

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primolut N 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 5 mg noretisteron

Hver tablett inneholder 70 mg laktosemonohydrat

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite, runde, flate tabletter merket med AN i en sekskant på den ene siden av tablettene, diameter 7 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dysfunksjonelle blødninger pga. for lav progesteronproduksjon. Menstruasjonsforskyvning. Gestagentest som ledd i utredning av sekundær amenoré.

Beslutningen om å forskrive Primolut N bør være basert på den enkelte kvinnes nåværende risikofaktorer, spesielt risikofaktorer for venøs tromboembolisme og hvordan risikoen for venøs tromboembolisme med Primolut N er sammenlignet med kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Oral bruk

Dosering

Tablettene skal svelges hele, gjerne sammen med vann.

Effekten av Primolut N kan reduseres dersom bruker glemmer å ta tablettene som anvist. Kvinnen bør ta den siste glemte tablett så snart hun husker det og deretter fortsette tablettinntak til vanlig tid neste dag.

Dersom antikonsepsjon er nødvendig, skal ikke-hormonelle (barriere) prevensjonsmetoder benyttes i tillegg.

Dysfunksjonelle blødninger:

1 tablett Primolut N skal tas 3 ganger daglig i 10 dager. I de fleste tilfellene vil dette stoppe vaginal blødning som ikke har organisk årsak i løpet av 1 til 3 dager, men for å sikre en vellykket behandling skal Primolut N tas i 10 dager. Omtrent to til fire dager etter avsluttet behandling, vil man få en bortfallsblødning som ligner en normal menstruasjonsblødning i intensitet og varighet.

Småblødning under tablettinntaket

Unntaksvis kan småblødninger forekomme etter den initiale blødningsutsettelsen. Heller ikke i slike situasjoner bør tablettinntaket avbrytes.

Manglende stopp i vaginalblødning, kraftig gjennombruddsblødning

Dersom vaginalblødning ikke stopper til tross for korrekt tablettinntak, bør man vurdere organisk årsak eller ekstragenital faktor (f.eks. polypper, karsinomer i livmorhalsen eller endometrium, myom, rester etter abort, ekstrauterint svangerskap eller koagulasjonsforstyrrelser) hvilket som oftest nødvendiggjør andre tiltak. Dette gjelder også i tilfeller hvor relativt kraftige blødninger gjeninntre under tablettinntak etter initial blødningsutsettelse.

Forhindring av tilbakefall

For å forhindre tilbakevendende dysfunksjonelle blødninger hos pasienter med anovulatoriske sykluser, kan Primolut N administreres profylaktisk 1 tablett 1-2 ganger daglig fra den 16. til den 25. dagen i syklus (1. dag i syklus = 1. dag for forrige blødning). Bortfallsblødning inntre et par dager etter siste tablettinntak.

Sekundær amenore

Hormonbehandling av sekundær amenoré kan bare gis etter at graviditet er utelukket.

Før behandling av sekundær amenoré innledes, skal man utelukke forekomsten av et prolaktinproduserende hypofyseadenom. Man kan ikke utelukke at makroadenomer øker i størrelse ved eksponering for høye doser østrogen over en lengre periode.

Det skal gis stimulerende behandling av endometriet med et østrogen (f.eks. i 14 dager) før behandlingen med Primolut N initieres. Deretter gis 1 tablett Primolut N 1 til 2 ganger daglig i maksimum 10 dager. Bortfallsblødning inntre i løpet av et par dager etter inntak av den siste tablett.

Menstruasjonsforskyvning

Månedlig menstruasjonsblødning kan utsettes ved å administrere Primolut N. Dette skal imidlertid bare gjøres hos brukere som har sikret seg mot å bli gravide i løpet av behandlingssyklusen.

Dosering: 1 tablett 2-3 ganger daglig- dog ikke lenger enn 10-14 dager. Medikasjonen begynner 3 dager før forventet menstruasjon. Blødningen kommer 2-3 dager etter at tablettene er seponert.

4.3 Kontraindikasjoner

Primolut N skal ikke brukes dersom noen av tilstandene nedenfor er tilstede. Dersom noen av tilstandene skulle oppstå under behandling med Primolut N, skal bruk av preparatet avbrytes umiddelbart

- Forekomst av eller risiko for venøs tromboembolisme
 - Venøs tromboembolisme – nåværende venøs tromboembolisme (på antikoagulerende midler) eller tidligere (f.eks. dyp venøs trombose eller lungeemboli)

- Kjent areditær eller tilegnet predisposisjon for venøs tromboembolisme, f.eks. APC-resistens (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
- Omfattende kirurgi med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
- En høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelsen av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
- Forekomst av eller risiko for arteriell tromboembolisme
 - Arteriell tromboembolisme – nåværende arteriell tromboembolisme, tidligere arteriell tromboembolisme (f.eks. myokardinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulær sykdom – nåværende slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk attack, TIA)
 - Kjent areditær eller tilegnet predisposisjon for arteriell tromboembolisme, for eksempel hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter)
 - Tidligere migrene med fokale nevrologiske symptomer
 - En høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere enn én risikofaktor (se pkt. 4.4) eller på grunn av tilstedeværelse av én alvorlig risikofaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - alvorlig hypertensjon
 - alvorlig dyslipoproteinanemi
- Tidligere eller eksisterende alvorlig leversykdom så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er blitt normale igjen
- Kjent eller mistenkt graviditet
- Ved abortbehandling
- Tidligere eller eksisterende levertumor (benign eller malign)
- Kjente eller mistenkte kjønnsormonavhengige maligniteter (f.eks. i genitalia eller bryster)
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Primolut N er kontraindisert ved samtidig bruk med andre legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir (se pkt. 4.4 and 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pga. delvis omdannelse av noretisteron til etinyløstradiol, er det forventet at Primolut N gir farmakologiske effekter som tilsvarer de som ses ved bruk av kombinasjons-p-piller. Det bør derfor tas hensyn til advarsler for etinyløstradiol som er beskrevet i avsnittet "Advarsler basert på den delvise metabolismen av noretisteron til etinyløstradiol", i tillegg til advarsler nedenfor som gjelder for noretisteron.

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Komplett anamnese og fysisk og gynekologisk undersøkelse må gjennomføres før initiering eller gjenoppstart med Primolut N. Disse bør gjøres i overensstemmelse med kontraindikasjoner (pkt. 4.3) og advarsler (pkt. 4.4) og bør gjentas under bruk av Primolut N. Frekvens og type av disse vurderingene bør tilpasses individuelt, men bør generelt inkludere og vektlegge blodtrykk, bryster, abdomen og organene i bekkenet samt cytologi av livmorhalsen.

Da graviditet er kontraindisert må ikke-hormonelle prevensjonsmetoder benyttes (ikke kalender- eller temperaturmetode).

Dersom noen av forholdene/risikofaktorene nevnt nedenfor er til stede eller forverres, bør en individuell nytte-risikoanalyse utføres før behandling med Primolut N startes eller gjenopptas.

Sirkulasjonsforstyrrelser

Det er blitt konstatert i epidemiologiske studier at bruken av kombinasjons-p-piller med østrogen/progestogen er forbundet med økt risiko for tromboemboliske hendelser. Derfor bør man

være klar over faren forbundet med økt risiko for tromboemboli, særlig hos pasienter som har tromboemboliske hendelser i sykehistorien.

Generelt anerkjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme (VTE) inkluderer positiv personlig og familieanamnese (VTE hos søsken eller foreldre i relativt ung alder), alder, overvekt, langvarig immobilitet, omfattende kirurgi eller alvorlig traume.

Den økte risikoen for tromboembolisme i puerperium må vurderes.

Behandlingen skal avbrytes umiddelbart hvis brukeren fremviser symptomer på en arteriell eller venøs tromboembolisme, eller hvis det er mistanke om det.

Tumorer

I sjeldne tilfeller er det observert godartede, og enda sjeldnere ondartede leversvulster etter bruk av hormonelle virkestoffer som det Primolut N inneholder. I enkelte tilfeller har dette ført til livstruende intraabdominale blødninger. Ved sterke buksmerter, leverforstørrelse eller tegn til intraabdominal blødning, bør levertumor tas med i vurderingen, og i så fall må behandlingen seponeres.

Annet

Diabetikere må få nøye medisinsk oppfølging.

Kloasme kan forekomme unntaksvis, spesielt hos kvinner med tidligere kloasme under graviditet. Kvinner med tendens for kloasme bør unngå eksponering for sol eller ultrafiolette stråler under behandlingen med Primolut N.

Pasienter som tidligere har hatt en sykehistorie med depresjon, bør observeres nøye, og legemidlet bør seponeres dersom depresjonen vender tilbake i en alvorlig grad.

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-/galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Grunner for umiddelbar seponering av tablettene

- Debut av migrenelignende hodepine eller hyppigere forekomst av uvanlig sterk hodepine.
- Plutselige endringer i sansefølelser (f.eks. syns- eller hørselsforstyrrelser).
- Første tegn på tromboflebitt eller tromboemboliske symptomer (f.eks. uvanlige smerter eller hevelser i beina, stikkende pustesmerter eller hosting uten noen spesiell årsak).
- Smerter i brystet og tetthet i brystet.
- Pasienter i påvente av operasjon (6 uker før inngrepet).
- Immobilisering (for eksempel etter ulykker).
- Gulsott, anikterisk hepatitt, generalisert pruritus.
- Markant blodtrykksøkning.
- Graviditet.

Advarsler basert på den delvise metaboliseringen av noretisteron til etinyløstradiol

Etter peroral administrering metaboliseres noretisteron delvis til etinyløstradiol, noe som gir en dose som tilsvarer ca. 4-6 mikrogram etinyløstradiol per 1 mg peroralt administrert noretisteron/noretisteronacetat (se pkt. 5.2). Primolut N bør ved terapeutiske doser anses som et kombinasjonspreparat med farmakologiske effekter som tilsvarer de som sees for kombinasjons-p-piller.

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene som er nevnt nedenfor er til stede, må egnethet av Primolut N diskuteres med kvinnen. Ved forverring eller første forekomst av noen av disse tilstandene eller risikofaktorer skal kvinnen kontakte legen sin. Legen skal da avgjøre om bruk av Primolut N skal seponeres.

Risiko ved venøs tromboembolisme (VTE)

Bruk av alle typer kombinerte hormonelle prevensjonsmidler innebærer økt risiko for venøs tromboembolisme sammenlignet med ingen bruk. **Beslutningen om å bruke Primolut N tas etter å ha diskutert dette med kvinnen for å sikre at hun forstår risikoen for venøs tromboembolisme, hvordan nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen og at risikoen for venøs tromboembolisme er høyest det første året. Dokumentasjon viser også at risikoen er økt når bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler gjenopptas etter en pause på ≥ 4 uker, og at risikoen for venøs tromboembolisme er høyest det første året.**

Hos kvinner som ikke bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler og som ikke er gravide, vil cirka 2 av 10 000 utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Av 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder noretisteron vil cirka 6 utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Antall tilfeller av venøs tromboembolisme per år er lavere enn antallet som er forventet ved graviditet eller i post partum-perioden. Hos hver enkelt kvinne kan imidlertid risikoen være langt høyere avhengig av underliggende risikofaktorer.

Venøs tromboembolisme kan være dødelig i 1-2 % av tilfellene.

I ekstremt sjeldne tilfeller er det rapportert at trombose har inntruffet i andre blodårer, f.eks. i vener og arterier i leveren, mesenteriet, nyrer, hjernen eller i retina hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Risikofaktorer for venøs tromboembolisme (VTE)

Risiko for venøs tromboembolisme hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan øke betraktelig hos en kvinne med ytterligere risikofaktorer, spesielt hvis det er flere enn én risikofaktor til stede (se tabell).

Primolut N er kontraindisert hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor som gir henne høy risiko for venøs trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at økt risiko er større enn summen av de enkelte faktorene – i slike tilfeller må kvinnens totalrisiko for venøs tromboembolisme vurderes. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke Primolut N forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$)	Økt BMI gir vesentlig økt risiko. Dette er spesielt viktig å vurdere dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Langvarig immobilisering, omfattende kirurgi, all kirurgi som omfatter bein eller bekken, nevrokirurgi eller store traumer	I slike situasjoner anbefales det å seponere bruk av tabletter (minst 4 uker før eventuell elektiv kirurgi) og ikke gjenoppta bruk før 2 uker etter fullstendig remobilisering. Andre prevensjonsmetoder skal brukes for å unngå utilsiktet graviditet. Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom Primolut N ikke er seponert på forhånd.
Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise >4 timer kan også være en risikofaktor for venøs	

tromboembolisme, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer	
Positiv familiehistorie (venøs tromboembolisme hos søsken eller foreldre spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder)	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas
Andre medisinske tilstander forbundet med venøs tromboembolisme	Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom
Økende alder	Spesielt eldre enn 35 år

Det er ikke enighet om rollen åreknuter og overfladisk tromboflebitt har for oppstart eller forverring av venøs trombose.

Økt risiko for tromboembolisme ved graviditet og spesielt de første seks ukene av post partum-perioden må vurderes (for informasjon om "Graviditet og amming", se pkt. 4.6.).

Symptomer på venøs tromboembolisme (dyp venøs trombose og lungeemboli)

Ved symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere helsepersonell om bruk av Primolut N.

Symptomer på dyp venøs trombose kan omfatte:

- unilateral hevelse i beinet og/eller foten eller langs en vene i beinet
- smerte eller ømhet i beinet som i noen tilfeller kun merkes i oppreist stilling eller under gange
- økt varmek følelse i det aktuelle beinet. Rød eller misfarget hud på beinet.

Symptomer på lungeemboli kan omfatte:

- plutselig, og uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- sterk brystsmerte
- kraftig ørhet eller svimmelhet
- rask eller uregelmessig hjerterytme.

Noen av disse symptomene (f.eks. kortpustethet og hoste) er ikke-spesifikke og kan mistolkes som vanlige eller mindre alvorlige hendelser (f.eks. luftveisinfeksjoner).

Andre tegn på vaskulær okklusjon kan omfatte: plutselig smerte, hevelse og lett blå misfarging av en ekstremitet.

Dersom okklusjon forekommer i øyet, kan symptomene strekke seg fra tåkesyn uten smerter utvikling av synstap. I enkelte tilfeller kan synstap oppstå nesten umiddelbart.

Risiko for arteriell tromboembolisme (ATE)

Epidemiologiske studier har vist at bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan være forbundet med økt risiko for arteriell tromboembolisme (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk attack, slag). Arterielle tromboemboliske hendelser kan være dødelige.

Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme (ATE)

Hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler øker risikoen for arterielle tromboemboliske komplikasjoner eller en cerebrovaskulær hendelse dersom risikofaktorer (se tabell) er til stede. Primolut N er kontraindisert dersom en kvinne har én alvorlig risikofaktor eller flere risikofaktorer for arteriell tromboembolisme som gir henne høy risiko for arteriell trombose (se pkt. 4.3). Dersom en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at den økte risikoen er større enn summen av enkeltfaktorene – i slike tilfeller bør totalrisiko vurderes. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Risikofaktor	Kommentar
Økende alder	Spesielt eldre enn 35 år
Røyking	Kvinner bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner over 35 år som fortsetter å røyke, bør sterkt oppfordres til å bruke andre prevensjonsmetoder.
Hypertensjon	
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) >30 kg/m ²)	Økt BMI gir vesentlig økt risiko. Dette er spesielt viktig å vurdere dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder).	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas.
Migrene	Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene under bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (som kan være forløpet til en cerebrovaskulær hendelse) kan være en grunn til umiddelbar seponering.
Andre medisinske tilstander forbundet med negative vaskulære hendelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og forkammerflimmer, dyslipoproteinanemi og systemisk lupus erythematosus.

Symptomer på arteriell tromboembolisme

Ved symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere helsepersonell om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på en cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

- plutselig nummenhet eller svekkelse i ansiktet, armen eller beinet, spesielt på én side av kroppen
- plutselige vanskeligheter med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller å forstå
- plutselige problemer med å se på det ene eller begge øynene
- plutselig, alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall.

Forbigående symptomer antyder at hendelsen er et transitorisk iskemisk angrep (TIA).

Symptomer på myokardinfarkt kan omfatte:

- smerte, ubehag, følelse av trykk, tyngde, press eller fullhet i brystet, armen eller under brystbeinet
- ubehag som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen, magen
- følelse av å være mett, ha fordøyelsesproblemer eller kvalningsfølelse
- svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet
- ekstrem svekkelse, angst eller kortpustethet
- raske eller uregelmessige hjerteslag.

Faktorer knyttet til sirkulasjonskomplikasjoner

Andre medisinske tilstander som har vært forbundet med sirkulasjonskomplikasjon er diabetes mellitus, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcelleanemi.

Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene ved bruk av kombinasjons-p-piller (noe som kan være et forvarsel på cerebrovaskulær hendelse) kan være grunnlag for umiddelbar seponering av kombinasjons-p-piller.

Biokjemiske faktorer som kan tyde på arvelig eller ervervet predisposisjon for venøs eller arteriell trombose er resistens mot aktivert protein C (APC-resistens), hyperhomocysteinemi, antitrombin III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel, antistoffer mot fosfolipider (antikardiolipinantistoffer, lupus antikoagulant).

Tumorer

Livmorhalskreft

Den viktigste risikofaktoren for livmorhalskreft er vedvarende humant papillomavirus (HPV)-infeksjon. Noen epidemiologiske studier tyder på at langtidsbruk av kombinasjons-p-piller kan gi ytterligere økt risiko, men det er fortsatt omdiskutert i hvor stor grad funnene kan tilskrives andre faktorer, f.eks. livmorhalsundersøkelser og seksuell atferd, inkludert bruk av barriereprevensjonsmetoder.

Brystkreft

I en metaanalyse fra 54 epidemiologiske studier er det rapportert at det er en svak økning i relativ risiko (RR=1,24) for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller. Den noe høyere risikoen forsvinner gradvis i løpet av 10 år etter avsluttet bruk av kombinasjons-p-pillen. Siden brystkreft sjelden forekommer hos kvinner under 40 år, er det noe økte antallet brystkreftdiagnoser hos kvinner som bruker eller nettopp har brukt en kombinasjons-p-pille, lavt i forhold til den totale risikoen for brystkreft. Disse studiene gir ikke holdepunkter for årsakssammenheng. Det observerte mønsteret for økt risiko kan skyldes at brystkreft diagnostiseres tidligere hos kvinner som bruker en kombinasjons-p-pille, de biologiske effektene av kombinasjons-p-pillen, eller en kombinasjon av begge faktorene. Brystkreft som er diagnostisert hos kvinner som bruker p-piller, viser en tendens til å være mindre klinisk fremskreden enn kreft diagnostisert hos kvinner som aldri har brukt p-piller.

De maligne tilstandene kan være livstruende eller kan føre til dødsfall.

Andre tilstander

Blodtrykk

Selv om det er rapportert små økninger i blodtrykk hos mange kvinner som tar kombinasjons-p-piller, er klinisk relevante tilfeller sjeldne.

Hvis en vedvarende klinisk signifikant hypertensjon utvikles ved bruk av Primolut N, må imidlertid bruk av Primolut N seponeres og hypertensjon behandles.

Tilstander som kan forverres under graviditet og bruk av Primolut N (og kombinasjons-p-piller)

Følgende tilstander har blitt rapportert ved både graviditet og bruk av kombinasjons-p-piller, men en sammenheng med bruk av kombinasjons-p-piller er ikke påvist:

Gulsott og/eller pruritus relatert til kolestase, dannelse av gallestein, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis og otoskleroserelatert hørselstap.

Hos kvinner med arvelig angioødem kan eksogene østrogener indusere eller forverre symptomer på angioødem.

Akutt eller kronisk forstyrrelse av leverfunksjon kan kreve at behandlingen med Primolut N avbrytes inntil leverfunksjonsverdiene blir normale igjen. Tilbakevendende kolestatisk gulsott som oppsto første gang under graviditet, eller ved tidligere bruk av kjønnsormoner krever seponering av Primolut N.

Crohns sykdom og ulcerøs kolitt er forbundet med bruk av kombinasjons-p-piller, og kan derfor være forbundet med bruk av Primolut N.

Kvinner med hypertriglyseridemi eller med en familiær sykehistorie med dette, kan ha økt risiko for pankreatitt ved bruk av kombinasjons-p-piller.

Økt alaninaminotransferase (ALAT)

Kliniske studier på pasienter som ble behandlet for hepatitt C-virusinfeksjoner med legemidler som inneholdt ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir (med eller uten ribavirin), viste at transaminase (ALAT)- forhøyelser, som var over fem ganger den øvre grensen for normalområdet (ULN), forekom signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Siden noretisteron delvis metaboliseres til etinyløstradiol, gjelder denne advarselen kvinner som bruker noretisteron (se pkt. 4.3 og 4.5)

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merk: Forskrivningsinformasjon for samtidig brukte legemidler skal konsulteres for å identifisere mulige interaksjoner.

Andre legemidlers effekt på Primolut N

Interaksjoner kan forekomme med legemidler som induserer mikrosomale enzymer, noe som kan gi økt clearance av kjønns hormoner, og som kan endre den uterine blødningsprofilen og/eller gi redusert terapeutisk effekt.

Enzyminduksjon kan sees allerede etter få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon sees vanligvis innen få uker. Etter at behandling med legemidlet er avsluttet kan enzyminduksjon vedvare i ca. 4 uker.

Substanser som gir økt clearance av kjønns hormoner (reduserer effekten ved enzyminduksjon), f.eks.:

Fenytoin, barbiturater, bosentan, primidon, karbamazepin, rifampicin og legemidlene ritonavir, nevirapin og efavirenz mot hiv, og muligens også okskarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin, og preparater som inneholder prikkperikum (johannesurt/*Hypericum perforatum*).

Substanser med ulike effekter på clearance av kjønns hormoner, f.eks.:

Samtidig administrering av kjønns hormoner med hiv/hepatitt C-virus -proteasehemmere og ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere kan gi økte eller reduserte plasmakonsentrasjoner av østrogen eller gestagen. I enkelte tilfeller kan disse endringene være klinisk relevante.

Substanser som reduserer clearance av kjønns hormoner (enzymhemmere):

Den kliniske relevansen av mulige interaksjoner med enzymhemmere er ikke kjent.

Sterke og moderate CYP3A4-hemmere som soppmidler tilhørende azolgruppen (f.eks., itraconazol, vorikonazol flukonazol), verapamil, makrolidantibiotika (f.eks. klaritromycin, erytromycin), diltiazem og grapefruktjuice kan øke plasmakonsentrasjonene av østrogen eller gestagen, eller begge. Doser med etorikoksib på 60 til 120 mg/dag økte plasmakonsentrasjonene av etinyløstradiol med henholdsvis 1,4 og 1,6 ganger, når de ble tatt samtidig med et kombinert hormonelt legemiddel som inneholdt 0,035 mg etinyløstradiol.

Effekter av Primolut N på andre legemidler

Progestogener kan påvirke metabolismen til andre legemidler, og konsentrasjonen i plasma og vev kan derfor bli påvirket (slik at plasma- og vevskonsentrasjonen enten kan øke (f.eks. ciklosporin) eller reduseres (f.eks. lamotrigin).

Kliniske data indikerer at etinyløstradiol hemmer clearance av CYP1A2-substrater og gir en svak (f.eks. teofyllin) eller moderat (f.eks. tizanidin) økning i plasmakonsentrasjonene.

Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig bruk av legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, med eller uten ribavirin, kan øke risikoen for økning i ALAT (se pkt. 4.3 og 4.4). Behandlingen med Primolut N kan starte opp igjen 2 uker etter at behandlingen med dette kombinasjonsregimet er avsluttet.

Andre typer interaksjoner

Laboratorietester

Bruk av progesteroner kan påvirke resultatene av enkelte laboratorietester, inkludert biokjemiske parametre for lever-, skjoldbruskkjertel-, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer av bærerproteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoproteinfraksjoner, parametre for karbohydratmetabolismen og parametre for koagulasjon og fibrinolyse. Endringene forblir vanligvis innenfor området for normale laboratorieverdier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Epidemiologiske studier har vist at høye doser noretisteron kan gi maskulinisering av ytre kjønnsorganer hos jentefostre. ~~Preparatet~~ Primolut N er kontraindisert under graviditet (se pkt. 5.3).

Noretisteron passerer over i morsmelk i små mengder. Primolut N bør derfor ikke brukes under amming.

Økt risiko for venøs tromboembolisme i løpet av post partum-perioden bør tas i betraktning når bruk av Primolut N gjenopptas etter fødsel (se pkt. 4.2 og 4.4)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er vanligst de første månedene etter oppstart med Primolut N og avtar etterhvert som behandlingen pågår.

I tabellen under er bivirkningene klassifisert etter MedDRAs system for organklasser. Bivirkningene er basert på rapportering etter markedsføringen og fra tilgjengelig litteratur. Frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data. Følgende bivirkninger blitt rapportert hos brukere av Primolut N (sammenheng med preparatet er ikke nødvendigvis bekreftet for alle tilfellene):

System organklasse (MedDRA)	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner (urtikaria)
Psykiatriske lidelser	Forverring av depresjon
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Migrene
Øyesykdommer	Synsforstyrrelser
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné

Gastrointestinale sykdommer	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Utslett
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Uterin/vaginal blødning, bl.a. spotting* hypomenorré* Amenorré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ødem
Karsykdommer	Venøs tromboembolisme Arteriell tromboembolisme
Sykdommer i lever og galleveier	Påvirkning på leverfunksjonen

* ved indikasjonen endometriose

Den foretrukne MedDRA-termen er valgt for å beskrive en bestemt reaksjon, dens synonymer og relaterte tilstander.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert hjerteinfarkt, slag, såkalt transitorisk iskemisk attack, venetrombose og lungeemboli er observert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. For flere detaljer se pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Akutte toksitetsstudier på dyr med noretisteronacetat indikerte ingen risiko for forgiftning selv ved inntak av flere ganger den anbefalte daglige dosen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia; Progestogener, Estrenderivater. ATC-kode: G03D C02

Noretisteron er et kraftig progestogen. Fullstendig endring av endometriet fra proliferativ tilstand til sekretorisk tilstand kan oppnås hos østrogenbehandlede kvinner som har inntatt orale doser på 100-150 mg noretisteron per syklus. Progestogeneffektene av noretisteron på endometriet er grunnlaget for behandling av dysfunksjonelle blødninger, sekundær amenoré og endometriose med Primolut N.

Anovulasjon og hemming av gonadotropinsekresjon kan oppnås ved daglig inntak av 0,5 mg noretisteron. Positive effekter av Primolut N på premenstruelle symptomer kan spores tilbake til suppressjon av ovariefunksjonen.

På grunn av den stabiliserende effekten av noretisteron på endometriet, kan administreringen av Primolut N brukes til å forskyve menstruasjonstidspunktet.

I likhet med progestogener, er noretisteron termogent og endrer basal kroppstemperatur.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oralt administrert noretisteron absorberes raskt og fullstendig over et bredt doseområde. Maksimal serumkonsentrasjon på ca. 16 ng/ml nås innen ca. 1,5 time etter administrering av 1 tablett Primolut N. På grunn av en betydelig førstepassasjeeffekt, er biotilgjengeligheten av noretisteron ca. 64% etter en oral dose.

Distribusjon

Noretisteron bindes til serumalbumin og kjønnshormonbindende globulin (SHBG). Kun ca. 3-4% av total serumkonsentrasjon av legemidlet er tilstede som fritt steroid, ca. 35% og 61% bindes til henholdsvis SHBG og albumin. Tilsynelatende distribusjonsvolum av noretisteron er $4,4 \pm 1,3$ liter/kg. Etter oral administrering følger legemidlets konsentrasjon/tidskurve et bifasisk mønster. Fasene karakteriseres ved halveringstider på henholdsvis 1-2 og ca. 5-13 timer.

Noretisteron går over i melk, og nivået i morsmelk er funnet å være ca. 10% av nivået i maternalt plasma, uavhengig av administrasjonsvei. Basert på en gjennomsnittlig maksimal legemiddelkonsentrasjon i maternalt serum på ca. 16 ng/ml og et estimert daglig inntak hos det diende barnet på 600 ml melk, kan maksimalt ca. 1 µg (0,02% av maternal dose) nå barnet.

Biotransformasjon

Noretisteron metaboliseres hovedsakelig ved metning av dobbeltbindingen i ring A og reduksjonen av 3-ketogruppen til en hydroksylgruppe etterfulgt av konjugasjon til de korresponderende sulfater og glukuronider. Noen av disse metabolittene elimineres relativt sakte fra plasma med halveringstider på ca. 67 timer. Av den grunn akkumulerer noen av disse metabolittene i plasma under langtidsbehandling med daglig oral administrering av noretisteron.

Noretisteron metaboliseres delvis til etinyløstradiol etter peroral administrering av noretisteron eller noretisteronacetat hos mennesker. Denne omdannelsen gir en dose som tilsvarer ca. 4–6 mikrogram etinyløstradiol per 1 mg peroralt administrert noretisteron/noretisteronacetat.

Eliminasjon

Noretisteron skilles ikke ut i uendret form i vesentlig grad. Hovedsakelig skilles ring-A-reduerte og hydroksylerte metabolitter samt konjugatene (glukuronider og sulfater) av disse ut via urin og feces i et forhold på ca. 7:3. Hovedandelen av renalt utskilte metabolitter ble eliminert innen 24 timer med en halveringstid på ca. 19 timer.

Likevektsforhold

På grunn av noretisterons relativt korte halveringstid er det lite sannsynlig at legemidlet akkumuleres ved gjentatt dosering. Dersom SHBG-induserende substanser som etinyløstradiol koadministreres, kan imidlertid serumkonsentrasjonen av noretisteron forøyes som en følge av noretisterons binding til SHBG.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data om noretisteron og dets estere indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogent potensial, som ikke er nevnt under andre relevante punkter.

Studier på reproduksjonstoksisitet i dyr har vist maskulinisering av ytre kjønnsorganer hos jentefostre etter høydosebehandling. Foruten dette ble det ikke funnet noen teratogene effekter i studiene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktose
maisstivelse
magnesiumstearat.

6.2 Uforlikeligheter

Ingen.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- PVC/ aluminium blister.
Pakninger:
30 tabletter

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AB
Box 606
SE-169 26 Solna

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

3744

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

21.08.1958/21.08.2008

10. OPPDATERINGSDATO

22.01.2019