska- och utvecklingstoxikologiska studier visar en risk för maskulinisering av honor under fosterstadiet vid administrering av höga doser vid tidpunkten för utveckling av externa genitalier. Epidemiologiska studier har visat att denna effekt även är relevant för människa vid höga doser, och därför ska det tas i beaktas att Primolut N kan orsaka virilisering av flickfoster om läkemedlet administreras under det hormon känsliga stadiet för somatisk sexualdifferentiering (från dag 45 och framåt under graviditeten). Studier visar dock att substansen inte har några teratogena effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 tabletter i blister (PVC/Aluminium).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Förvara alla läkemedel på ett lämpligt sätt och utom syn- och räckhåll för barn.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Oy
Pansiovägen 47
20210 Åbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3817

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.8.1966
Datum för den senaste förnyelsen: 24.6.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.9.2022