

# Primolut® N



## AMZV

### Zusammensetzung

*Wirkstoff:* Norethisteronum.

Excipients pro compresso.

### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Jede Tablette enthält: Norethisteronum 5 mg.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Dysfunktionelle Blutungen, primäre und sekundäre Amenorrhö, Menstruationsverlegung.

### Dosierung/Anwendung

Die Tabletten sind ganz mit etwas Flüssigkeit zu schlucken.

Die Wirksamkeit von Primolut N kann vermindert sein, wenn die vorschriftgemässe Einnahme vergessen wurde. Die Patientin sollte nur die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie die vergessene Einnahme bemerkt hat, und dann die Einnahme von Primolut N am darauf folgenden Tag zur gewohnten Zeit fortsetzen.

Wenn eine Empfängnisverhütung gewünscht ist, muss zusätzlich eine nichthormonelle (Barriere-)Methode eingesetzt werden.

### Dysfunktionelle Blutungen

1 Tablette Primolut N soll 3-mal täglich während 10 Tagen eingenommen werden. In der Mehrheit der Fälle wird eine Blutung, die nicht durch organische Läsionen bedingt ist, innerhalb von 1 bis 3 Tagen zum Stehen gebracht. Um den Erfolg der Behandlung sicherzustellen, muss Primolut N über die volle Dauer von 10 Tagen eingenommen werden.

Etwa 2–4 Tage nach Beendigung der Einnahme kommt es zu einer Entzugsblutung, die in Stärke und Dauer einer normalen Menstruation entspricht.

Gelegentlich kommt es nach anfänglichem Sistieren der Blutung zu leichten Schmierblutungen. Auch in diesen Fällen sollte die Einnahme nicht unterbrochen werden.

Wenn trotz regelmässiger Einnahme der Tabletten die Blutung nicht aufhört, ist eine organische Ursache oder ein extragenitaler Blutungsfaktor anzunehmen (z.B. Polypen, hochsitzendes Zervix- oder Endometrium-[Korpus-]karzinom, Myom, Abortreste, Extraurergravidität, Störungen der Koagulation), so dass andere Massnahmen erforderlich werden. Das gleiche gilt für den Fall, dass es nach anfänglicher Blutstillung noch während der Tabletteneinnahme wieder zu stärkeren Blutungen kommt.

Um bei Patientinnen mit anovulatorischen Zyklen ein Rezidiv der dysfunktionellen Blutungen zu vermeiden, kann Primolut N prophylaktisch gegeben werden. Dosierung: 1–2-mal täglich 1 Tablette vom 16. bis 25. Tag des Zyklus (1. Zyklustag = 1. Tag der letzten Blutung). Die Entzugsblutung setzt wenige Tage nach Einnahme der letzten Tablette ein.

### Primäre und sekundäre Amenorrhö

Eine hormonale Behandlung der sekundären Amenorrhö kann erst vorgenommen werden, nachdem eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde. Ebenso sollte vor Beginn der Behandlung der primären oder sekundären Amenorrhö ein Prolaktin produzierender Hypophysentumor ausgeschlossen werden. Werden Makroadenoma für längere Zeit höheren Östrogendosen ausgesetzt, kann eine mögliche Vergrösserung derselben nicht ausgeschlossen werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Primolut N muss eine Vorbereitung des Endometriums mit Östrogen durchgeführt werden (z.B. während 14 Tagen). Danach wird 1–2-mal täglich eine Tablette Primolut N während 10 Tagen gegeben. Die Entzugsblutung setzt wenige Tage nach Einnahme der letzten Tablette ein.

Bei Patientinnen, bei denen eine ausreichende endogene Östrogenproduktion erreicht wurde, kann versucht werden, das Östrogen abzusetzen und eine Zyklusblutung durch die Gabe von 2-mal täglich einer Tablette Primolut N vom 16. bis 25. Zyklustag herbeizuführen.

### Menstruationsverlegung

Die monatliche Blutung kann mit der Anwendung von Primolut N hinausgeschoben werden. Diese Methode sollte jedoch auf die Fälle beschränkt werden, bei denen kein Risiko einer Schwangerschaft während des Behandlungszyklus besteht.

Dosierung: 1 Tablette 2–3-mal täglich für nicht länger als 10–14 Tage, beginnend etwa 3 Tage vor der erwarteten Menstruation. Die Blutung tritt 2–3 Tage nach Absetzen der Tabletten ein.

### Besondere Patientengruppen

Die Anwendung und Sicherheit von Primolut N, Tabletten bei Kindern und Jugendlichen ist bisher nicht geprüft worden.

### Kontraindikationen

In folgenden Fällen, ist die Einnahme von Primolut N kontraindiziert bzw. wenn folgende Gegebenheiten während der Einnahme von Primolut N eintreten, ist das Arzneimittel unverzüglich abzusetzen:

Vermutete oder bestehende Schwangerschaft, Stillzeit, vaginale Blutungen ungeklärter Ursache, bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange die Leberfunktionswerte sich nicht normalisiert haben, Dubin Johnson Syndrom, Rotor-Syndrom, vorausgegangene oder bestehende (benigne oder maligne) Lebertumoren, hormonabhängige maligne Tumoren, idiopathischer Schwangerschaftsdiabetes in der Anamnese. Venöse oder arterielle thromboembolische Ereignisse (z.B. Herzinfarkt, ischämische Herzerkrankung, Schlaganfall) aktuell oder in der Anamnese. Diabetes mellitus mit vaskulärer Beteiligung, hypogonadotrope Amenorrhö, Sichelzellanämie, bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den Komponenten von Primolut N.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

#### **Medizinische Untersuchung**

Eine komplette Erhebung der Anamnese und eine gründliche allgemeine und gynäkologische Untersuchung sollte, unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen, vor Beginn oder Wiederaufnahme einer Behandlung mit Primolut N durchgeführt werden. Die Untersuchung ist während der Behandlung zu wiederholen, wobei die Häufigkeit und Art der Untersuchungen der einzelnen Patientin anzupassen sind und im Allgemeinen besonders die Kontrolle von Blutdruck, Brüsten, Abdomen und Beckenorganen sowie die Zytologie der Cervix einschliessen sollten.

Ist einer der nachfolgend aufgeführten Zustände oder Risiko-Faktoren vorhanden oder verschlechtert sich, ist eine individuelle Nutzen/Risiko-Analyse durchzuführen, bevor die Behandlung mit Primolut N begonnen oder fortgesetzt wird.

#### **Vaskuläre Risikofaktoren und Komplikationen**

Aus epidemiologischen Übersichtsarbeiten ergab sich, dass die Anwendung von oralen Östrogen/Gestagen-haltigen Ovulationshemmern oder Hormonersatzpräparaten von einer erhöhten Inzidenz von thromboembolischen Erkrankungen begleitet ist. Daher ist ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko in Betracht zu ziehen, besonders wenn in der Vergangenheit thromboembolische Erkrankungen aufgetreten sind.

Allgemein anerkannte Risikofaktoren für venöse Thromboembolie (VTE) schliessen eine positive persönliche oder familiäre Anamnese (VTE bei Geschwistern oder einem Elternteil in relativ jungen Jahren), Rauchen, erhebliches Übergewicht, zunehmendes Alter, Störungen der Blutgerinnung, Fettstoffwechsel, Krampfadern, längere Immobilität, schwere operative Eingriffe oder schwere Traumata ein.

Ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko im Puerperium ist in Betracht zu ziehen.

Die Behandlung sollte sofort abgebrochen werden, wenn Symptome für ein arterielles oder venöses thrombotisches Ereignis auftreten oder ein solches vermutet wird.

#### **Tumorrisiko**

In seltenen Fällen sind nach Anwendung hormonaler Wirkstoffe, wie sie Primolut N enthält gutartige, noch seltener bösartige Veränderungen an der Leber beobachtet worden, die vereinzelt zu lebensgefährlichen Blutungen in die Bauchhöhle geführt haben. Wenn bei Frauen, die Primolut N einnehmen, starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrösserung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

#### **Sonstige Vorsichtsmassnahmen**

Bei Diabetikerinnen kann sich durch Veränderung der Glucosetoleranz der Bedarf an Insulin oder anderen oralen Antidiabetika ändern. Diese Patientinnen sollten daher engmaschig überwacht werden.

Gestagene können eine Flüssigkeitsretention begünstigen. Vorsicht ist geboten bei Patientinnen mit Asthma, Migräne, Epilepsie oder mit kardialer oder renaler Insuffizienz.

Gelegentlich kann ein Chloasma auftreten, besonders bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen, die zu Chloasma neigen, sollten das Sonnenlicht und UV-Strahlen meiden, wenn sie Primolut N einnehmen.

Patientinnen mit einer depressiven Erkrankung in der Anamnese sind sorgfältig zu überwachen. Das Präparat sollte abgesetzt werden, wenn eine schwere Depression wieder auftritt.

Norethisteron hat wegen seiner partiellen Umwandlung in Ethinylestradiol auch östrogene Eigenschaften (siehe «Pharmakokinetik»). Besondere daraus resultierende Risiken sind nicht bekannt.

#### **Gründe für das sofortige Absetzen der Medikation**

Erstmaliges Auftreten migräneartiger oder häufigeres Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen, plötzliche Wahrnehmungsstörungen (z.B. Sehstörungen, Hörstörungen), sensorische Ausfälle, Zunahme epileptischer Anfälle, erste Anzeichen von Thrombophlebitiden oder thromboembolischen Erscheinungen (z.B. ungewöhnliche Schmerzen oder Schwellung in einem Bein, aus nicht ersichtlichem Grund auftretende stechende Schmerzen beim Atmen oder Husten), Schmerz- und Engegefühl im Brustraum, geplante Operationen (6 Wochen vorher) und Immobilisation (z.B. nach Unfällen), Auftreten von Gelbsucht, anikterische Hepatitis, generalisierter Pruritus, Lebervergrösserung mit Verdacht auf Entwicklung eines Lebertumors, stärkerer Blutdruckanstieg, Schwangerschaft.

#### **Interaktionen**

Arzneimittelinteraktionen, die eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen bewirken, können die therapeutische Wirksamkeit verringern. Diese Wirkung ist für zahlreiche Leberenzyminduzierende Präparate festgestellt worden (z.B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Oxcarbazepin, Johanniskraut und Rifabutin, sowie vermutlich auch Griseofulvin).

Gestagene können den Abbau anderer Arzneimittel beeinflussen. Dementsprechend können deren Plasma- und Gewebekonzentrationen verändert werden (z.B. von Cyclosporin).

*Hinweis:* Die Fachinformationen der Begleitmedikation sind hinzuzuziehen, um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren.

#### **Schwangerschaft/Stillzeit**

Die Einnahme von Primolut N ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert.

Primolut N sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine diesbezüglichen Studien durchgeführt.

Für Primolut N wurde kein Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Unerwünschte Wirkungen treten in der Regel in den ersten Monaten nach Behandlungsbeginn mit Primolut-Präparaten häufiger auf und lassen mit zunehmender Behandlungsdauer nach.

Neben den unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» aufgeführten unerwünschten Wirkungen, bei deren Auftreten das Präparat sofort abzusetzen ist, sind die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen bei Anwenderinnen von Primolut N beobachtet worden, wobei ein kausaler Zusammenhang nicht immer bestätigt werden konnte.

Nachfolgend sind die unerwünschten Wirkungen nach Systemklassen laut MedDRA aufgeführt. Die Angaben zur Häufigkeit beruhen auf Daten aus der Anwendungsbeobachtung sowie der Literatur.

#### *Häufigkeitsangaben*

Sehr häufig:  $\geq 1/10$ ; häufig:  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ; gelegentlich:  $\geq 1/1'000$  bis  $< 1/100$ , selten  $\geq 1/10'000$  bis  $< 1/1'000$ ; sehr selten:  $< 1/10'000$ .

#### *Immunsystem*

*Selten:* Überempfindlichkeitsreaktionen.

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

*Selten:* Beeinträchtigung der Glukosetoleranz.

#### *Nervensystem*

*Häufig:* Kopfschmerzen.

*Gelegentlich:* Migräne, depressive Verstimmungen.

#### *Augen*

*Sehr selten:* Sehstörungen.

#### *Herz und Gefässe*

*Selten:* Blutdruckanstieg.

#### *Atmungsorgane*

*Sehr selten:* Dyspnöe.

#### *Gastrointestinale Störungen*

*Häufig:* Übelkeit.

*Gelegentlich:* Erbrechen.

#### *Leber und Galle*

*Selten:* Leberfunktionsstörungen, Störungen der Gallesekretion, cholestatischer Ikterus, Cholestase.

#### *Haut*

*Selten:* Urtikaria, Ausschlag, Pruritus.

#### *Reproduktionssystem und Brust*

*Sehr häufig:* Uterus-/Vaginalblutung.

#### *Allgemeine Störungen*

*Häufig:* Flüssigkeitsretention (Ödeme).

Darüber hinaus wurde nach der Marktzulassung von Primolut N über folgende unerwünschte Wirkungen im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme berichtet: Hörstörungen, Verminderung der Verträglichkeit von Kontaktlinsen, Akne, Chloasma, Melasma, Spannungsgefühl in den Brüsten.

In den meisten Fällen gehen diese Erscheinungen nach kurzer Zeit wieder zurück oder verschwinden, wogegen Chloasma selbst nach Absetzen des Präparates persistieren kann.

#### **Überdosierung**

Wegen der geringen Toxizität von Norethisteron sind akute toxische Wirkungen bei einer Überdosierung nicht zu erwarten. Sollten bei einer Überdosierung eine oder mehrere der oben beschriebenen unerwünschten Wirkungen verstärkt auftreten, kann eine symptomatische Behandlung angezeigt sein.

#### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: G03DC02

#### *Wirkungsweise und Pharmakodynamik*

Norethisteron ist ein starkes synthetisches Gestagen. Eine vollständige Transformation des Endometriums von einem proliferativen zu einem sekretorischen Stadium kann bei Östrogen-vorbehandelten Frauen mit oral verabreichten Dosen von 100–150 mg Norethisteron während einer angemessenen Zeitdauer pro Zyklus erreicht werden. Die Behandlung von dysfunktionellen Blutungen und primärer und sekundärer Amenorrhoe basiert auf den gestagenen Effekten von Norethisteron auf das Endometrium.

Eine Hemmung der Gonadotropinsekretion und Anovulation können mit der täglichen Einnahme von 0,5 mg Norethisteron erreicht werden.

Aufgrund des stabilisierenden Effekts von Norethisteron auf das Endometrium kann Primolut N für eine zeitliche Verlegung der Menstruation eingesetzt werden.

Wie Progesteron ist Norethisteron thermogen und ändert die basale Körpertemperatur.

#### **Pharmakokinetik**

##### *Absorption*

Oral eingenommenes Norethisteron wird über einen grossen Dosisbereich hinweg rasch und vollständig absorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von ca. 16 ng/ml werden innerhalb von 1,5 Stunden nach der Verabreichung einer Tablette Primolut N erreicht. Aufgrund eines deutlichen First-pass Effektes beträgt die Bioverfügbarkeit von Norethisteron nach oraler Einnahme ca. 64%.

##### *Distribution*

Norethisteron wird zu ca. 61% an Serumalbumin und zu ca. 35% an Sexualhormon bindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur etwa 3–4% der gesamten Serumkonzentration liegen als freies Steroid vor. Das Verteilungsvolumen von Norethisteron beträgt  $4,4 \pm 1,3$  l/kg. Der Wirkstoffspiegel nimmt in zwei Phasen ab, die durch Halbwertszeiten von 1–2 und etwa 5–13 Stunden charakterisiert sind.

Norethisteron tritt in die Muttermilch über, und die entsprechenden Werte in der Muttermilch betragen unabhängig vom Applikationsweg etwa 10% der Plasmawerte der Mutter. Basierend auf einem durchschnittlichen Maximalgehalt an Norethisteron von 16

ng/ml im mütterlichen Plasma und einer geschätzten täglichen Milchaufnahme von 600 ml durch den Säugling können maximal 1 µg (0,02% der Dosis der Mutter) den Säugling erreichen.

#### **Metabolismus**

Norethisteron wird hauptsächlich durch Sättigung der Doppelbindung im Ring A und Reduktion der 3-keto-Gruppe zur Hydroxylgruppe, gefolgt von Konjugation zu den entsprechenden Sulfaten und Glucuroniden, abgebaut. Einige dieser Metaboliten werden mit einer Halbwertszeit von ca. 67 Stunden sehr langsam aus dem Plasma eliminiert. Aus diesem Grund akkumulieren einige der Metaboliten im Plasma während einer Langzeitbehandlung mit täglicher oraler Applikation von Norethisteron.

Die Transformation in vivo von Norethisteron zu Ethinylestradiol ist seit vielen Jahren bekannt, bisher aber nicht quantitativ bestimmt worden. Studien haben gezeigt, dass Norethisteron teilweise zu Ethinylestradiol metabolisiert wird. Pro Milligramm oral applizierten Norethisterons wird beim Menschen Ethinylestradiol in einer Menge gebildet, die einer oralen Dosis von ca. 4 mcg entspricht.

#### **Elimination**

Norethisteron wird nur in kleinen Mengen unverändert ausgeschieden. Vorwiegend A-Ring-reduzierte und hydroxylierte Metaboliten und ihre Konjugate in Form von Glucuroniden und Sulfaten werden über Urin und Faeces im Verhältnis von ca. 7:3 ausgeschieden, wobei die Eliminationshalbwertszeit der renal ausgeschiedenen Metaboliten etwa 19 Stunden beträgt.

#### **Steady-State Bedingungen**

Die Konjugate des unveränderten Norethisteron können über den enterohepatischen Kreislauf zur Wirkungsverlängerung des Norethisteron beitragen. Wenn SHBG-induzierende Substanzen wie Ethinylestradiol gleichzeitig verabreicht werden, kann es wegen der Bindung von Norethisteron an SHBG zu einem Anstieg des Norethisteronspiegels kommen.

#### **Kinetik in besonderen klinischen Situationen**

Der Einfluss von Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Norethisteron ist bisher nicht untersucht, doch ist bekannt, dass der metabolische Abbau anderer Gestagene bei Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen verlangsamt ist (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

#### **Präklinische Daten**

Die nicht-klinischen Daten aus den üblichen Studien zur chronischen Toxizität, zur Genotoxizität und zum kanzerogen Potential von Norethisteron und seinen Estern ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen, die nicht bereits in anderen Abschnitten erwähnt sind.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten bei weiblichen Feten nach Verabreichung hoher Dosen zum Zeitpunkt der Entwicklung der äusseren Genitalien ein Risiko der Maskulinisierung. Epidemiologische Studien haben ergeben, dass diese Wirkung beim Menschen nach hohen Dosen relevant ist, Primolut N kann deshalb bei weiblichen Feten Symptome der Virilisierung hervorrufen, wenn es während dem hormonempfindlichen Stadium der somatischen geschlechtlichen Differenzierung, d.h. ab Tag 45 der Schwangerschaft, verabreicht wird. Davon abgesehen ergaben die Studien keine Hinweise auf teratogene Wirkungen.

#### **Sonstige Hinweise**

##### **Beeinflussung diagnostischer Methoden**

Bei einer Behandlung mit Norethisteron können die folgenden Bestimmungen gestört werden: Gonadotropine, Progesteron, Pregnandiol, Testosteron, Estrogen, Cortisol, Glukose, Schilddrüsenhormone, Folsäure, Blutgerinnungsfaktoren (erhöhter Prothrombinwert, erhöhte Faktoren VII, VIII, IX und X; verringertes Antithrombin III, erhöhte Norepinephrin-induzierte Thrombozytenaggregation). Des Weiteren können gewisse Leberfunktionstests und der Metyrapon-Test beeinflusst werden.

##### **Haltbarkeit**

Das Medikament darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

##### **Besondere Lagerhinweise**

Nicht über 30 °C lagern.

##### **Zulassungsnummer**

25167 (Swissmedic).

##### **Zulassungsinhaber**

Bayer (Schweiz) AG, Zürich.

##### **Stand der Information**

November 2008.

---

Der Text wurde behördlich genehmigt und vom verantwortlichen Unternehmen zur Publikation durch die Documed AG freigegeben. © Copyright 2009 by Documed AG, Basel. Die unberechtigte Nutzung und Weitergabe ist untersagt. [24.08.2009]