

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lutenyl 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is nomegestrolacetaat 5 mg
Hulpstof(fen) met bekend effect: lactose.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Witte, staafvormige tabletten met een breuklijn

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bij de vrouw vóór de menopauze is Lutenyl aangewezen bij menstruatiestoornissen gebonden aan een onvoldoende of afwezige progesteronsecretie, met name:

- anomalieën in de duur van de cyclus: oligomenorroe, polymenorroe, spaniomenorroe, amenorroe (na etiologisch onderzoek);
- functionele genitale bloedingen: metrorragie, menorragie, met inbegrip deze ten gevolge van fibromen;
- functionele verschijnselen die voorafgaan aan of gepaard gaan met de maandstonden: essentiële dysmenorroe, premenstrueel syndroom, cyclische mastodynie.

Bij vrouwen na de menopauze: in associatie met een oestrogeen als hormoonsubstitutie therapie.

Het gebruik van nomegestrolacetaat bij de bovengenoemde indicaties is beperkt tot die situaties waarin andere interventies ongeschikt worden geacht.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke dagelijkse dosis is 5 mg, ofwel 1 tablet.

Bij de vrouw vóór de menopauze duurt de gebruikelijke behandeling 10 dagen per cyclus, vanaf de 15de dag tot en met de 24ste dag.

Bij de vrouw na de menopauze of tijdens amenorroe, hangen de behandelingswijzen af van de wijze van oestrogeensubstitutie therapie. In de sequentiële schema's wordt Lutenyl 10 tot 14 dagen per cyclus voorgeschreven.

Behandeling met nomegestrolacetaat dient beperkt te blijven tot de laagste effectieve dosis en de kortst mogelijke duur.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van Luteryl bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- (Voorgeschiedenis van) arteriële trombo-embolische accidenten (met name hartinfarct, cerebrovasculair accident, angina).
- (Voorgeschiedenis van) veneuze trombo-embolische accidenten (flebitis, pulmonaire embolie, diepe veneuze trombose).
- Acute leverziekte of een geschiedenis van leverlijden zolang de leverfunctietests nog niet normaal zijn geworden;
- Niet-gediagnosticeerde genitale bloedingen.
- Een voorgeschiedenis of vermoeden van borstkanker of meningioma, behalve indien bewezen progesteronreceptor-negatief.
- Bekende of vermoeden van oestrogeenafhankelijke maligne tumoren (bijv. endometriumkanker);
- Onbehandelde endometriumhyperplasie;
- Bekende trombofiele aandoeningen (bijv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4);
- Porfyrie.
- Meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de behandeling van postmenopauzale symptomen mag alleen een HST worden gestart voor symptomen die een negatieve invloed hebben op de levenskwaliteit. In alle gevallen moeten de risico's en voordelen minstens jaarlijks zorgvuldig worden geëvalueerd en mag HST alleen worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen het risico.

De gegevens omtrent de risico's verbonden aan HST in de behandeling van premature menopauze zijn beperkt. Echter, als gevolg van het lage absolute risico bij jongere vrouwen zou de risico-batenbalans voor deze vrouwen voordeliger kunnen zijn dan voor oudere vrouwen.

Medische onderzoeken/follow-up

Voor een HST wordt gestart of hervat, moet een volledige anamnese van de persoonlijke en familiale medische voorgeschiedenis worden afgenomen. Op grond daarvan en op grond van de contra-indicaties en waarschuwingen voor gebruik, moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd (met inbegrip van een onderzoek van het bekken en de borsten). Tijdens de behandeling worden periodieke check-ups aanbevolen. De frequentie en de aard van die check-ups moeten bij elke vrouw afzonderlijk worden aangepast. Vrouwen moeten de raad krijgen om veranderingen in hun borsten te rapporteren aan hun arts of verpleegkundige (zie verder "Borstkanker"). Onderzoeken met inbegrip van geschikt beeldvormingsonderzoek zoals een mammografie moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de thans aanvaarde screeningpraktijken, aangepast volgens de individuele klinische behoeften.

In sommige indicaties, zoals uteriene hemorrhagie, amenorroe, dysmenorroe, is het noodzakelijk te zoeken naar een oorzaak teneinde zich te kunnen verzekeren van het functionele karakter van de

aandoening vooraleer de behandeling te starten.

Voor het opstarten van de behandeling is het aan te raden zich te vergewissen van de afwezigheid van baarmoeder- (hals, endometrium) en borstkanker door middel van een klinisch onderzoek, eventueel vervolledigd met bijkomende onderzoeken.

Aandoeningen die supervisie vergen

Als de vrouw één van de volgende aandoeningen vertoont of vertoond heeft en/of als één van die condities verergerd is tijdens een zwangerschap of vroegere hormonale behandeling, moet de patiënte nauwgezet worden gevolgd. Er moet rekening mee worden gehouden dat die aandoeningen kunnen recidiveren of verergeren tijdens behandeling met Lutenyl, vooral:

- leiomyoom (baarmoederfibroom) of endometriose
- risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie verder)
- risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bijv. eerstegraads erfelijkheid voor borstkanker
- hypertensie
- leverstoornissen (bijv. leveradenoom)
- diabetes mellitus met of zonder vaataantasting
- cholelithiase
- migraine of (ernstige) hoofdpijn
- systemische lupus erythematosus
- een geschiedenis van endometriumhyperplasie (zie verder)
- epilepsie
- astma
- otosclerose

Redenen om de behandeling onmiddellijk stop te zetten

De behandeling moet worden stopgezet als er een contra-indicatie wordt ontdekt en in de volgende situaties:

- geelzucht of verslechtering van de leverfunctie
- significante stijging van de bloeddruk
- eerste optreden van migraineachtige hoofdpijn
- zwangerschap

Endometriumhyperplasie en -kanker

Bij vrouwen met een intacte baarmoeder stijgt het risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom als oestrogenen alleen worden toegediend gedurende lange tijd. De gerapporteerde stijging van het risico op endometriumkanker bij vrouwen die alleen oestrogenen gebruiken, is 2- tot 12-maal hoger dan bij vrouwen die er geen gebruiken, afhankelijk van de duur van de behandeling en de dosering van het oestrogeen (zie rubriek 4.8). Na stopzetting van de behandeling kan het risico nog minstens 10 jaar verhoogd blijven. Cyclische toevoeging van een progestageen gedurende minstens 12 dagen per maand/cyclus van 28 dagen of een continue gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen bij vrouwen zonder hysterectomie voorkomen het verhoogde risico dat wordt gezien bij een HST met alleen oestrogenen.

Tijdens de eerste maanden van de behandeling kunnen doorbraakbloedingen en spotting optreden. Als er een doorbraakbloeding of spotting optreedt na enige tijd behandeling of aanhoudt na stopzetting van de behandeling, moet naar de reden daarvan worden gezocht. Daarvoor kan een endometriumbiopsie

vereist zijn om endometriumkanker uit te sluiten.

Borstkanker

Er zijn aanwijzingen van een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die een gecombineerde HST met oestrogenen en progestagenen en mogelijk ook een HST met alleen oestrogenen innemen; het risico hangt af van de duur van inname van de HST.

Gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen

De gerandomiseerde, placebogecontroleerde WHI-studie (Women's Health Initiative study) en epidemiologische studies wijzen op een hoger risico op borstkanker bij vrouwen die een combinatie van oestrogenen en progestagenen innemen als HST; dat risico wordt duidelijk na ongeveer 3 jaar (zie rubriek 4.8).

Behandeling met alleen oestrogenen

In de WHI-studie werd geen hoger risico op borstkanker gevonden bij gehysterectomiseerde vrouwen die een HST met alleen oestrogenen gebruikten. In de meeste observationele studies werd een lichte stijging van het risico op het diagnosticeren van borstkanker gerapporteerd, maar dat risico is aanzienlijk lager dan bij gebruiksters van combinaties van oestrogenen en progestagenen (zie rubriek 4.8).

Het verhoogde risico wordt duidelijk na enkele jaren gebruik, maar daalt enkele jaren (hooguit vijf) na stopzetting van de behandeling weer tot het basisniveau.

HST, vooral een combinatietherapie met oestrogenen en progestagenen, verhoogt de dichtheid van de mammografische beelden, wat negatieve invloed kan hebben op de radiologische detectie van borstkanker.

Ovariumkanker

Ovariumkanker is veel zeldzamer dan borstkanker. Langdurig (minstens 5-10 jaar) gebruik van HST met alleen oestrogenen is in verband gebracht met een lichte stijging van het risico op ovariumkanker (zie rubriek 4.8).

Sommige studies zoals de WHI-studie stellen dat langdurig gebruik van gecombineerde HST eenzelfde of een iets lager risico met zich meebrengen (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolie

HST gaat gepaard met een 1,3- tot 3-maal hoger risico op ontwikkeling van een veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie. De kans op optreden van een dergelijke complicatie is hoger tijdens het eerste jaar van gebruik van HST dan daarna (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een bekende trombofilie lopen een hoger risico op VTE, en HST kan dat risico nog verhogen. Daarom is een HST gecontra-indiceerd bij die patiënten (zie rubriek 4.3).

Algemeen erkende risicofactoren voor VTE zijn gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, belangrijke operatie, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/postpartale periode, systemische lupus erythematosus (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varices bij VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten moeten profylactische maatregelen worden overwogen om VTE na een operatie te voorkomen. Als de patiënte na electieve chirurgie lang zal worden geïmmobiliseerd, wordt aanbevolen om de HST 4 tot 6 weken op voorhand tijdelijk te onderbreken. De behandeling mag

pas worden hervat als de vrouw weer volledig gemobiliseerd is.

Bij vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE maar met een eerstegraads verwante met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd kan een screening worden uitgevoerd na zorgvuldige begeleiding over de beperkingen ervan (bij de screening wordt slechts een beperkt percentage van de trombofiele defecten achterhaald). Als een trombofiel defect wordt ontdekt dat segregeert met trombose bij familieleden, of als het defect 'ernstig' is (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiëntie of een combinatie van defecten), is een HST gecontra-indiceerd.

Bij vrouwen die al een chronische behandeling met anticoagulantia krijgen, moet de risicobatenverhouding van gebruik van HST zorgvuldig worden geëvalueerd.

Als een VTE optreedt na het starten van de behandeling, moet het geneesmiddel worden stopgezet. De patiënten moeten weten dat ze onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts als ze een mogelijk symptoom van trombo-embolie opmerken (bijv. pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn in de borstkas, dyspneu).

Coronairlijden

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies hebben geen aanwijzingen opgeleverd van bescherming tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaand coronairlijden die een HST met een combinatie van oestrogenen en progestagenen of met oestrogenen alleen kregen.

Gecombineerde behandeling met oestrogenen en progestagenen

Het relatieve risico op coronairlijden is licht verhoogd tijdens gebruik van een HST met een combinatie van oestrogenen en progestagenen. Aangezien het absolute basale risico op coronairlijden sterk afhangt van de leeftijd, is het aantal extra gevallen van coronairlijden door gebruik van oestrogenen + progestagenen zeer laag bij gezonde vrouwen die de menopauze naderen, maar dit aantal zal stijgen met de leeftijd.

Alleen oestrogenen

In gerandomiseerde, gecontroleerde studies werd geen hoger risico op coronairlijden vastgesteld bij gehysterectomiseerde vrouwen die een behandeling met alleen oestrogenen gebruikten.

Ischemisch CVA

Een behandeling met oestrogenen en progestagenen en een behandeling met oestrogenen alleen verhogen het risico op ischemisch CVA met tot factor 1,5. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of de duur sinds de menopauze. Maar doordat het basale risico sterk afhangt van de leeftijd, zal het totaalrisico op CVA bij vrouwen die een HST gebruiken, stijgen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Meningeoom

Het optreden van meningeomen (enkelvoudig en meervoudig) is gemeld bij het gebruik van nomegestrolacetaat, vooral bij hoge doses en langdurig gebruik (verscheidene maanden tot jaren). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van meningeomen in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënt een meningeoom wordt gediagnosticeerd, moet elke nomegestrolacetaat-bevattende behandeling uit voorzorg worden stopgezet.

Er zijn aanwijzingen dat het risico op meningeomen kan afnemen na het staken van de behandeling met nomegestrolacetaat.

Andere aandoeningen

Oestrogenen kunnen vloeistofretentie veroorzaken en dus moeten patiënten met hart- of nierziekten nauwlettend opgevolgd worden.

Vrouwen met een vooraf bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwgezet worden gevolgd tijdens een oestrogeen- of hormoonsubstitutie therapie aangezien er zeldzame gevallen van sterke stijging van de plasmatriglyceriden leidende tot pancreatitis zijn gerapporteerd bij behandeling met oestrogenen in die setting.

Oestrogenen kunnen de TBG (thyroxine binding globulin) verhogen, wat kan aanleiding geven tot een verhoging van de hoeveelheid thyroidhormoon in de bloedsomloop, zoals gemeten door PBI (protein-bound iodine), T4-spiegels (gemeten in een kolom of RIA (radioimmunoassay) of T3-spiegels (gemeten door RIA). De vaststelling van T3 op hars is verlaagd, als gevolg van de stijging van de TBG. De concentraties van de vrije fracties van T4 en T3 blijven ongewijzigd. De serumspiegels van andere bindende eiwitten zoals CBG (corticoïd binding globuline) en SHBG (geslachtshormoon bindend globuline) kan worden verhoogd, wat leidt tot een stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen respectievelijk. De concentraties van de vrije of biologische actieve fracties van de hormonen ongewijzigd. Andere plasma-eiwitten kunnen ook toenemen (angiotensine / renine substraat, alpha - 1 - antitrypsine, ceruloplasmine).

Gebruik van HST verbetert de cognitieve functie niet. Er zijn wat aanwijzingen van een verhoogd risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die een continue gecombineerde HST of HST met alleen oestrogenen beginnen te gebruiken na de leeftijd van 65 jaar.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien het metabolisme van nomegestrolacetaat door meerdere isozymen van het cytochroom P450 gebeurt, kan bij associatie met een enzymeninductor een daling van de doeltreffendheid van het progestageen en veranderingen van het profiel van baarmoederbloedingen voorkomen. Dit kan zich o.a. voordoen bij gebruik van de volgende geneesmiddelen: carbamazepine, griseofulvine, fenobarbital en barbituraten, fenytoïne, primidon, rifampicine, rifabutine, nevirapine en efavirenz en bij gebruik van sint-janskruid.

Ritonavir en nelfinavir, nochtans sterke remmers, vertonen echter inducerende eigenschappen bij concomiterend gebruik met steroïdhormonen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van dit geneesmiddel is niet aangewezen tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap optreedt tijdens behandeling met Lutenyl, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet. Uit klinische gegevens over een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen is niet gebleken dat nomegestrolacetaat negatieve effecten heeft op de foetus. De resultaten van de meeste epidemiologische studies tot nog toe die relevant zijn voor onopzettelijke foetale blootstelling aan combinaties van oestrogenen + progestagenen, wijzen niet op teratogene of foetotoxische effecten.

Borstvoeding

Het gebruik van dit geneesmiddel is niet aangeraden tijdens de borstvoeding, gezien de passage van steroïden in de moedermelk.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden opgemerkt en gemeld tijdens de behandeling met Lutenyl met de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Soms:

Wijziging van de maandstonden, amenorroe, tussenbloedingen

Zelden:

Meningeoom

Zeer zelden:

Allergische huidverschijnselen, veneuze trombo-embolische accidenten, gastro-intestinale ongemakken..

Risico op borstkanker

- Bij vrouwen die een combinatie van oestrogenen en progestagenen innemen gedurende meer dan 5 jaar, is het risico op een diagnose van borstkanker tot tweemaal zo hoog.
- Een eventueel verhoogd risico bij gebruiksters van alleen oestrogenen is aanzienlijk lager dan bij vrouwen die een combinatie van oestrogenen en progestagenen gebruiken.
- Het risico hangt af van de duur van gebruik (zie rubriek 4.4).
- De resultaten van de grootste gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (WHI-studie) en de grootste epidemiologische studie (MWS) worden gepresenteerd.

Million women study - geraamd extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdsspreiding (in jaar)	Aantal extra gevallen per 1.000 vrouwen die nooit HST hebben gebruikt, tijdens een periode van 5 jaar (*)	Risicoverhouding & 95% BI#	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (95% BI)
HST met alleen oestrogenen			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Combinatie van oestrogenen en progestagenen			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
#Totale risicoverhouding. De risicoverhouding is niet constant, maar zal stijgen met de duur van gebruik. Opm. Aangezien de achtergrondincidentie van borstkanker van land tot land in de EU verschilt, zal het aantal extra gevallen van borstkanker ook verhoudingsgewijs veranderen.			
(*)Uitgaande van de basale incidentie in ontwikkelde landen.			

WHI-studies in VS - extra risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdsspreiding (in jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in placebogroep over 5 jaar (*)	Risicoverhouding & 95% BI#	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters gedurende 5 jaar (95% BI)
GPE met alleen oestrogenen			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
GPE+MPA oestrogeen & progestageen‡			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

*WHI-studie bij vrouwen zonder baarmoeder toonde geen stijging van het risico op borstkanker

‡ Als de analyse werd beperkt tot vrouwen die geen HST hadden gebruikt voor de studie, werd geen verhoogd risico gezien tijdens de eerste 5 jaar van de behandeling; na 5 jaar was het risico hoger dan bij de niet-gebruiksters.

Risico op endometriumkanker

Postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder.

Het risico op endometriumkanker is ongeveer 5 op de 1.000 vrouwen met een baarmoeder die geen HST gebruiken.

Bij vrouwen met een baarmoeder wordt het gebruik van een HST met alleen oestrogenen niet aanbevolen omdat dat het risico op endometriumkanker verhoogt (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de duur van het gebruik van alleen oestrogenen en de dosis van de oestrogenen varieerde de stijging van het risico op endometriumkanker in epidemiologische studies van 5 tot 55 extra diagnoses per 1.000 vrouwen van 50 tot 65 jaar.

Toevoeging van een progestageen aan de behandeling met alleen oestrogenen gedurende minstens 12 dagen per cyclus kan dat verhoogde risico voorkomen. In de Million Women Study verhoogde het gebruik van een gecombineerde (sequentiële of continue) HST gedurende vijf jaar het risico op endometriumkanker niet (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Ovariumkanker

Langdurig gebruik van een HST met oestrogenen alleen of een combinatie van oestrogenen en progestagenen ging gepaard met een licht verhoogd risico op ovariumkanker. In de Million Women Study resulteerde 5 jaar HST in 1 extra geval per 2.500 gebruiksters.

Risico op veneuze trombo-embolie

HST gaat gepaard met een 1,3- tot 3-maal hoger relatief risico op ontwikkeling van een veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie. De kans op optreden van een dergelijke complicatie is hoger tijdens het eerste jaar van gebruik van HST (zie rubriek 4.4).

De resultaten van de WHI-studies worden gepresenteerd:

WHI-studies in VS - extra risico op VTE na 5 jaar gebruik

Leeftijdsspreiding (in jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in placebogroep over 5 jaar	Risicoverhouding & 95% BI#	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters
Oraal, alleen oestrogenen (*)			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Oraal, oestrogeen & progestageen			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

(*)Studie bij vrouwen zonder baarmoeder

Risico op coronairlijden

Het risico op coronairlijden is licht verhoogd bij gebruiksters ouder dan 60 jaar die een gecombineerde HST met oestrogenen en progestagenen gebruiken (zie rubriek 4.4).

Risico op ischemisch cerebrovasculair accident

Het gebruik van oestrogenen alleen en oestrogenen + progestagenen verhoogt het relatieve risico op ischemisch CVA met tot factor 1,5. Het risico op hemorragisch CVA stijgt niet tijdens gebruik van een HST.

Dat relatieve risico hangt niet af van de leeftijd of de duur van gebruik, maar aangezien het basale risico sterk leeftijdsgebonden is, zal het totale risico op CVA bij vrouwen die HST gebruiken stijgen met de leeftijd, zie rubriek 4.4.

Gecombineerde WHI-studies - extra risico op ischemisch CVA tijdens 5 jaar gebruik

Leeftijdsspreiding (in jaar)	Incidentie per 1.000 vrouwen in placebogroep over 5 jaar	Risicoverhouding & 95% BI#	Aantal extra gevallen per 1.000 HST-gebruiksters, over 5 jaar
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1-5)

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 in België te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03 - 1210 BRUSSEL - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be, en in Luxemburg via Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Tijdens de klinische studies werden gedurende meerdere weken dosissen tot 10 x hoger dan de therapeutische dosis toegediend zonder negatief gevolg voor de gezondheid van de proefpersonen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen – Progestagenen, ATC-code: G03DB04
Progestageen afgeleid van 19-nor-progesteron.

Werkingsmechanisme

- Toegediend vanaf de 15de dag tot en met de 24ste dag bij de gebruikelijke dosis van 5 mg per dag onderdrukt Lutenyl de ovulatiepiek van gonadotropinen, verlaagt het de spiegels van circulerende oestrogenen en verhindert het de uitscheiding van progesteron.

Farmacodynamische effecten

- Werkelijk gestageen, als substitutie bij progesterondeficiëntie.
De affiniteit van nomegestrolacetaat voor de progesteronreceptor is 2,5 x hoger dan die van progesteron.
- Heeft geen androgene, anabole, oestrogene, cortico-adrenale activiteiten; komt niet tussen in zowel de glucidenstofwisseling als in de water- en elektrolytenstofwisseling; wijzigt de BSP-kleding niet.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

- Het geheel van klinische en biologische studies toont een goede algemene en digestieve tolerantie van Lutenyl aan, zonder parallelle ongewenste effecten: hormonaal, vasculair, hepatisch of metabolisch.

Meningeom

Op basis van resultaten van een Frans epidemiologisch cohortonderzoek is een cumulatieve dosisafhankelijke associatie tussen nomegestrolacetaat en meningeom waargenomen. Dit onderzoek was gebaseerd op gegevens van de Franse zorgverzekering (SNDS – Système National des Données de Santé) en omvatte een populatie van 1.060.779 vrouwen die 3,75 – 5 mg nomegestrolacetaat tabletten gebruikten. De incidentie van met chirurgie of radiotherapie behandelde meningeomen werd vergeleken tussen vrouwen die werden blootgesteld aan nomegestrolacetaat (cumulatieve dosis > 0,15 g) en vrouwen die in zeer geringe mate werden blootgesteld aan nomegestrolacetaat (cumulatieve dosis ≤ 0,15 g). Er werd een cumulatieve dosis-responsrelatie waargenomen.

Cumulatieve dosis van nomegestrolacetaat	Incidentie (in patiëntjaren)	HR _{gecorrigeerd} (95%-BI) ^a
Lichte mate van blootstelling (≤ 0,15 g)	7,0/100.000	Ref.
Blootgesteld aan > 0,15 g	19,3/100.000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 tot 3,6 g	17,5/100.000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 tot 6 g	27,6/100.000	4,2 [2,7-6,6]
Meer dan 6 g	91,5/100.000	12,0 [8,8-16,5]

^aGecorrigeerde hazard ratio (HR) gebaseerd op leeftijd; cumulatieve dosis en leeftijd beschouwd als tijdsafhankelijke variabelen

Een cumulatieve dosis van 1,2 g bijvoorbeeld, kan overeenkomen met 18 maanden behandeling met 5 mg/dag gedurende 14 dagen elke maand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische studies uitgevoerd na toediening van een éénmalige dosis, wijzen op het volgende:

Absorptie

De digestieve opname gebeurt vlug, de plasmapiek situeert zich rond het 2de uur.

Distributie

Net zoals progesteron (97,2 tot 97,6 %) is nomegestrolacetaat (97,7 ± 0,1 %) sterk gebonden aan plasma-albuminen. Het verbindt zich noch met SHBG, noch met CBG.

Biotransformatie

De voornaamste metabolieten zijn gehydroxyleerde derivaten; zij zijn gedeeltelijk geconjugeerd (glucorono- en sulfoconjugaten); hun uitscheiding is vooral intestinaal, gedeeltelijk urinair.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ligt in de orde van 40 uur.

De goede opname van Lutenyl na orale toediening, de lange halfwaardetijd en de uitscheiding rechtvaardigen een éénmalige dagelijkse inname.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose
Microkristallijne cellulose
Glyceroldistearaat
Silica (Aerosil 200)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

48 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren op kamertemperatuur (15-25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10, 30, 60 of 90 tabletten in een blisterverpakking (PVC - Aluminium)
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1
D01YE64
Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE191195

9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/03/1998

Datum van laatste hernieuwing: 19/06/2009.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: **11/2022**.

Datum van goedkeuring: **12/2022**