



Primolut N®

Tablets

Important information, please read carefully!

Composition

1 tablet Primolut N contains 5 mg norethisterone

Pharmacodynamic Properties

Norethisterone is a strong progestogen. Complete transformation of the endometrium from a proliferative to a secretory state can be achieved in estrogen primed women with orally administered doses of 100 – 150 mg norethisterone per cycle. The progestogenic effects of norethisterone on the endometrium is the basis of the treatment of dysfunctional bleeding, primary and secondary amenorrhea, and endometriosis with Primolut N. Gonadotropin secretion inhibition and anovulation can be achieved with a daily intake of 0.5 mg of norethisterone. Positive effects of Primolut N on premenstrual symptoms can be traced back to suppression of ovarian function.
Due to the stabilizing effects of norethisterone on the endometrium, administration of Primolut N can be used to shift the timing of menstruation.
Like progesterone, norethisterone is thermogenic and alters the basal body temperature.

Indications

Dysfunctional bleeding, primary and secondary amenorrhea, premenstrual syndrome, cyclical mastopathy, timing of menstruation, endometriosis.

Dosage and method of administration

The tablet are to be swallowed whole with some liquid.
The efficacy of Primolut N could be reduced if the user forgets to take a tablet as directed. The woman should take only the last missed tablet as soon as she remembers and then continue tablet intake at her usual time on the next day.
If contraceptive protection is required, additional non-hormonal (barrier) contraceptive methods should be used.
Dysfunctional bleeding
Primolut N 1 tablet is to be taken 3 times daily for 10 days. In the majority of cases this will arrest uterine bleeding that is not associated with organic lesions within 1 to 3 days, nevertheless to ensure treatment success Primolut N must be taken for the full 10 days. About 2 to 4 days after completion of the treatment, withdrawal bleeding will occur with the intensity and duration of normal menstruation.
Occasionally, slight bleeding may occur after the initial suspension of bleeding. Also in these cases tablet intake should not be interrupted or stopped.
If vaginal bleeding does not stop, despite correct tablet intake, an organic cause or an extragenital factor (e.g. polyps, carcinoma of the cervix uteri or endometrium, myoma, residua of abortion, extra-uterine pregnancy, or coagulant disorders) must be considered so that other measures are then mostly required. This also applies to cases where after an initial suspension of bleeding, fairly heavy bleeding reoccurs during tablet intake.
To prevent dysfunctional bleeding recurrence in patients with an-ovulatory cycles Primolut N can be administered prophylactically. (1 tablet 1 to 2 times daily from the 16th to the 25th day of the cycle (1st day of the cycle = 1st day of the last bleeding). Withdrawal bleeding occurs a few days after the last tablet intake.

Primary and secondary amenorrhea

Hormone treatment of secondary amenorrhea can be carried out only after the exclusion of pregnancy.
Before treatment of primary or secondary amenorrhea is commenced the presence of a prolactin producing pituitary tumor should be excluded. The possibility cannot be ruled out that macroadenomas increase in size when exposed to high doses of estrogen for prolonged periods of time. Endometrial priming with an estrogen must be carried out (e.g. for 14 days) before beginning treatment with Primolut N. Thereafter 1 tablet of Primolut N is given 1 to 2 times daily for 10 days. Withdrawal bleeding occurs within a few days after intake of the last tablet.
In patients in whom sufficient endogenous estrogen production has been achieved, an attempt can be made to stop the estrogen treatment and to induce cyclical bleeding by administering 1 tablet of Primolut N twice daily from 16th to the 25th day of the cycle.

Premenstrual syndrome, cyclical mastopathy

One tablet of Primolut N taken 1 to 3 times daily during the luteal phase of the cycle may relieve or improve premenstrual symptoms such as headaches, depressive moods, water retention, and a feeling of tension in the breasts.

Timing of menstruation

Monthly menstrual bleeding can be postponed with administration of Primolut N. However, this method should be restricted to users who are not at risk of pregnancy during the treatment cycle.
Dosage: 1 tablet Primolut N 2 to 3 times daily for not longer than 10 to 14 days, beginning about 3 days before expected menstruation. Bleeding will occur 2 to 3 days after medication has stopped.

Endometriosis

Treatment should begin between the first and 5 th day of the cycle with 1 tablet Primolut N twice daily. In the event of spotting, the dose can be increased to 2 tablets twice daily. If bleeding ceases, dose reduction to the initial dose should be considered. Treatment is to be continued for at least 4 to 6 months. With uninterrupted daily intake, ovulation and menstruation do not usually occur. After discontinuation of hormone treatment withdrawal bleeding will occur.

Overdose

Acute toxicity studies in animals performed with norethisterone acetate did not indicate a risk of acute adverse effects in case of inadvertent intake of a multiple of the daily therapeutic dose.

Undesirable effects

Undesirable effects are more common during the first months after start of intake of Primolut preparations, and subside with duration of treatment. In addition to the undesirable effects listed in section 4.4 "Special warnings and special precautions for use" the following undesirable effects have been reported in users of Primolut preparations although a causal relationship could not always be confirmed:

The table below reports adverse reactions by MedDRA system organ classes (MedDRA SOCs). The frequencies are based on reporting rates from postmarketing experience and literature.

System Organ Class	Very common ≥ 1/10	Common ≥ 1/100 to < 1/10	Uncommon ≥ 1/1,000 to < 1/100	Rare ≥ 1/10,000 to < 1/1000	Very rare < 1/10,000
Immune system disorders				Hypersensitivity reactions	
Nervous system disorders		Headache	Migraine		
Eye disorders					Visual disturbances
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					Dyspnea
Gastrointestinal disorders		Nausea			
Skin and subcutaneous tissue disorders				Urticaria Rash	
Reproductive system and breast disorders	Uterine/Vaginal bleeding including Spotting* Hypomenorrhea*	Amenorrhea*			
General disorders and administration site conditions		Edema			

* in the indication Endometriosis
The most appropriate MedDRA term is used to describe a certain reaction and its synonyms and related conditions.

Contraindications

Primolut N should not be used in the presence of any of the conditions listed below, which are derived also from information on progestogen-only products and combined oral contraceptives (COCs). Should any of the conditions appear during the use of Primolut N, the use of the preparation must be discontinued immediately.

- Known or suspected pregnancy
- Lactation
- Presence or a history of venous or arterial thrombotic/thromboembolic events (e.g. deep venous thrombosis, pulmonary embolism, myocardial infarction) or of a cerebrovascular accident.
- Presence or a history of prodromi of a thrombosis (e.g. transient ischaemic attack, angina pectoris).
- A high risk of venous or arterial thrombosis (see 'Special warnings and precautions for use')
- History of migraine with focal neurological symptoms.
- Diabetes mellitus with vascular involvement
- Presence or history of severe hepatic disease as long as liver function values have not returned to normal
- Presence or history of liver tumors (benign or malignant)
- Known or suspected sex hormone-dependent malignancies
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients

Special warnings and precautions for use

If any of the conditions/risk factors mentioned below is present or deteriorates, an individual risk benefit analysis should be done before Primolut N is started or continued.

- Circulatory disorders**
It has been concluded from epidemiological surveys that the use of oral estrogen/progestogen containing ovulation inhibitors is attended by an increased incidence of thromboembolic diseases. Therefore, one should keep the possibility of an increased thromboembolic risk in mind, particularly where there is a history of thromboembolic diseases.
Generally recognized risk factors for venous thromboembolism (VTE) include a positive personal or family history (VTE in a sibling or a parent at a relatively early age), age, obesity, prolonged immobilization, major surgery or major trauma.
The increased risk of thromboembolism in the puerperium must be considered.
Treatment should be stopped at once if there are symptoms of an arterial or venous thrombotic event or suspicion thereof.
- Tumors**
In rare cases, benign liver tumors, and even more rarely, malignant liver tumors have been reported in users of hormonal substances such as the one contained in Primolut N. In isolated cases, these tumors have led to life threatening intra-abdominal hemorrhages. A hepatic tumor should be considered in the differential diagnosis when severe upper abdominal pain, liver enlargement or signs of intra abdominal hemorrhage occur in women taking Primolut N.
- Other**
Strict medical supervision is necessary if the patient suffers from diabetes
Chloasma may occasionally occur, especially in women with a history of chloasma gravidarum. Women with a tendency to chloasma should avoid exposure to the sun or ultraviolet radiation when taking Primolut N.
Patients who have a history of a psychic depression should be carefully observed and the drug discontinued if the depression recurs to a serious degree.
- Medical examination**
A complete medical history should be taken and a physical and gynaecological examination should be performed prior to the initiation or reinstitution of the use of Primolut N, guided by the contraindications and warnings, and these should be repeated during the use of Primolut N. The frequency and nature of these assessments should be adapted to the individual woman but should generally include special reference to blood pressure, breasts, abdomen and pelvic organs, and should also include cervical cytology.
- Reasons for immediate discontinuation of the tablets are:**
Occurrence for the first time of migrainous headaches or more frequent occurrence of unusually severe headaches, sudden perceptual disorders (e.g. disturbances of vision or hearing), first signs of thrombophlebitis or thromboembolic symptoms (for example, unusual pains in or swelling of the legs, stabbing pains on breathing or coughing for no apparent reason), a feeling of pain and tightness in the chest, pending operations (six weeks beforehand), immobilization (for instance, following accidents), onset of jaundice, onset of anicteric hepatitis, generalized pruritus, significant rise in blood pressure, pregnancy.

Additional warnings based on the partial metabolism of norethisterone to ethinylestradiol

After oral administration, norethisterone is partly metabolized to ethinylestradiol resulting in an equivalent dose of about 4-6 µg ethinylestradiol per 1 mg orally administered norethisterone / norethisterone acetate (see 'Pharmacokinetic properties').
Due to the partial conversion of norethisterone to ethinylestradiol, administration of Primolut N is expected to result in similar pharmacological effects as seen with COCs. Therefore the following general warnings associated with the use COCs should be considered in addition:

- Circulatory disorders**
The risk of VTE is highest during the first year of use. This increased risk is present after initially starting a COC or restarting (following a 4 week or greater pill free interval) the same or a different COC. Data from a large, prospective 3-armed cohort study suggest that this increased risk is mainly present during the first 3 months.
Overall the risk for venous thromboembolism (VTE) in users of low estrogen dose (< 50 µg ethinylestradiol) COCs is two to threefold higher than for non-users of COCs who are not pregnant and remains lower than the risk associated with pregnancy and delivery.
VTE may be life-threatening or may have a fatal outcome (in 1-2 % of the cases).
Venous thromboembolism (VTE), manifesting as deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism, may occur during the use of all COCs.
Extremely rarely, thrombosis has been reported to occur in other blood vessels, e.g. hepatic, mesenteric, renal, cerebral or retinal veins and arteries, in COC users. There is no consensus as to whether the occurrence of these events is associated with the use of COCs.
Symptoms of deep venous thrombosis (DVT) can include: unilateral swelling of the leg or along a vein in the leg; pain or tenderness in the leg which may be felt only when standing or walking, increased warmth in the affected leg; red or discolored skin on the leg.
Symptoms of pulmonary embolism (PE) can include: sudden onset of unexplained shortness of breath or rapid breathing; sudden coughing which may bring up blood; sharp chest pain, which may increase with deep breathing; sense of anxiety; severe light headedness or dizziness; rapid or irregular heartbeat. Some of these symptoms (e.g. "shortness of breath", "coughing") are non-specific and might be misinterpreted as more common or less severe events (e.g. respiratory tract infections).
An arterial thromboembolic event can include cerebrovascular accident, vascular occlusion or myocardial infarction (MI). Symptoms of a cerebrovascular accident can include: sudden numbness or weakness of the face, arm or leg, especially on one side of the body; sudden confusion, trouble speaking or understanding; sudden trouble seeing in one or both eyes; sudden trouble walking, dizziness, loss of balance or coordination; sudden, severe or prolonged headache with no known cause; loss of consciousness or fainting with or without seizure. Other signs of vascular occlusion can include: sudden pain, swelling and slight blue discoloration of an extremity; acute abdomen.
Symptoms of MI can include: pain, discomfort, pressure, heaviness, sensation of squeezing or fullness in the chest, arm, or below the breastbone; discomfort radiating to the back, jaw, throat, arm, stomach; fullness, indigestion or choking feeling; sweating, nausea, vomiting or dizziness; extreme weakness, anxiety, or shortness of breath; rapid or irregular heartbeats.
Arterial thromboembolic events may be life-threatening or may have a fatal outcome.
The potential for an increased synergistic risk of thrombosis should be considered in women who possess a combination of risk factors or exhibit a greater severity of an individual risk factor. This increased risk may be

greater than a simple cumulative risk of the factors. A COC should not be prescribed in case of a negative risk benefit assessment (see section 'Contraindications'). The risk of venous or arterial thrombotic/ thromboembolic events or of a cerebrovascular accident increases with:

- Age
- Obesity (body mass index over 30 kg/m2)
- A positive family history (i.e. venous or arterial thromboembolism ever in a sibling or parent at a relatively early age). If a hereditary predisposition is known or suspected, the woman should be referred to a specialist for advice before deciding about any COC use
- Prolonged immobilization, major surgery, any surgery to the legs, or major trauma. In these situations it is advisable to discontinue COC use (in the case of elective surgery at least four weeks in advance) and not to resume until two weeks after complete remobilization
- Smoking (with heavier smoking and increasing age the risk further increases, especially in women over 35 years of age)
- Dyslipoproteinemia
- Hypertension
- Migraine
- Valvular heart disease
- Atrial fibrillation

There is no consensus about the possible role of varicose veins and superficial thrombophlebitis in venous thromboembolism.
Other medical conditions which have been associated with adverse circulatory events include diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, hemolytic uremic syndrome, chronic inflammatory bowel disease (Crohn's disease or ulcerative colitis) and sickle cell disease.
An increase in frequency or severity of migraine during COC use (which may be prodromal of a cerebrovascular event) may be a reason for immediate discontinuation of the COC.
Biochemical factors that may be indicative of hereditary or acquired predisposition for venous or arterial thrombosis include Activated Protein C (APC) resistance, hyperhomocysteinemia, antithrombin-III deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency, antiphospholipid antibodies (anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant).

When considering risk/benefit, the physician should take into account that adequate treatment of a condition may reduce the associated risk of thrombosis and that the risk associated with pregnancy is higher than that associated with low-dose COCs (<0.05 mg ethinylestradiol).

- Tumors**
The most important risk factor for cervical cancer is persistent HPV infection. Some epidemiological studies have indicated that long-term use of COCs may further contribute to this increased risk but there continues to be controversy about the extent to which this finding is attributable to confounding effects, e.g., cervical screening and sexual behaviour including use of barrier contraceptives.
A meta-analysis from 54 epidemiological studies reported that there is a slightly increased relative risk (RR = 1.24) of having breast cancer diagnosed in women who are currently using COCs. The excess risk gradually disappears during the course of the 10 years after cessation of COC use. Because breast cancer is rare in women under 40 years of age, the excess number of breast cancer diagnoses in current and recent COC users is small in relation to the overall risk of breast cancer. These studies do not provide evidence for causation. The observed pattern of increased risk may be due to an earlier diagnosis of breast cancer in COC users, the biological effects of COCs or a combination of both. The breast cancers diagnosed in ever-users tend to be less advanced clinically than the cancers diagnosed in never-users.
Malignancies may be life-threatening or may have a fatal outcome.

- Other**
Although small increases in blood pressure have been reported in many women taking COCs, clinically relevant increases are rare.
However, if a sustained clinically significant hypertension develops during the use of a COC then it is prudent for the physician to withdraw the COC and treat the hypertension. Where considered appropriate, COC use may be resumed if normotensive values can be achieved with antihypertensive therapy.
The following conditions have been reported to occur or deteriorate with both pregnancy and COC use, but the evidence of an association with COC use is inconclusive: jaundice and/or pruritus related to cholestasis; gallstone formation; porphyria; systemic lupus erythematosus; hemolytic uremic syndrome; Sydenham's chorea; herpes gestationis; otosclerosis-related hearing loss.
In women with hereditary angioedema exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of angioedema.
Acute or chronic disturbances of liver function may necessitate the discontinuation of COC use until markers of liver function return to normal. Recurrence of cholestatic jaundice which occurred first during pregnancy or previous use of sex steroids necessitates the discontinuation of COCs.
Crohn's disease and ulcerative colitis have been associated with COC use.

Pregnancy and lactation

The use of Primolut N during pregnancy is contraindicated.
Primolut N should not be used during lactation

Interaction with other medications and other forms of interaction

Drug interactions which result in an increased clearance of sex hormones can lead to decreased therapeutic efficacy. This has been established with many hepatic enzyme-inducing drugs (including phenytoin, barbiturates, primidone, carbamazepine, rifampicin, oxcarbazepine, St. Johns wort and rifabutin); griseofulvin is also suspected.
Progestogens may interfere with the metabolism of other drugs. Accordingly, plasma and tissue concentrations may be affected (e.g. cyclosporin).
Note: The prescribing information of concomitant medications should be consulted to identify potential interactions.

- Laboratory tests**
The use of progestogens may influence the results of certain laboratory tests, including biochemical parameters of liver, thyroid, adrenal and renal function, plasma levels of (carrier proteins, e.g. corticosteroid binding globulin and lipid/lipoprotein fractions, parameters of carbohydrate metabolism and parameters of coagulation and fibrinolysis. Changes generally remain within the normal laboratory range.
The scientific brochure contains further information for the doctor.

Presentation

Box, 2 Blisters @ 15 tablets
Reg. No.:

Shelf life

5 years

Storage

Store all drugs properly and keep them out of reach of children.
Store below 30°C

Harus dengan resep dokter

Manufactured by:
Bayer Weimar GmbH and Co. KG,
Weimar-Germany
Imported by:
PT. Bayer Indonesia,
Depok-Indonesia

Packaging Technology Berlin GmbH
Bayer AG
Product Name: Primolut N
Country: DE/GER
Colors: Black
Version: 04.10.2018/01
dimension: 297 x 1594 mm
PZ: 2589W-3B
N°: 3603163
Name: Primolut N 5mg 100 Tablets

DISETUJUI OLEH BPOM: 02/04/2019

ID: EREG100366VR11900021

86605163_01.indd 1

10/4/2018 11:21:19 AM



Informasi penting, bacalah dengan seksama!

Komposisi
1 tablet Primolut N mengandung Noretisteron 5 mg
Farmakodinamik
Noretisteron merupakan progestogen kuat. Transformation lengkap pada endometrium dari fase proliferasi ke fase sekresi akan dicapai pada wanita dengan estrogen melalui pemberian peroral dengan dosis Noretisteron 100 – 150 mg per siklus. Efek progestogenik dari Noretisteron pada endometrium merupakan dasar pengobatan Primolut N untuk perdarahan disfungsional, amenorea primer dan sekunder, dan endometriosis.
Penghambatan sekresi gonadotropin dan tidak terjadinya ovulasi dapat dicapai dengan pemberian Noretisteron 0,5 mg perhari. Efek positif Primolut N pada gejala pre-menstruasi dapat ditandai dengan penghambatan fungsi ovarium.
Disebabkan oleh efek stabilisasi Noretisteron pada endometrium, pemberian Primolut N dapat digunakan untuk merubah jadwal menstruasi.
Seperti progesteron, Noretisteron bersifat termogenik dan meningkatkan temperatur basal tubuh.
Indikasi
Perdarahan disfungsional, amenorea primer dan sekunder, sindroma pre-menstruasi, mastopati siklik, pengaturan waktu menstruasi, endometriosis.

Dosis dan Cara Pemberian
Tablet harus ditelan secara utuh dengan air.
Khasiat Primolut N dapat berkurang jika pengguna lupa meminum tablet sesuai petunjuk. Wanita tersebut harus minum tablet terakhir yang tidak berhubungan dengan lesi organik dalam waktu 1 sampai 3 hari, walaupun demikian untuk mendapatkan pengobatan yang sukses Primolut N harus diminum selama 10 hari penuh.
Sekitar 2 sampai 4 hari setelah pengobatan lengkap, perdarahan serupa menstruasi yang terjadi karena penghentian obat dapat terjadi dengan intensitas dan lama waktu seperti menstruasi normal.
Kadangkala, sedikit perdarahan dapat terjadi setelah penundaan perdarahan dimulai. Pada hal ini pemakaian tablet tidak boleh diselingi atau dihentikan.
Jika perdarahan vaginal tidak berhenti, walaupun pemakaian tablet sudah sesuai, penyebab organik atau faktor ekstras genital (seperti polip, karsinoma dari leher rahim atau endometrium, mioma, sisa aborsi, kehamilan diluar kandungan, atau gangguan pembekuan) harus dipertimbangkan sehingga parameter– parameter lain biasanya dibutuhkan. Hal ini juga berlaku pada kasus dimana setelah penundaan perdarahan dimulai, perdarahan berat terjadi kembali selama minum tablet.
Untuk mencegah terjadinya perdarahan disfungsional kembali pada pasien dengan siklus yang tidak berovulasi. Primolut N dapat diberikan secara profilaksis. 1 tablet 1 hingga 2 kali sehari dimulai pada hari ke 16 sampai 25 dari siklus (hari pertama siklus = hari pertama dari perdarahan terakhir). Pendarahan serupa menstruasi terjadi beberapa hari setelah minum tablet terakhir.
Amenorea primer dan sekunder
Pengobatan hormon untuk amenorea sekunder hanya dapat dilakukan setelah dipastikan tidak ada kehamilan. Sebelum pengobatan amenorea primer dan sekunder dimulai tumor hipofisis yang memproduksi prolaktin harus di pastikan tidak ada. Kemungkinan yang tidak dapat dihilangkan adalah bahwa ukuran makrodenoma membesar jika diberikan estrogen dosis tinggi untuk jangka waktu yang lama.
Persiapan endometrium oleh estrogen harus dilakukan (selama 14 hari) sebelum pengobatan dimulai dengan Primolut N. Setelah itu 1 tablet Primolut N diberikan 1 hingga 2 kali sehari selama 10 hari. Perdarahan serupa menstruasi terjadi dalam beberapa hari setelah minum tablet terakhir. Pada pasien dimana produksi estrogen endogen yang mencukupi telah tercapai, pengobatan estrogen dapat dihentikan dan untuk merangsang perdarahan siklus diberikan 1 tablet Primolut N dua kali sehari dimulai pada hari ke 16 sampai hari 25 dari siklus.
Sindroma Premenstruasi, mastopati siklik
1 tablet Primolut N diminum 1 sampai 3 kali sehari selama fase luteal dari siklus dapat meredakan atau memperbaiki gejala–gejala pre-menstruasi seperti sakit kepala, perasaan depresi, retensi air, dan perasaan tegang pada payudara.
Jadwal menstruasi
Perdarahan menstruasi bulanan dapat ditunda dengan pemberian Primolut N. Walaupun demikian, metoda ini harus terbatas pada pengguna yang tidak berisiko hamil selama siklus pengobatan.
Dosis: 1 tablet Primolut N 2 sampai 3 kali sehari selama tidak lebih dari 10 sampai 14 hari, dimulai sekitar 3 hari sebelum menstruasi yang diharapkan. Perdarahan terjadi 2 sampai 3 hari setelah pengobatan dihentikan.
Endometriosis
Pengobatan sebaiknya dimulai diantara hari pertama hingga ke lima dari siklus dengan Primolut N 1 tablet dua kali sehari. Jika terjadi bercak perdarahan, dosis dapat ditingkatkan menjadi 2 tablet dua kali sehari.
Jika perdarahan berhenti, penurunan dosis menjadi seperti dosis awal harus dipertimbangkan. Pengobatan dapat dilanjutkan paling tidak selama 4 sampai 6 bulan. Dengan pemakaian tanpa jeda, ovulasi dan menstruasi biasanya tidak terjadi. Setelah penghentian pengobatan hormon perdarahan serupa menstruasi akan terjadi.

Overdosis
Studi toksisitas akut pada hewan dengan Noretisteron asetat tidak menunjukkan risiko efek samping yang akut pada kasus pemakaian tanpa disengaja dari dosis rangkap dari dosis terapeutik harian.
Efek samping
Efek yang tidak diinginkan umumnya terjadi selama bulan–bulan pertama setelah dimulainya pemakaian Primolut N, dan berkurang seiring dengan lamanya pengobatan.
Sebagai tambahan untuk efek samping “Peringatan dan Perhatian khusus dalam penggunaan” yang menyertai efek samping di bawah ini telah dilaporkan pada pengguna Primolut N walaupun hubungan kausalnya belum dapat dibuktikan.
Pada tabel laporan efek samping dibawah oleh sistem kelas organ MedDRA (MedDRA SOCs). Frekuensi didasarkan pada hasil paska pemasaran dan literature

Sistem kelas organ	Sangat sering ≥10/1	Sering ≥100/1 to <10/1	Tidak sering ≥1.000/1 to <100/1	Jarang ≥10.000/1 to <1000/1	Sangat jarang <10.000/1
Gangguan sistem kekebalan				Reaksi hipersensitif	
Gangguan sistem syaraf		Sakit kepala	Migren		
Gangguan mata					Gangguan penglihatan
Gangguan pernafasan, toraks, dan mediastinum					Dispnea
Gangguan saluran cerna		mual			
Gangguan kulit dan jaringan subkutan				Urtikaria Ruam	
Gangguan sistem reproduksi dan payudara	Perdarahan uterin/vaginal termasuk Perdarahan bercak* Hypomenorrhea*	Amenorrhea*			
Gangguan lainnya dan kondisi tempat pemberian		Edema			

*pada indikasi Endometriosis

Istilah MedDRA paling tepat digunakan untuk menggambarkan reaksi tertentu dan sinonim dan kondisi yang terkait.

Kontraindikasi
Primolut N sebaiknya tidak digunakan jika terdapat kondisi seperti yang tersebut dibawah ini, hal ini berlaku juga untuk produk yang mengandung progestogen saja dan kontrasepsi oral kombinasi (KOK). Jika kondisi dibawah ini timbul selama penggunaan Primolut N, penggunaan harus dihentikan secepatnya.
► Diketahui atau diduga hamil
► Menyusui
► Terdapat atau dengan riwayat trombotosis/tromboemboli vena atau arteri (misal trombotosis vena dalam, emboli paru, infark miokard) atau serangan pada pembuluh darah otak.
► Terdapat atau dengan riwayat prodromi trombotosis (misal serangan iskemik sementara, angina pectoris).
► Tingginya risiko trombotosis vena atau arteri (lihat Peringatan dan Perhatian Khusus Penggunaan)
► Riwayat migrain dengan gejala-gejala neurologis focal.
► Diabetes melitus dengan keterlibatan vaskuler
► Riwayat atau menderita penyakit hati yang parah selama nilai fungsi hati belum kembali normal.
► Riwayat atau menderita tumor hati (jinak atau ganas)
► Diketahui atau diduga menderita keganasan yang tergantung pada hormon seks
► Hipersensitivitas terhadap zat aktif atau zat tambahan lain.

Peringatan dan Perhatian Khusus Penggunaan
Jika salah satu kondisi atau faktor risiko tersebut di bawah ini terjadi atau menurun, pertimbangan keuntungan dan kerugian secara individu harus dilakukan sebelum Primolut N digunakan atau dilanjutkan.
► Gangguan sirkulasi
Dapat disimpulkan dari survei epidemiologi bahwa penggunaan estrogen / progestogen oral yang mengandung penghambat ovulasi menunjukkan peningkatan insiden penyakit tromboemboli. Karenanya, harus diingat kemungkinan meningkatnya risiko tromboemboli, terutama jika terdapat riwayat penyakit tromboemboli.
Secara umum faktor risiko yang dikenali untuk vena tromboembolisme (VTE) termasuk riwayat positif pada keluarga atau individu (VTE pada saudara kandung atau orang tua pada usia yang relatif muda), usia, kegemukan, imobilisasi jangka panjang, operasi atau trauma mayor. Meningkatnya risiko tromboembolisme pada purpureum harus dipertimbangkan.
Pengobatan harus dihentikan segera jika gejala trombotosis arteri atau vena terjadi atau diduga terjadi.
► Tumor
Tumor hati jinak pada kasus yang langka, dan tumor hati ganas pada kasus yang sangat langka telah dilaporkan terjadi pada pengguna hormon seperti yang terkandung pada Primolut N. Pada kasus tertentu, tumor ini dapat menyebabkan perdarahan intra-abdominal yang membahayakan jiwa. Tumor hati harus dipertimbangkan dalam diagnosis diferensial ketika rasa sakit yang berat pada abdomen atas, pembesaran hati atau tanda–tanda perdarahan intra abdominal terjadi pada pengguna Primolut N.
► Lain–lain
Pengawasan medis yang ketat diperlukan pada pasien penderita diabetes
Kloasma kadangkala dapat terjadi, terutama pada wanita dengan riwayat kloasma gravidarum. Wanita dengan kecenderungan kloasma harus menghindari terkena sinar matahari atau radiasi ultraviolet ketika minum Primolut N.
Pasien dengan riwayat depresi psikis harus diamati dengan seksama dan obat dihentikan jika depresi terjadi kembali dengan tingkat yang lebih parah.
► Pemeriksaan medis
Riwayat medis yang lengkap harus didata serta pemeriksaan fisik dan ginekologi harus dilakukan sebelum penggunaan Primolut N dimulai, dengan memperhatikan kontraindikasi dan peringatan, dan hal ini harus diulang selama penggunaan Primolut N.
Frekuensi dan karakter dari evaluasi harus disesuaikan dengan masing–masing wanita tetapi secara umum terdiri dari referensi khusus terhadap tekanan darah, pemeriksaan payudara, abdomen dan organ pelvis, dan juga termasuk sitologi serviks.
► Alasan untuk berhenti minum tablet antara lain:
Migren yang terjadi untuk pertama kali atau terjadinya sakit kepala yang parah dengan frekuensi yang lebih sering, gangguan persepsi yang tiba–tiba (misalnya gangguan penglihatan atau pendengaran), gejala pertama kali terjadinya tromboflebitis atau gejala–gejala tromboemboli (seperti sakit yang tidak biasa atau pada tungkai bawah atau pembengkakan tungkai bawah, rasa sakit seperti tertusuk saat bernafas atau batuk tanpa alasan yang jelas), rasa sakit dan sesak di dada, penundaan operasi (enam minggu sebelumnya), imobilisasi (misalkan setelah mengalami kecelakaan), sakit kuning, hepatitis anikterik, pruritus umum, tekanan darah yang meningkat secara tajam, kehamilan.
Peringatan tambahan berdasarkan metabolisme sebagian Norethisteron menjadi Etinilestradiol
Setelah pemberian oral, Norethisteron dimetabolisme sebagian menjadi etinilestradiol sehingga menghasilkan dosis yang ekuivalen sekitar 4–6 µg etinilestradiol per 1 mg pemberian Norethisteron/Norethisteron asetat secara oral.
Dikarenakan konversi sebagian Norethisteron menjadi Etinilestradiol, pemberian Primolut N diharapkan dapat memberikan efek farmakologi yang sama seperti pada KOK. Sehingga informasi peringatan berkaitan dengan KOK harus dipertimbangkan seperti:
► Gangguan Sirkulasi
Risiko VTE paling tinggi terjadi pada tahun pertama penggunaan KOK. Peningkatan risiko terjadi pada saat awal atau mulai menggunakan KOK kembali (setelah 4 minggu atau interval yang lebih panjang) dengan menggunakan KOK yang sama atau berbeda. Data dari Studi Cohort besar prospektif pada 3 kelompok memperlihatkan bahwa peningkatan risiko terjadi selama 3 bulan pertama.
Secara keseluruhan risiko tromboemboli vena (VTE) pada pengguna KOK yang mengandung estrogen dosis rendah (<50 µg etinilestradiol) adalah dua sampai tiga kali lebih besar dibandingkan bukan pengguna KOK yang tidak hamil dan masih sangat rendah risikonya dalam kaitannya dengan kehamilan dan melahirkan.
VTE dapat mengancam jiwa atau mungkin berakibat fatal (pada 1–2% dari kasus yang terjadi).
Tromboemboli vena (VTE), bermanifestasi sebagai trombotosis vena dalam dan/atau emboli paru, yang dapat terjadi selama penggunaan semua KOK.
Jarang sekali, trombotosis dilaporkan terjadi pada pembuluh darah lain misalnya hepatic, mesenterik, ginjal, vena dan arteri serebral atau retina

pada pengguna KOK. Tidak ada kesepakatan apakah timbulnya keadaan ini ada kaitannya dengan penggunaan KOK.

Gejala-gejala trombotosis vena dalam (DVT) dapat berupa: pembengkakan tungkai unilateral atau sepanjang vena pada tungkai, nyeri atau bengkak pada kaki ketika berdiri atau berjalan, rasa panas pada kaki yang terserang, kulit pada kaki berwarna merah atau pucat.

Gejala-gejala emboli paru (PE) dapat berupa: nafas pendek atau sesak nafas mendadak, batuk mendadak yang disertai darah, nyeri didada disertai peningkatan nafas yang dalam, cemas, sakit kepala berat atau pusing, denyut jantung kencang atau tidak teratur. Beberapa dari gejala tersebut (misal nafas pendek, batuk) tidak spesifik dan dapat dapat diartikan sebagai gejala yang umum dan tidak parah (seperti infeksi saluran pernafasan).

Serangan tromboembolik arteri berupa serangan pembuluh darah otak, oklusi vaskular atau infark miokard.

Gejala serangan pembuluh darah otak dapat berupa: kesemutan atau lemah pada wajah, lengan atau kaki mendadak, terutama pada satu sisi bagian tubuh, mendadak bingung, susah berbicara atau mengerti, gangguan penglihatan sebagian atau seluruhnya, susah berjalan, pusing, berkurang keseimbangan atau koordinasi, mendadak sakit kepala yang tiba-tiba, parah, atau berkepanjangan tanpa diketahui penyebabnya, hilangnya kesadaran atau pingsan. Gejala lain oklusi vaskular berupa: nyeri mendadak, bengkak ,dan memar pada tangan dan kaki, sakit perut akut.

Gejala-gejala infark miokard dapat berupa: nyeri, kegelisahan, tekanan, atau rasa sesak pada dada, lengan atau bagian bawah tulang dada; sakit pada bagian punggung, rahang, tenggorokan, lengan, perut; kembung; gangguan pencernaan atau rasa sesak; berkeringat mual, muntah atau pusing, rasa lemah cemas, sesak nafas, denyut jantung tidak teratur dan kencang.

Tromboemboli arteri dapat mengancam jiwa atau mungkin berakibat fatal.

Kemungkinan terjadinya peningkatan risiko sinergis harus dipertimbangkan pada wanita yang memiliki faktor risiko kombinasi atau memperlihatkan keparahan yang lebih besar pada faktor risiko individu. Peningkatan risiko ini mungkin lebih besar dibandingkan faktor risiko kumulatif yang sederhana. KOK tidak boleh diresepkan pada peninjauan manfaat risiko dengan hasil negatif. Risiko kejadian trombotosis/tromboemboli vena atau arteri atau serangan pada pembuluh darah diotak meningkat dengan:

- Usia;
- Kegemukan (indek massa tubuh > 30 kg/m²);
- Riwayat keluarga yang positif (tromboembolisme vena atau arteri pada saudara kandung dalam usia yang relatif muda), jika diketahui atau diduga ada kecenderungan faktor keturunan, pasien harus dirujuk kepada dokter spesialis untuk mendapatkan saran sebelum memutuskan untuk menggunakan KOK.
- Lumpuh berkepanjangan, operasi besar, operasi pada kaki, atau trauma besar. Pada situasi tersebut KOK sebaiknya dihentikan (pada kasus pembedahan yang direncanakan, paling sedikit dihentikan empat minggu sebelumnya) dan tidak dimulai penggunaan KOK lagi selama dua minggu setelah remobilisasi sempurna.
- Merokok (perokok berat dan pertambahan usia lebih meningkatkan risiko, terutama pada wanita usia 35 tahun atau lebih)
- Dislipoproteinemia;
- Hipertensi;
- Migren;
- Penyakit katup jantung;
- Fibrilasi atrium;

Tidak ada kesepakatan tentang kemungkinan peranan dari varises pada vena dan tromboflebitis superfisial pada tromboembolisme vena.

Kondisi medis lain yang terkait dengan gangguan peredaran darah termasuk diabetes mellitus, lupus eritematosus sistemik, sindrom hemolitik uremik, penyakit radang usus kronik (penyakit *Crohn* atau kolitis ulseratif) dan penyakit *sickle cell*.

Peningkatan frekuensi atau beratnya migren selama penggunaan KOK (mungkin gejala awal dari kasus kelainan pembuluh darah otak) dapat menjadi alasan untuk segera menghentikan KOK.

Faktor biokimia yang bisa menunjukkan kecenderungan bawaan atau kecenderungan untuk mengalami trombotosis vena atau arteri termasuk resistensi Protein aktif C (APC), hiperhomosisteinemia, defisiensi antitrombin-III, defisiensi protein C, defisiensi protein S, antibodi antifosfolipid (antibodi antikardiolipin, antikoagulan lupus).

Dalam mempertimbangkan risiko/manfaat, dokter harus mempertimbangkan bahwa pengobatan tertentu dapat mengurangi risiko timbulnya trombotosis dan risiko yang disebabkan oleh kehamilan lebih tinggi daripada yang disebabkan oleh pemakaian KOK dosis rendah (< 0,05 mg etinilestradiol).

► Tumor
Faktor risiko terpenting untuk kanker mulut rahim adalah infeksi HPV yang menetap. Beberapa studi epidemiologi menunjukkan bahwa penggunaan KOK jangka panjang berperan dalam peningkatan risiko ini, tetapi masih terdapat kontroversi tentang pengaruh temuan ini pada efek-efek terkait, seperti skrining mulut rahim dan perilaku seksual, termasuk penggunaan kontrasepsi penghalang.

Suatu meta analisa dari 54 studi epidemiologi melaporkan bahwa terdapat sedikit peningkatan risiko relatif (RR = 1,24) kanker payudara pada pengguna KOK. Peningkatan risiko ini berkurang secara bertahap setelah 10 tahun menggunakan KOK. Karena kanker payudara jarang terjadi pada wanita usia di bawah 40 tahun, jumlah yang terdiagnosa kanker payudara pada pengguna atau pernah menggunakan KOK lebih kecil dibanding risiko keseluruhan kanker payudara. Studi–studi tersebut tidak dapat memberi bukti tentang penyebabnya. Pola peningkatan risiko ini mungkin karena diagnosis dini kanker payudara pada pengguna KOK, efek biologis dari KOK, atau keduanya. Secara klinis, diagnosis kanker payudara pada pengguna cenderung lebih rendah dibanding kanker yang terdiagnosa pada yang belum pernah menggunakan.

Keganasan dapat mengancam jiwa atau mungkin berakibat fatal.

► Kondisi-kondisi lainnya
Peningkatan tekanan darah walaupun sedikit pernah dilaporkan terjadi pada banyak pasien yang menggunakan KOK, secara klinis peningkatan ini jarang terjadi

Tetapi jika terjadi kenaikan tekanan darah yang signifikan selama penggunaan KOK, penting bagi dokter untuk menghentikan KOK dan mengobati hipertensinya. Jika dianggap memadai, KOK dapat diberikan lagi setelah tekanan darah normal kembali dengan penggunaan obat antihipertensi.

Kondisi-kondisi berikut pernah dilaporkan terjadi atau memburuk baik pada kehamilan maupun penggunaan KOK, tetapi bukti keterkaitannya dengan penggunaan KOK tidak meyakinkan: ikterus dan/atau pruritus terkait kolestasis; pembentukan batu empedu; porfiria; lupus eritematosus sistemik; sindrom hemolitik uremik; Sydenham's chorea; herpes gestationis; gangguan pengendaman karena otosklerosis.

Pasien dengan angioedema hereditas, estrogen eksogen dapat memicu atau memperberat gejala-gejala angioedema.

Penggunaan KOK harus dihentikan pada gangguan fungsi hati akut atau kronik sampai fungsi hati kembali normal. KOK juga harus dihentikan jika terjadi kekambuhan ikterus kolestatik selama kehamilan atau penggunaan hormon seks sebelumnya.

Penyakit *Crohn* dan kolitis ulseratif pernah dikaitkan dengan penggunaan KOK.

Kehamilan dan Menyusui
Penggunaan Primolut N selama kehamilan merupakan kontraindikasi. Primolut N sebaiknya tidak digunakan selama menyusui

Interaksi dengan obat lain dan bentuk interaksi lain
Interaksi Obat yang menimbulkan peningkatan klirens hormon seks dapat menimbulkan penurunan efikasi terapeutik. Hal ini berlaku terhadap berbagai obat yang menginduksi enzim hati (termasuk fenitoin, barbiturat, pirimidon, karbamazepin, rifampisin, okskarbazepin, St. Johns wort dan rifabutin); griseofulvin juga diduga memiliki pengaruh yang sama.
Progestogen dapat mengganggu metabolisme dari obat lain, oleh karena itu konsentrasi jaringan dan plasma mungkin akan terpengaruh (seperti siklosporin).
Catatan: Informasi mengenai pemakaian obat secara bersamaan harus dikonsultasikan kepada pasien untuk mengidentifikasi kemungkinan terjadinya interaksi obat.
► Tes laboratorium
Penggunaan progestogen dapat mempengaruhi hasil dari beberapa tes laboratorium, termasuk parameter biokimia hati hati, tiroid, fungsi adrenal dan ginjal, tingkat plasma dari protein pembawa, seperti globulin pengikat kortikosteroid dan fraksi lipid/ lipoprotein, parameter dari metabolisme karbohidrat dan parameter koagulasi dan fibrinolisis. Perubahan biasanya tetap dalam batasan normal laboratorium.
Brosur ilmiah berisi keterangan lebih lanjut untuk dokter.
Kemasan
Dus, 2 blister @ 15 tablet No. Reg.:
Kadaluarsa
5 tahun
Penyimpanan
Simpan semua obat dengan baik dan jauhkan dari jangkauan anak–anak. Simpanlah dibawah 30°C
Harus dengan resep dokter
Diproduksi oleh: Bayer Weimar GmbH and Co. KG, Weimar-Jerman Diimpor oleh: PT. Bayer Indonesia, Depok-Indonesia

Bayer

86605163

ID: EREG100366VR11900021