

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Primolut N, tabletten 5 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 tablet Primolut N bevat 5 mg norethisteron.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten. De tabletten zijn voorzien van een kruisgleuf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Dysfunctionele uterusbloedingen
- Als cyclische toevoeging aan oestrogeentherapie bij de behandeling van bepaalde gevallen van primaire en secundaire amenorroe
- Menstruatieverschuiving
- Endometriose

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten dienen met wat vloeistof ingenomen te worden.

Ter voorkoming van misselijkheid verdient het aanbeveling om de tabletten na de maaltijd in te nemen.

Dosering

De werking van Primolut N kan verminderen indien de gebruikster vergeet de tabletten volgens het aangegeven schema in te nemen. Indien de gebruikster vergeten heeft een tablet in te nemen en het nog geen tijd is voor de volgende dosis, moet zij de vergeten dosis alsnog innemen. De volgende tablet moet gewoon op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Men moet er voor zorgdragen dat er tijdens de therapie geen zwangerschap op kan treden. Aangezien het progestativum Primolut N slechts cyclisch (16^e-25^e dag) en niet continu wordt ingenomen, is een ovulatie tijdens de behandeling niet uit te sluiten. Het is derhalve noodzakelijk dat er een niet-hormonaal voorbehoedmiddel wordt toegepast. Te denken valt bijvoorbeeld aan een condoom.

Indien tijdens de therapie de onttrekkingsbloeding niet optreedt (in regelmatige perioden van ongeveer 28 dagen), moet er aan een zwangerschap worden gedacht. Zolang daar geen uitsluitel over bestaat, moet de behandeling worden gestaakt.

De volgende doseringen worden aanbevolen:

Dysfunctionele uterusbloedingen

Gedurende 10 dagen, 3x daags 1 tablet. De bloeding stopt in het algemeen binnen 1 tot 3 dagen. In sommige gevallen neemt de bloeding gedurende de eerste dagen wel af, maar stopt deze pas na 5 dagen. Voor een goed resultaat van de behandeling is het noodzakelijk dat Primolut N ook na het stoppen van de bloeding regelmatig wordt ingenomen (in totaal 30 tabletten voor de behandeling van 10 dagen). Ongeveer 2 tot 4 dagen na het beëindigen van de behandeling treedt een onttrekkingsbloeding op die in sterkte en duur vergelijkbaar is met een menstruatie.

- **Lichte bloedingen tijdens de behandeling**

Een enkele keer kan er, na aanvankelijk stoppen van de bloeding, lichte spotting optreden. De tabletinname dient echter niet onderbroken te worden.

- **Niet tot stilstand komen van de bloeding; zware doorbraakbloedingen**

Indien bij regelmatige tabletinname de bloeding toch niet tot staan komt, moet met een organische oorzaak of een extragenitale factor (bv. poliepen, carcinoom van de cervix uteri of het endometrium, myoma, residu van een abortus, extra-uteriene zwangerschap of stollingstoornissen) rekening gehouden worden. Het is van belang dat de patiënte de behandelend arts daar direct van op de hoogte brengt, aangezien er in de meeste gevallen andere maatregelen noodzakelijk zijn. Dit geldt eveneens voor het geval dat er tijdens de tabletinname, na het aanvankelijk stoppen van de bloeding, toch weer sterke bloedingen optreden (doorbraakbloedingen).

- **Recidiefprofylaxe van dysfunctionele bloedingen**

Om herhaling van dysfunctionele bloedingen te voorkomen, wordt aanbevolen om Primolut N tijdens de 3 volgende cycli te gebruiken als profylaxe.

Van de 16^e tot en met de 25^e cyclusdag dient 1 tot 2 maal daags 1 tablet Primolut N ingenomen te worden (eerste cyclusdag is de eerste dag van de laatste bloeding). Een onttrekkingsbloeding treedt dan enkele dagen na het staken van de medicatie op.

Primaire en langdurige secundaire amenorroe

Bij secundaire amenorroe mag een hormonale behandeling pas gestart worden als een zwangerschap is uitgesloten. Echter, alvorens de behandeling te starten, verdient het aanbeveling na te gaan of aan de amenorroe geen prolactineproducerende hypofysetumor ten grondslag ligt.

- Na voorbehandeling met een daartoe geschikt oestrogeenbevattend preparaat, wordt gedurende 10 dagen 1 tot 2 maal daags 1 tablet Primolut N ingenomen. Een onttrekkingsbloeding treedt enkele dagen na het staken van de inname op.

Bij patiënten met voldoende endogene oestrogeenproductie kan getracht worden het oestrogeen weg te laten en alleen op de 16^e tot en met de 25^e cyclusdag tweemaal daags 1 tablet Primolut N toe te dienen.

Menstruatieverschuiving

De maandelijkse bloeding kan vervroegd of uitgesteld worden indien daar gegronde redenen voor bestaan.

- **Vervroegen van de bloeding**

Voor het vervroegen van de bloeding geniet een progestageen/oestrogeen combinatie zonder meer de voorkeur, aangezien als gevolg van de ovulatie remming een zwangerschap vrijwel uitgesloten is.

- Uitstellen van de menstruatie

Aangezien Primolut N voor het uitstellen van de menstruatie op een zodanig tijdstip in de cyclus moet worden ingenomen dat een zwangerschap niet met zekerheid kan worden uitgesloten, is deze methode slechts bestemd voor die gevallen waarbij een zwangerschap in de betreffende cyclus niet mogelijk is.

Vanaf ongeveer 3 dagen vóór de verwachte menstruatie 2 tot 3 maal per dag 1 tablet Primolut N innemen; niet langer dan 10-14 dagen. Ongeveer twee á drie dagen na het staken van de medicatie treedt de onttrekkingsbloeding op. Ingeval deze uitblijft, moet een differentiaaldiagnose worden opgesteld.

Endometriose

Begin de behandeling tussen de 1^e en 5^e cyclusdag: 2x per dag 1 tablet Primolut N.

Indien er (tijdens de therapie) spotting optreedt, wordt de dosis verdubbeld (2x2 tabletten). Na het verdwijnen van de spotting kan de dosis weer op het oude niveau gebracht worden. De behandelingsduur moet tenminste 4 tot 6 maanden bedragen. Bij ononderbroken dagelijkse inname treden er gewoonlijk geen ovulatie en menstruatie op. Een onttrekkingsbloeding treedt pas enkele dagen na het staken van de medicatie op.

4.3 Contra-indicaties

Primolut N mag niet worden gebruikt in aanwezigheid van één van de hieronder vermelde aandoeningen, welke zijn afgeleid van informatie over producten met alleen een progestageen en gecombineerde orale anticonceptiva (combinatie OAC's). Als één van deze aandoeningen optreedt tijdens het gebruik van Primolut N dan moet het gebruik hiervan onmiddellijk worden gestopt.

- Zwangerschap of een vermoeden hiervan
- Borstvoeding
- Ernstige leveraandoeningen of een voorgeschiedenis van leveraandoeningen, zolang de leverfunctietestwaarden niet tot normaal zijn teruggekeerd
- Levertumoren (goedaardig of kwaadaardig) of een voorgeschiedenis hiervan
- Manifeste of eerder doorgemaakte veneuze trombose (diepe veneuze trombose, longembolie).
- Manifeste of eerder doorgemaakte arteriële trombose (zoals myocardinfarct) of prodromale aandoeningen (zoals angina pectoris en 'transient ischaemic attack').
- Manifeste of eerder doorgemaakte cerebrovasculair accident.
- Een hoog risico op veneuze of arteriële trombose (zie rubriek 4.4)
- Erfelijke of verworven predispositie voor veneuze of arteriële trombose, zoals bijvoorbeeld APC-resistentie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne-C-deficiëntie, proteïne-S-deficiëntie, hyperhomocysteinemie en antifosfolipide-antilichamen (anticardioline-antilichamen, lupus anticoagulans)
- Geschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
- Diabetes mellitus met vaatproblemen
- Aanwezigheid of vermoeden van mammacarcinoom of andere geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de borsten)
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Primolut N is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met de geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten (zie rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Medisch onderzoek

Alvorens een behandeling met Primolut N te beginnen of te hervatten, dient een volledig lichamelijk en gynaecologisch onderzoek te worden verricht, op geleide van de contra-indicaties (rubriek 4.3) en de waarschuwingen (rubriek 4.4). Afhankelijk van de indicatie worden tijdens de behandeling periodieke controles aanbevolen, met een frequentie en aard die is aangepast aan de betrokken vrouw.

Waarschuwingen

Indien een van de hieronder vermelde aandoeningen aanwezig is of verslechtert, moeten de voor- en nadelen van de therapie zorgvuldig overwogen worden alvorens de behandeling wordt gestart of voortgezet.

- Levertumoren

In zeldzame gevallen zijn er na toediening van hormonen zoals norethisteron goedaardige veranderingen en in extreem zeldzame gevallen kwaadaardige veranderingen van de lever geconstateerd, welke incidenteel tot levensbedreigende bloedingen in de buikholte hebben geleid. Toch dient er bij de differentiële diagnose rekening te worden gehouden met een hepatoom wanneer patiënten die geslachtshormonen gebruiken klagen over hevige pijn in de bovenbuik en/of wanneer er een leververgroting bestaat of indien er aanwijzingen voor een acute intra-abdominale bloeding bestaan. In zulke gevallen is het stoppen van de inname noodzakelijk.

- Andere aandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartfalen, lever- of nierfunctiestoornis, bepaalde vormen van epilepsie of migraine in verband met de kans op natrium- en waterretentie.

Uit dierproeven is gebleken dat norethisteron ook geringe androgene restwerking bezit. Het is derhalve niet volledig uit te sluiten dat er bij vrouwen die gevoelig zijn voor androgene impulsen, (lichte) virilisatieverschijnselen op zullen treden.

Aangezien de behoefte aan bloedsuikerverlagende stoffen (orale anti-diabetica of insuline) door de beïnvloeding van de glucosetolerantie gewijzigd kan zijn, is het noodzakelijk dat patiënten met een manifeste diabetes nauwlettend worden geobserveerd.

Soms kan chloasma optreden, vooral bij vrouwen met een geschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met aanleg voor chloasma dienen tijdens het gebruik van Primolut N blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling te vermijden.

Van de volgende zelden voorkomende aandoeningen is bekend dat ze door geslachtshormonen kunnen worden beïnvloed en tijdens zwangerschap of tijdens het gebruik van geslachtshormonen kunnen ontstaan of verergeren: cholestatische icterus, herpes gestationis, systemische lupus erythematoses, hemolytisch uremisch syndroom, chorea van Sydenham, porfyrie en aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

Patiënten met in hun voorgeschiedenis een psychische depressie moeten zorgvuldig worden geobserveerd en gebruik van het geneesmiddel moet worden gestaakt als de depressie in ernstige mate terugkomt.

Indien na gebruik van Primolut N geen onttrekkingsbloeding optreedt en het noodzakelijk is de behandeling voort te zetten, dient eerst een zwangerschap te worden uitgesloten alvorens de behandeling wordt hervat.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Redenen om de behandeling onmiddellijk te staken:

- Hevige hoofdpijn
- Voor het eerst optreden van migraine-achtige hoofdpijn
- Visusstoornissen van welke aard dan ook (bijvoorbeeld flikkeren voor de ogen)
- Plotselinge gehoorstoornissen
- Eerste tekenen van tromboflebitis of trombo-embolische verschijnselen (bijvoorbeeld ongewone pijn in of zwelling van ledematen, stekende pijn bij het ademen, hoesten zonder duidelijke oorzaak, pijn en benauwdheid op de borst)
- Geplande operaties (6 weken van tevoren) en immobilisatie (bv. na een ongeval)
- Geelzucht
- Leverontsteking
- Jeuk over het hele lichaam
- Sterke stijging van de bloeddruk
- Zwangerschap.

Additionele waarschuwingen gebaseerd op de partiële metabolisering van norethisteron tot ethinylestradiol

Na orale toediening wordt norethisteron gedeeltelijk gemetaboliseerd tot ethinylestradiol resulterend in een equivalente dosis van ongeveer 20 µg ethinylestradiol per 5 mg oraal toegediend norethisteron (zie rubriek 5.2).

Als gevolg van de gedeeltelijke omzetting van norethisteron tot ethinylestradiol kan verwacht worden dat toediening van Primolut N resulteert in vergelijkbare farmacologische effecten zoals waargenomen bij gecombineerde orale anticonceptiva (combinatie-OAC's). Daarom moeten de volgende algemene waarschuwingen, geassocieerd met het gebruik van combinatie-OAC's, ook worden overwogen:

- Circulatiestoornissen

Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat de incidentie van VTE bij vrouwen zonder bekende risicofactoren voor VTE, die combinatie orale anticonceptiva gebruiken met een lage oestrogendosis (< 50 µg ethinylestradiol), varieert van ongeveer 20 gevallen per 100.000 vrouwjaren (voor levenorgestrel bevattende combinatie-OAC's), tot 40 gevallen per 100.000 vrouwjaren (voor desogestrel/gestodeen-bevattende combinatie-OAC's). Ter vergelijking, de incidentie is 5 tot 10 gevallen per 100.000 vrouwjaren bij vrouwen die geen orale anticonceptiva gebruiken en 60 gevallen per 100.000 zwangerschappen.

VTE kan levensbedreigend zijn of heeft in 1-2 % van de gevallen een dodelijke afloop.

Het gebruik van ieder combinatie-OAC brengt een verhoogd risico van veneuze trombo-embolie (VTE) met zich mee, vergeleken met geen gebruik. Het verhoogde risico van VTE is het hoogst gedurende het eerste jaar dat een vrouw voor het eerst begint met het gebruik van een combinatie-OAC of wanneer zij opnieuw een combinatie-OAC gaat gebruiken na een pilvrije periode van ten minste een maand.

Veneuze trombo-embolie (VTE) die zich manifesteert als diep veneuze trombose en/of een longembolie, kan tijdens het gebruik van alle combinatie-OAC's optreden.

Epidemiologische onderzoeken hebben het gebruik van combinatie-OAC's ook in verband gebracht met een verhoogd risico van arteriële (myocardinfarct, 'transient ischaemic attack' en beroerte) trombo-embolie.

Uiterst zelden is bij gebruiksters van combinatie-OAC's het optreden gemeld van trombose in andere bloedvaten zoals de hepatische, mesenteriale, renale, cerebrale of retinale venen en arteriën.

Symptomen van veneuze of arteriële trombose of van een cerebrovasculair accident (CVA) kunnen zijn:

- ongewone pijn in en/of zwelling van een van de benen
- plotselinge hevige pijn op de borst, met of zonder uitstraling naar de linkerarm
- plotselinge ademnood
- plotseling hoesten
- elke ongewone, hevige, langdurige hoofdpijn
- plotseling, partieel of geheel verlies van het gezichtsvermogen
- diplopie
- onduidelijk spreken, afasie
- vertigo
- collaps met of zonder focale epileptische aanval
- zwakte of een opmerkelijke gevoelloosheid die plotseling één lichaamszijde of een deel van het lichaam treft
- motorische stoornissen
- “acute buik”

De mogelijkheid van een verhoogd synergistisch risico op trombose dient te worden overwogen bij vrouwen die een combinatie van risicofactoren hebben of een ernstigere individuele risicofactor vertonen. Dit verhoogde risico kan groter zijn dan de eenvoudige optelsom van de individuele factoren. In geval van een negatieve beoordeling van de risico's en de baten dient er geen combinatie-OAC te worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een combinatie-OAC neemt toe:

- met toenemende leeftijd
- bij een positieve familieanamnese (veneuze trombo-embolie ooit bij een eerstegraads familielid op relatief jonge leeftijd). Bij verdenking van een erfelijke predispositie moet de vrouw doorverwezen worden naar een specialist die haar advies kan geven voordat ze beslist of ze een combinatie-OAC gaat gebruiken.
- bij langdurige immobilisatie, grote chirurgische operaties, elke chirurgische ingreep aan de benen en grote traumata. In deze situaties wordt geadviseerd het pilgebruik te staken (bij electieve operaties ten minste vier weken van te voren) en niet eerder te hervatten dan twee weken na volledige mobilisatie. Antitrombosebehandeling dient overwogen te worden indien de inname van de tabletten niet op voorhand werd onderbroken.
- bij obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m²)
- er is geen consensus over de eventuele rol die de aanwezigheid van varicosis en oppervlakkige tromboflebitis zou hebben in het ontstaan of bevorderen van veneuze trombo-embolie.

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een cerebrovasculair accident (CVA) bij gebruiksters van een combinatie-OAC neemt toe:

- met toenemende leeftijd
- bij roken (bij zwaarder roken en bij toenemende leeftijd neemt het risico verder toe, in het bijzonder bij vrouwen ouder dan 35 jaar).
- bij dyslipoproteïnemie
- bij hypertensie
- bij migraine
- bij obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m²)

- bij een positieve familieanamnese (arteriële trombo-embolie ooit bij een eerstegraads familielid op relatief jonge leeftijd). Bij verdenking van een erfelijke predispositie moet de vrouw doorverwezen worden naar een specialist die haar advies kan geven voordat ze beslist of ze een combinatie-OAC gaat gebruiken.
- bij valvulaire hartaandoeningen
- bij atriumfibrillatie.

De aanwezigheid van een ernstige risicofactor of van meer risicofactoren voor respectievelijk veneuze of arteriële aandoeningen kan ook bijdragen tot een contra-indicatie. Bij de besluitvorming moet ook rekening worden gehouden met een eventuele antistollingstherapie. Indien een combinatie-OAC wordt voorgeschreven, dient de gebruikster er nadrukkelijk op gewezen te worden dat zij bij eventuele symptomen van trombose (zoals vermeld in de bijsluiting) onmiddellijk contact moet opnemen met een arts. Bij vermoede of manifeste trombose dient het gebruik van een combinatie-OAC te worden gestaakt en een alternatieve anticonceptieve methode te worden geadviseerd.

Andere aandoeningen waarbij vaatstoornissen kunnen optreden zijn diabetes mellitus, systemische lupus erythematoses, hemolytisch uremisch syndroom en chronische inflammatoire darmziekten (de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelanemie.

Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine-aanvallen tijdens combinatie-OAC-gebruik (hetgeen prodromaal kan zijn voor een cerebrovasculair accident) kan een reden zijn om onmiddellijk met het combinatie-OAC-gebruik te stoppen.

Bij de afweging van voor- en nadelen dient de arts er rekening mee te houden dat adequate behandeling van een ziekte het ermee samenhangende risico op trombose reduceert en dat het risico in verband met zwangerschap hoger is dan het risico in verband met het gebruik van bij lage dosis combinatie-OAC's (< 50 µg ethinylestradiol).

- Tumoren

In enkele epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico van cervixcarcinoom bij vrouwen die lange tijd een combinatie-OAC gebruiken (> 5 jaar) gemeld, maar er blijft onduidelijkheid bestaan over de mate waarin dit gegeven is toe te schrijven aan verstoringen van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft laten zien dat bij vrouwen die nu een combinatie-OAC gebruiken, een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd (RR = 1,24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker.

Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een combinatie-OAC, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.

Kwaadaardige gezwellen kunnen levensbedreigend zijn of een fatale afloop hebben.

- Andere aandoeningen

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese hiervan, kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij een combinatie-OAC gebruiken.

Hoewel bij veel vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk zijn gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is onmiddellijke onderbreking van combinatie-OAC-gebruik gerechtvaardigd. Indien bij reeds bestaande hypertensie tijdens combinatie-OAC-gebruik constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op antihypertensieve therapie reageert, moet het combinatie-OAC-gebruik worden gestaakt. Indien gewenst, kan het gebruik worden hervat als er met de antihypertensieve therapie normaalwaarden worden bereikt.

De volgende aandoeningen kunnen optreden of verslechteren tijdens de zwangerschap en het gebruik van combinatie-OAC, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: geelzucht en/of pruritus in verband gebracht met cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematoses (SLE); hemolytisch-uremisch syndroom (HUS); chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem opwekken of verergeren.

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het combinatie-OAC-gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, moet het gebruik van een combinatie-OAC worden gestaakt.

Hoewel combinatie-OAC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt bij diabetespatiënten die een laaggedoseerd combinatie-OAC gebruiken (minder dan 50 µg ethinylestradiol). Echter, vrouwen met diabetes moeten met name in het begin van het combinatie-OAC-gebruik nauwlettend worden gecontroleerd.

Het gebruik van combinatie-OAC's is in verband gebracht met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Verhoogde ALAT-waarden

Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Omdat norethisteron gedeeltelijk wordt omgezet in ethinylestradiol, geldt deze waarschuwing ook voor vrouwen die norethisteron gebruiken (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Let op! Controleer de voorschriften/bijsluiter van het geneesmiddel dat tegelijkertijd wordt toegediend om eventuele interacties vast te stellen.

Effecten van andere geneesmiddelen op Primolut N

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren, wat kan resulteren in een verhoogde klaring van geslachtshormonen en wat kan leiden tot veranderingen in het uterine bloedingsprofiel en/of vermindering van het therapeutische effect.

Enzyminductie kan al worden geobserveerd na een paar dagen van de behandeling. De maximale enzyminductie wordt in het algemeen binnen een paar weken gezien. Na het stoppen van de therapie kan de enzyminductie nog wel 4 weken aanhouden.

Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verhogen (verminderde werkzaamheid door enzyminductie), bijvoorbeeld:

Fenytoïne, barbituraten, bosentan, primidon, carbamazepine, rifampicine en HIV-medicatie ritonavir, nevirapine en efavirenz, en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en producten die sint-janskruid bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van geslachtshormonen, bijvoorbeeld:

Bij gelijktijdige toediening van geslachtshormonen kunnen veel HIV/HCV-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers de plasmaconcentratie van oestrogeen of progestagenen verhogen of verlagen. Deze veranderingen kunnen in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verlagen (enzymremmers):

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft onbekend. Sterke en matige CYP3A4-remmers zoals azol-antifungalen (bijvoorbeeld itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, macroliden (bijvoorbeeld claritromycine, erytromycine), diltiazem en grapefruitsap kunnen de plasmaconcentratie van het oestrogeen of het progestageen of beide verhogen. Van etoricoxib-doses van 60 tot 120 mg/dag is aangetoond dat de plasmaconcentraties van ethinylestradiol respectievelijk 1,4 tot 1,6 maal zo hoog zijn wanneer deze gelijktijdig worden ingenomen met een gecombineerd hormonaal geneesmiddel dat 0,035 mg ethinylestradiol bevat.

Effecten van Primolut N op andere geneesmiddelen

Progestagenen kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen verstoren. Dus kunnen plasma- en weefselconcentraties hierdoor ofwel toenemen (bijvoorbeeld cyclosporine) of afnemen (bijvoorbeeld lamotigine). Klinische data suggereren dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, wat leidt tot een zwakke (bijvoorbeeld theofylline) of matige (bijvoorbeeld tizanidine) toename van de plasmaconcentratie.

Farmacodynamische interacties

Bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kan het risico op verhoogde ALAT-waarden toenemen (zie rubriek 4.3 en 4.4). Primolut N kan 2 weken na afloop van de behandeling met het combinatiemiddel worden hervat.

Andere vormen van interactie

Laboratoriumtesten

Het gebruik van progestagenen kan de resultaten van sommige laboratoriumtesten beïnvloeden, inclusief biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaconcentraties van (carrier) eiwitten, bijv. corticosteroïd-bindend globuline en lipiden/lipoproteïnen-fracties, en parameters van koolhydraatmetabolisme, coagulatie of fibrinolyse.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Primolut N is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap. Indien zwangerschap optreedt tijdens de behandeling met Primolut N, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Gegevens over een beperkt aantal zwangerschappen waarin vrouwen tijdens de gevoelige periode vanaf week 8 van zwangerschap werden blootgesteld aan doseringen norethisteron vergelijkbaar met die in Primolut N, geven aanwijzingen voor schadelijke effecten van norethisteron op de foetus (tijdelijke clitoris-hypertrofie).

Borstvoeding

Norethisteron wordt in de moedermelk uitgescheiden. Gezien de hoge dosering, het gebrek aan ervaring en de mogelijke risico's voor de zuigeling is het gebruik van Primolut N gecontra-indiceerd gedurende de lactatieperiode.

Vruchtbaarheid

Norethisteron is een sterk progestageen en heeft daardoor invloed op de vruchtbaarheid gedurende de periode dat het wordt gebruikt. Gonadotropine-secretieremming en anovulatie kunnen worden bereikt door middel van een dagelijkse inname van 0,5 mg norethisteron. Bij ononderbroken dagelijkse inname treden gewoonlijk geen ovulatie en menstruatie op. Primolut N dient echter niet te worden gebruikt als oraal anticonceptivum.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van het farmacodynamische profiel en/of bijwerkingenprofiel is het niet waarschijnlijk dat Primolut N een effect heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen komen vaker voor tijdens de eerste maanden na de start van het gebruik van Primolut-preparaten en nemen af met de duur van de behandeling. Naast de bijwerkingen die in rubriek 4.4 worden vermeld, zijn de volgende bijwerkingen gemeld bij gebruikers van Primolut-preparaten, hoewel een causale relatie niet altijd kon worden bevestigd.

Stelsel/orgaan-klasse (MedDRA)	ZeervaaK (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms: (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000)	ZeervaaK (< 1/10.000)
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheidsreacties	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn	Migraine		
Oogaandoeningen					Visusstoornissen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen					Dyspneu
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid Braken			

Lever- en galaandoeningen				Verandering van leverfunctiewaardes Icterus	
Huid- en onderhuidaandoeningen				Urticaria Huiduitslag	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Uteriene/ vaginale bloeding inclusief doorbraakbloeding* Hypomenorroe*	Amenorroe*			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Oedeem			

* in de indicatie Endometriose

De meest geschikte MedDRA-term voor het beschrijven van een bepaalde bijwerking is vermeld, samen met synoniemen en verwante aandoeningen.

Daarnaast kunnen veranderingen van het libido (toe- of afname) optreden en bij chronische toediening en bij hoge doseringen: acne, manifest worden of verergeren van een depressie, natrium- en waterretentie, gewichtstoename en hirsutisme.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Acute toxiciteitsstudies bij dieren met norethisteronacetaat hebben uitgewezen dat de inname van meerdere malen de dagelijkse dosis geen risico voor acute bijwerkingen oplevert.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: geslachtshormonen en modulators van het genitaal systeem;
Progestagenen; Estraanderivaten
ATC code: G03DC02.

Progestagenen zijn stoffen die, evenals progesteron, het vermogen bezitten een onder invloed van oestrogenen tot ontwikkeling gebracht endometrium in de secretiefase te brengen. Bij ononderbroken toediening worden zowel de ovulatie als de menstruatie onderdrukt.

Echter, Primolut N kan niet gebruikt worden als voorbehoedsmiddel. Adequate contraceptie is noodzakelijk gedurende de behandeling met Primolut N.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- Absorptie

Norethisteron wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties van ongeveer 16 ng/ml worden binnen 1,5 uur na toediening van een tablet Primolut N bereikt. Als gevolg van een aanzienlijk first-pass effect is de biologische beschikbaarheid van norethisteron na orale toediening ca. 64%.

- **Distributie**

Norethisteron wordt voor ongeveer 35% gebonden aan SHBG (Sex Hormoon Bindend Globuline) en voor 61% aan albumine. Slechts 3-4% van de totale concentratie komt ongebonden in het plasma voor. Het distributievolume bedraagt $4,4 \pm 1,3$ l/kg. Na orale toediening neemt de plasmaconcentratie bifasisch af, met halfwaardetijden van resp. 1-2 en 5-13 uur.

Norethisteron wordt in de moedermelk uitgescheiden. De concentratie in de moedermelk bedraagt ongeveer 25% van die van plasma van de moeder, onafhankelijk van de wijze van toediening. Gebaseerd op een gemiddelde maximum serumconcentratie van de moeder van ongeveer 16 ng/ml en een geschatte dagelijkse inname van 600 ml melk door de pasgeborene, bereikt maximaal ongeveer 2,5 µg (0,05% van een enkelvoudige dosis) het kind.

- **Metabolisme**

Norethisteron wordt grotendeels gemetaboliseerd door verzadiging van de dubbele band in de A-ring en door reductie van de 3-keto groep naar een hydroxylgroep, gevolgd door conjugatie aan sulfaten en glucuronides. Sommige van deze metabolieten worden maar langzaam uitgescheiden, met een halfwaardetijd van ongeveer 67 uur. Daarom accumuleren sommige van deze metabolieten, indien norethisteron gedurende langere tijd dagelijks wordt ingenomen.

Norethisteron wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd tot ethinylestradiol na orale toediening van norethisteron bij de mens. Na toediening van een tablet van 5 mg norethisteron wordt een hoeveelheid ethinylestradiol gevormd die equivalent is aan een orale dosis van ongeveer 20 µg ethinylestradiol.

- **Eliminatie**

Norethisteron wordt bijna niet onveranderd uitgescheiden. Eliminatie vindt hoofdzakelijk plaats als A-ring gereduceerde en gehydroxyleerde metabolieten, alsmede hun conjugaten (glucuronides en sulfaten), waarvan ongeveer 70% via de urine en ongeveer 30% via de faeces. Binnen 24 uur wordt het grootste gedeelte van de metabolieten die via de urine worden uitgescheiden geëlimineerd, met een halfwaardetijd van ongeveer 19 uur.

- **Steady-state condities**

Indien dagelijks een meervoudige dosis norethisteron wordt toegediend, wordt accumulatie onwaarschijnlijk geacht gezien de relatief korte halfwaardetijd. Indien echter tegelijk SHBG-inducerende middelen zoals ethinylestradiol worden toegediend, kan de plasmaconcentratie van norethisteron toenemen als gevolg van binding van norethisteron aan SHBG.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens over norethisteron of haar esters duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel voor zover dat niet al in andere relevante rubrieken is opgenomen. Over het algemeen moet in gedachten worden gehouden dat geslachtssteroïden de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen stimuleren.

Uit reproductietoxiciteitsonderzoek bleek een risico van masculinisatie van vrouwelijke foetussen bij toediening van hoge doses ten tijde van de ontwikkeling van de uitwendige genitaliën.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, maiszetmeel en magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 25°C. Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Primair verpakkingsmateriaal

Blisterverpakking (polyvinylchloride/aluminium).

Handelsvorm

30 tabletten à 5 mg norethisteron. De tabletten hebben een kruisgleuf en zijn dus deelbaar.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer B.V.
Siriusdreef 36
2132 WT Hoofddorp

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register van geneesmiddelen ingeschreven onder RVG 02179

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 1990

Datum van laatste verlenging: 20 mei 2015

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 1 augustus 2022.