

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primolut Nor 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 10 mg noretisteroniasetaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 62 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valmisteen kuvaus: Valkoinen, ristikkäisuurteinen tabletti, jonka toisella puolella on kuusikulmiossa tunnus AR (halkaisija 7 mm).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Tabletit on tarkoitettu nieltäväksi kokonaisina nesteen kera.

Primolut Nor -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 ½ tablettia (5 mg) 3 kertaa päivässä 10 päivän ajan. Hoidon onnistumisen takaamiseksi Primolut Nor -tablettien ottamista tulee jatkaa yhteensä 10 päivän ajan. Normaalista 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 Nor -tabletteja suositellaan käytettäväksi profylaktisesti: ½ tablettia (5 mg) 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 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 Nor -hoidon aloittamista. Estrogeenihoitoon lisätään Primolut Nor annoksella ½ tablettia (5 mg) 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 Nor -annoksella ½ tablettia (5 mg) 2 kertaa päivässä kierron 16.–25. päivänä.

Kuukautisia edeltävä oireyhtymä, mastopatia

Kuukautisia edeltäviä oireita, kuten päänsärkyä, alakuloisuutta, turvotusta ja rintojen aristusta, voidaan lievittää annoksella ½ tablettia 1–3 kertaa päivässä kierron luteaalivaiheen aikana.

Kuukautisten siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää myöhemmäksi Primolut Nor -tableteilla, mutta vain sellaisen kierron aikana, jolloin raskaus ei ole mahdollinen.

Annostus: ½ tablettia (5 mg) 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 ½ tablettia (5 mg) 2 kertaa päivässä. Jos potilaalla esiintyy tiputteluvuotoa, annosta lisätään 1 tablettiin 2 kertaa päivässä. Kun 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 Nor -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 Nor -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 Nor -valmisteen samanaikainen käyttö ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviriin yhdistelmän sekä dasabuviriä 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, on riskit ja hyödyt analysoitava ennen Primolut Nor -hoidon aloittamista tai jatkamista.

Verenkiertohäiriöt

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että ovulaation estävien oraalistien 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 lähisuvussaan 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 Nor -valmisteen käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Muut

Diabeetikkoja tulee seurata huolellisesti Primolut Nor -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 Nor -hoidon aikana.

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

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Lääkärintarkastus

Ennen Primolut Nor -hoidon aloittamista on selvittävä 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 Nor -hoidon aikana. Tutkimusten tiheys ja luonne sovitaan yksilöllisesti, mutta tutkimusten aikana mitataan yleensä verenpaine, tutkitaan rinnat, alavatsa ja sukupuolielimet ja otetaan kohdunkaulan 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), tromboflebitin 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 noretisteroniasetaattia (suun kautta otettuna) (ks. kohta 5.2).

Johtuen noretisteronin osittaisesta muuttumisesta etinyyliestradioliksi, Primolut Nor -tablettien oletetaan aiheuttavan samanlaisia farmakologisia vaikutuksia kuin yhdistelmäehkäisyvalmisteilla on havaittu. Tämän vuoksi seuraavat yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvät yleiset varoitukset on lisäksi otettava huomioon:

Verenkiertohäiriöt

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

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

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

Laskimotromboemboolia, joka ilmenee syvänä laskimotromboosina ja/tai keuhkoembooliana, 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
- kiertohuimaus
- pyörtyminen, johon voi liittyä fokaalinen epileptinen kohtaus
- 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 ennakko-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-annoksisilla 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 harvinainen 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 verenpainelääkityksellä 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, hemolyyttis-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 dasabuviiria 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 Nor -valmisteeseen

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):

Fenytosiini, 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 käänteisokopioijaentsyymien estäjät saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin plasmakonsentraatiota 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 progestiinin 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 Nor -valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Progestiinit saattavat 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 Nor -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 varoitukset) mainittujen haittavaikutusten lisäksi Primolut Nor -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				Yliherkkyys-reaktiot	
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			

* Endometriosisi-käyttöaiheessa

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Akuuttien toksisuustutkimusten perusteella akuuttien haittavaikutusten riskiä ei ole, vaikka noretisteroniasetaattia otettaisiin vahingossa moninkertainen terapeutinen 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 Nor -hoidon vaikutus vuotohäiriöiden, primaarisen ja sekundaarisen amenorrean ja endometriosisin hoidossa perustuu kohdun limakalvoon kohdistuvaan progestiini-vaikutukseen.

Gonadotropiinin erityis ja ovulaatio saadaan estettyä päivittäisellä 0,5 mg:n annoksella noretisteroniasetaattia. Primolut Nor -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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu noretisteroniasetaatti imeytyy nopeasti ja täydellisesti laajalla annostasolla. Imeytymisen ja maksan ensikierron aikana noretisteroniasetaatti hydrolysoituu vaikuttavaksi aineeksi noretisteroniksi sekä etikkahapoksi. Noretisteronin huippupitoisuudet plasmassa (noin 18 ng/ml 5 mg:n noretisteroniasetaattiannoksen jälkeen ja noin 25 ng/ml 10 mg:n annoksen jälkeen) saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua Primolut Nor -tabletin ottamisesta. Suhteellista hyötyosuutta tutkittaessa on aineen todettu vapautuvan tabletista täydellisesti.

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 jakaantumistilavuus on $4,4 \pm 1,3$ l/kg. Suun kautta otetun lääkkeen pitoisuus seerumissa vähenee kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisajat ovat 1–3 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 mikrog 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 puoliintumisajan 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 konventionaalsiin 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 Nor 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
povidoni 25 000
talkki
magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

4840

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUSIMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.7.1967
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.6.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.4.2019