

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lutenyl
5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera *Nomegestrolu acetas* (octan nomegestrolu) 5 mg
Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Podłużna tabletkę z jednej strony przedzielona rowkiem

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

U kobiet przed menopauzą: zaburzenia miesiączkowania związane ze zmniejszonym wydzielaniem lub brakiem wydzielania progesteronu:

- zaburzenia miesiączkowania: skąpe lub rzadkie miesiączkowanie, nadmiernie częste miesiączkowanie, brak miesiączkowania
- czynnościowe krwawienia z narządów płciowych: krwotoki maciczne, krwotoki miesiączkowe, również krwawienia związane z włókniakami
- objawy poprzedzające lub związane z menstruacją: bolesne miesiączkowanie samoistne, zespół przedmiesiączkowy, okresowe bóle sutków.

U kobiet po menopauzie Lutenyl stosuje się z estrogenami (cykle sztucznie wywołane) w hormonalnej terapii zastępczej.

Stosowanie octanu nomegestrolu w wymienionych wskazaniach jest ograniczone do sytuacji, w których inne interwencje są uważane za niewłaściwe.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Średnia dawka dobową wynosi 5 mg (1 tabletkę).

U kobiet przed menopauzą leczenie trwa zwykle 10 dni, od 16 do 25 dnia cyklu.

U kobiet po menopauzie dawkowanie zależy od rodzaju zastosowanej hormonalnej terapii zastępczej.

W ciągłej hormonalnej terapii zastępczej Lutenyl jest stosowany przez 12 do 14 dni każdego cyklu.

Dawkę i czas leczenia można modyfikować w zależności od wskazania i reakcji pacjenta na produkt leczniczy. Leczenie produktami leczniczymi zawierającymi octan nomegestrolu należy ograniczyć do najmniejszej skutecznej dawki i najkrótszego czasu trwania.

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- krwotok z dróg rodnych o nierozpoznanej przyczynie

- idiopatyczna zakrzepica żylna w wywiadzie lub aktywna choroba zakrzepowo-zatorowa żył (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- choroby zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. zawał serca) aktywne lub w wywiadzie
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby występujące obecnie lub w przeszłości
- oponiak lub oponiak w wywiadzie.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- w badaniach klinicznych nie u wszystkich pacjentów wykazano całkowite działanie przeciwwgonadotropowe
- przed rozpoczęciem leczenia w niektórych wskazaniach, szczególnie w bolesnym miesiączkowaniu, krwotoku macicznym i przy braku miesiączki, konieczne jest ustalenie, czy jest to zaburzenie czynnościowe
- przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić czy nie występuje nowotwór sutka i macicy (szyjki i błony śluzowej)
- należy przerwać przyjmowanie produktu leczniczego w wypadku wystąpienia: jakichkolwiek zaburzeń wzroku (podwójne widzenie, ostre zaburzenia wzroku, uszkodzenie naczyń siatkówki), powstania zakrzepów lub zatorów, silnego, nietypowego bólu głowy
- należy zachować ostrożność w przypadku chorób sercowo-naczyniowych, niestabilnego nadciśnienia tętniczego, cukrzycy lub porfirii.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Badanie kliniczne i obserwacja

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) należy przeprowadzić dokładne badanie ginekologiczne i kliniczne (w tym zebrać pełny wywiad dotyczący pacjentki oraz jej rodziny) oraz wziąć pod uwagę przeciwwskazania i środki ostrożności. W trakcie leczenia zaleca się przeprowadzanie badań okresowych. Częstość i zakres badań należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjentki.

Pacjentki należy poinformować o możliwych zmianach w gruczołach sutkowych, które mogą wystąpić w trakcie leczenia. Wszelkie tego typu zmiany należy zgłaszać lekarzowi (patrz punkt „Rak piersi” poniżej). Badania, w tym badanie mammograficzne, należy wykonywać zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami, z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb pacjentek.

Stany wymagające szczególnego nadzoru

Pacjentka powinna być obserwowana szczególnie starannie, jeśli któryś z niżej wymienionych stanów występuje obecnie, miał miejsce w przeszłości i (lub) ulegał pogorszeniu w okresie ciąży albo prowadzonej wcześniej terapii hormonalnej. Następujące choroby mogą pojawić się ponownie lub nasilić podczas leczenia nomegestrolem 3,75 mg tabletki, w połączeniu z estrogenem, w szczególności:

- Mięśniak gładki (włókniakomięśniaki macicy) lub endometrioza;
- Przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub czynniki ryzyka ich wystąpienia (patrz punkt „Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa” poniżej);
- Czynniki ryzyka rozwoju nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych w pierwszym stopniu pokrewieństwa (patrz punkt „Rak piersi” poniżej);
- Nadciśnienie tętnicze;
- Choroby wątroby (np. gruczolak wątroby);
- Cukrzyca z obecnością lub bez powikłań naczyniowych;
- Kamica żółciowa;
- Migrena lub silne bóle głowy;
- Toczeń rumieniowaty układowy;

- Rozrost błony śluzowej trzonu macicy w wywiadzie (patrz punkt "Rozrost błony śluzowej trzonu macicy" poniżej);
- Padaczka;
- Astma;
- Otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy natychmiast przerwać w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań, jak również w poniższych stanach:

- Żółtaczka lub pogorszenie się czynności wątroby
- Istotny wzrost ciśnienia tętniczego
- Nietypowe bóle głowy (o typie migrenowym)
- Ciąża

Rozrost błony śluzowej trzonu macicy

Ryzyko rozrostu i rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy ulega zwiększeniu, gdy przez dłuższy okres czasu stosowane są same estrogeny (patrz punkt „Działania niepożądane”). U kobiet z zachowaną macicą dodanie progestagenu przez co najmniej 12 dni cyklu znacznie redukuje to ryzyko.

W pierwszych miesiącach leczenia mogą wystąpić krwawienia oraz plamienia w środku cyklu. Jeśli nieregularne krwawienia pojawią się kilka miesięcy po rozpoczęciu terapii lub nie ustąpią mimo zaprzestania leczenia, należy przeprowadzić diagnostykę obejmującą biopsję błony śluzowej trzonu macicy w celu ustalenia przyczyny krwawień i wykluczenia nowotworu endometrium.

Rak piersi

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie *Women's Health Initiative* (WHI) i badania epidemiologiczne, w tym *Million Women Study* (MWS) wskazują na zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących przez kilka lat estrogeny, estrogeny i progesteron w leczeniu skojarzonym lub tibolon w ramach HTZ (patrz punkt „Działania niepożądane”).

Wzrost ryzyka staje się istotny po kilku latach leczenia prowadzonego według każdego ze schematów i dodatkowo ulega zwiększeniu wraz z czasem jego trwania. Ryzyko ulega zmniejszeniu po zakończeniu leczenia i stopniowo zanika po kilku (maksimum pięciu) latach.

Badanie MWS wykazało, że ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet stosujących skoniugowane estrogeny końskie (CEE) lub estradiol (E2) w połączeniu z progestagenem, wzrastało niezależnie od sposobu podania (sekwencyjnego lub ciągłego) lub rodzaju progestagenu. Nie odnotowano wpływu drogi podania produktu leczniczego na poziom ryzyka wystąpienia raka piersi.

Badanie WHI wykazało, że terapia ciągła złożona skoniugowanymi estrogenami końskimi i octanem medroksyprogesteronu (CEE + MPA) prowadziła, w porównaniu z placebo, do rozwoju raka piersi o nieco większych wymiarach, dających częściej przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych.

HTZ, szczególnie obejmująca skojarzone stosowanie estrogenów i progestagenów, prowadzi do wzrostu gęstości obrazów mammograficznych, co może utrudnić wykrywanie raka piersi.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

- W trakcie HTZ dochodzi do zwiększenia względnego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tzn. pojawienia się zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Jak wynika z randomizowanego, kontrolowanego badania oraz z badań epidemiologicznych, u kobiet stosujących HTZ dochodzi do dwu-, trzykrotnego wzrostu takiego ryzyka w porównaniu z kobietami nieprzyjmującymi hormonów. Wśród nieleczonych HTZ w ciągu 5 lat liczba przypadków ŻChZZ wynosi 3 na 1000 kobiet między 50 i 59 rokiem życia oraz 8 na 1000 kobiet w wieku od 60 do 69 lat. Szacuje się, że w grupie 1000 zdrowych kobiet stosujących HTZ przez okres 5 lat wystąpi dodatkowo od 2 do 6 (szacunkowa liczba = 4) przypadków ŻChZZ w grupie wiekowej 50-59 lat oraz od 5 do 15 (szacunkowa liczba = 9)

przypadków u kobiet między 60 i 69 rokiem życia. Prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu zatorowości jest największe w czasie pierwszego roku leczenia.

- Uznane czynniki ryzyka ŻChZZ obejmują: przebyty epizod w przeszłości lub dodatni wywiad rodzinny, dużą otyłość (wskaźnik masy ciała $> 30 \text{ kg/m}^2$), toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Znaczenie żyłaków w etiologii żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej nie jest jednoznacznie ustalone.
- U pacjentek z przebyłą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową lub z istniejącą skłonnością do zakrzepów ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest zwiększone. HTZ może dodatkowo zwiększać to ryzyko. Aby ustalić zwiększoną predyspozycję do zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, należy przeprowadzić wywiad pod kątem indywidualnej lub rodzinnej skłonności do ich występowania oraz nawracających poronień samoistnych. W tej grupie pacjentek HTZ jest przeciwwskazana, do czasu dokładnej oceny układu krzepnięcia lub rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego. U kobiet, u których prowadzone jest leczenie przeciwzakrzepowe, analiza stosunku korzyści do ryzyka związanych z HTZ powinna być dokonana szczególnie dokładnie.
- Ryzyko wystąpienia ŻChZZ może okresowo ulegać zwiększeniu z powodu przedłużającego się unieruchomienia, znacznego urazu lub poważnej operacji chirurgicznej. Aby zapobiec rozwojowi ŻChZZ w okresie pooperacyjnym, należy ściśle przestrzegać typowych środków profilaktycznych.
W przypadku długotrwałego unieruchomienia lub planowanej operacji, szczególnie zabiegów dotyczących jamy brzusznej lub ortopedycznych w zakresie kończyn dolnych, należy czasowo wstrzymać HTZ, na cztery do sześciu tygodni wcześniej. Leczenie można wznowić po powrocie pacjentki do pełnej aktywności ruchowej.
- Wystąpienie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w czasie stosowania HTZ wymaga przerwania leczenia. Pacjentka powinna być poinformowana o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym natychmiast, gdy pojawią się objawy mogące wskazywać na możliwość choroby zakrzepowo-zatorowej, np. bolesny obrzęk kończyny, nagły ból w klatce piersiowej lub duszność.

Choroba wieńcowa

Kontrolowane, randomizowane badania nie wykazały korzystnego wpływu terapii ciągłej złożonej z zastosowaniem skoniugowanych estrogenów i octanu medroksyprogesteronu (MPA) na układ krążenia. Dwa duże badania kliniczne: WHI i HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) wskazują na możliwość zwiększonej zachorowalności na choroby układu krążenia w okresie pierwszego roku leczenia i brak ogólnej korzyści. Istnieje niewiele danych pochodzących z kontrolowanych, randomizowanych badań dotyczących wpływu innych produktów leczniczych stosowanych w ramach HTZ na zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób układu krążenia. Nie jest więc wiadomo, czy wyniki badań WHI i HERS mogą odnosić się do innych produktów leczniczych używanych w ramach HTZ.

Udar mózgu

Duże randomizowane badanie kliniczne (WHI) wykazało zwiększenie ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu (kryterium drugorzędne) u zdrowych kobiet stosujących skoniugowane estrogeny i MPA w terapii ciągłej złożonej. W grupie kobiet niestosujących HTZ liczba udarów mózgu w okresie pięcioletniej obserwacji wynosi 3 na 1000 kobiet między 50 i 59 rokiem życia oraz 11 na 1000 kobiet w przedziale wiekowym od 60 do 69 lat. Szacuje się, że w grupie 1000 zdrowych kobiet otrzymujących skoniugowane estrogeny i MPA przez okres 5 lat wystąpi dodatkowo od 0 do 3 (szacunkowa liczba = 1) przypadków udaru mózgu w grupie wiekowej 50-59 lat oraz od 1 do 9 (szacunkowa liczba = 4) incydentów u kobiet między 60 i 69 rokiem życia. Wpływ innych produktów stosowanych w ramach HTZ na wzrost ryzyka udaru mózgu nie jest znany.

Rak jajnika

Według niektórych badań epidemiologicznych, długotrwałe (co najmniej 5-10 lat) stosowanie samego estrogeny u kobiet po usunięciu macicy, prowadzi do zwiększenia ryzyka rozwoju raka jajnika.

Ryzyko związane z długotrwałym stosowaniem terapii skojarzonej estrogenowo-progestagenowej nie jest znane.

Oponiak

Notowano występowanie oponiaków (pojedynczych i mnogich) w związku ze stosowaniem octanu nomegestrolu, zwłaszcza w dużych dawkach i przez dłuższy czas (kilka miesięcy lub lat). Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy oponiaków, zgodnie z praktyką kliniczną. Jeśli u pacjentki zostanie zdiagnozowany oponiak, wszelkie leczenie zawierające octan nomegestrolu należy przerwać, jako środek zapobiegawczy. Są pewne dowody, że ryzyko wystąpienia oponiaka może się zmniejszyć po przerwaniu leczenia octanem nomegestrolu.

Inne środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Z uwagi na zatrzymanie płynów powodowane przez estrogeny, pacjentki z zaburzeniami czynności nerek lub serca wymagają szczególnego nadzoru. Ścisłej obserwacji wymagają kobiety z krańcową niewydolnością nerek, z uwagi na możliwe zwiększenie stężenia substancji czynnych produktu leczniczego nomegestrol 3,75 mg tabletki, we krwi krążącej.
- Kobiety z rozpoznaną wcześniej hipertriglicydemią, u których prowadzona jest hormonalna terapia zastępcza, wymagają szczególnego nadzoru. Istnieją pojedyncze doniesienia wskazujące na możliwość wystąpienia zapalenia trzustki w następstwie znacznego zwiększenia stężenia triglicydów u kobiet leczonych samym estrogenem.
- Estrogeny powodują zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormony tarczycy (TBG). Prowadzi to do zwiększenia ogólnego stężenia hormonów tarczycy we krwi, co można stwierdzić, oceniając stężenie jodu związanego z białkiem PBI, wzrost całkowitego T4 (metodą kolumnową albo radioimmunologiczną) lub T3 (metodą radioimmunologiczną). Odzwierciedleniem zmniejszenia wychwytu T3 przez żywice jest zwiększone stężenie TBG. Stężenia wolnych frakcji T4 i T3 nie ulegają zmianom. Zwiększać mogą się stężenia innych białek wiążących obecnych we krwi, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadząc do zwiększenia stężenia we krwi odpowiednio kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenia hormonów wolnych lub aktywnych biologicznie nie ulegają zmianie. Zwiększone mogą być stężenia innych białek osocza (substratu dla angiotensyny/reniny, alfa-1 antytrypsyny, ceruloplazminy).
- Nie uzyskano dowodów na poprawę funkcji poznawczych w wyniku terapii HTZ. Wyniki badania WHI wskazują na możliwość przyspieszonego postępu otępienia u kobiet rozpoczynających stosowanie CEE i MPA po 65 roku życia. Nie wiadomo, na ile te obserwacje odnoszą się do kobiet zaczynających leczenie wcześniej i stosujących inne produkty lecznicze w ramach HTZ.

Szczególne informacje dotyczące produktu leczniczego

Z uwagi na zawartość laktozy, należy zachować ostrożność u pacjentów z dziedziczną galaktozemią, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy i niedoborem laktazy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm progestagenów może ulec przyspieszeniu w warunkach jednoczesnego stosowania produktów leczniczych indukujących aktywność enzymów biorących udział w metabolizmie produktów leczniczych, takich jak przeciwdrgawkowe produkty lecznicze (np. fenobarbital, karbamazepina, fenytoina) i przeciwzakazne produkty lecznicze (np. ryfampicyna, ryfabutyna). Zwiększenie metabolizmu progestagenów może prowadzić do osłabienia ich działania terapeutycznego.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania w okresie ciąży.

Dane kliniczne pochodzące z ograniczonej liczby przypadków ekspozycji na octan nomegestrolu kobiet w ciąży, nie wskazują na występowanie działań niepożądanych u płodu. Do tej pory, większość opublikowanych badań epidemiologicznych nie wykazało żadnego działania teratogennego lub toksycznego na płód kobiet, narażonych w ciąży przez pomyłkę na działanie terapeutycznych dawek estrogenów i progestagenów.

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego w okresie laktacji ze względu na przenikanie steroidów do mleka kobiecego.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy może powodować zaburzenia widzenia (patrz punkty 4.4. i 4.8.).

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania jest określona według następującego podziału:

bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($< 1/10000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	rzadko	oponiak
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	nieznana	przyrost masy ciała
Zaburzenia psychiczne	nieznana	bezsenna
Zaburzenia oka	nieznana	zaburzenia widzenia
Zaburzenia naczyniowe	nieznana	nasilenie niewydolności żylnych kończyn dolnych; wystąpienie zatorowego zakrzepu żylnego
Zaburzenia żołądka i jelit	nieznana	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nieznana	Alergie skórne, hirsutyzm
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	nieznana	zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączki, krwawienia śródcykliczne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	nieznana	gorączka

Rak piersi

Wyniki licznych badań epidemiologicznych oraz randomizowanego, kontrolowanego placebo badania prospektywnego (WHI) wskazują, że całkowite ryzyko rozwoju raka piersi wzrasta wraz z czasem stosowania HTZ u kobiet obecnie lub wcześniej stosujących HTZ.

Analiza 51 badań epidemiologicznych (w ramach których >80% kobiet stosowało same estrogeny) oraz badania MWS wykazały podobne ryzyko względne (RR) przy stosowaniu jedynie estrogenów, wynoszące odpowiednio: 1,35 (95% CI: 1,21-1,49) i 1,30 (95% CI: 1,21-1,40).

Jak wynika z wielu prac epidemiologicznych, leczenie skojarzone z zastosowaniem estrogenów i progestagenu powoduje wzrost ogólnego ryzyka raka piersi w porównaniu z leczeniem samymi estrogenami.

Badanie MWS wskazuje, że w porównaniu z kobietami, które nigdy wcześniej nie stosowały HTZ, leczenie z zastosowaniem rozmaitych produktów leczniczych estrogenowo-progesteronowych powodowało wyższe ryzyko raka piersi (RR= 2,00, 95% CI: 1,88-2,12) niż z użyciem samych estrogenów (RR= 1,30, 95% CI: 1,21-1,40) lub z wykorzystaniem tibolonu (RR= 1,45, 95% CI: 1,25-1,68).

Na podstawie wyników badania WHI szacuje się, że po 5,6 latach stosowania skojarzonych produktów leczniczych estrogenowo-progesteronowych (CEE + MPA) względne ryzyko w porównaniu z placebo wynosi 1,24 (95% CI: 1,01-1,54).

Poniżej przedstawiono wartości ryzyka bezwzględnego obliczone na podstawie wyników badań MWS i WHI. W ramach programu MWS na podstawie średniej częstości występowania raka piersi w krajach rozwiniętych ustalono, że:

- wśród kobiet, które nie stosują HTZ przewidywana liczba zachorowań wyniesie 32 przypadki raka na 1000 kobiet między 50 a 64 rokiem życia;
- wśród 1000 kobiet, które obecnie lub ostatnio stosowały HTZ przewiduje się, że liczba dodatkowo rozpoznanych przypadków wyniesie:

Wśród kobiet stosujących same estrogeny

- między 0 i 3 (szacunkowa liczba = 1,5) w okresie 5 lat leczenia
- między 3 i 7 (szacunkowa liczba = 5) w okresie 10 lat leczenia

Wśród kobiet stosujących terapię skojarzoną, estrogenowo-progestagenową

- między 5 i 7 (szacunkowa liczba = 6) w okresie 5 lat leczenia
- między 18 i 20 (szacunkowa liczba = 19) w okresie 10 lat leczenia

Według szacunków przedstawionych w badaniu WHI, w okresie 5,6 letniej obserwacji u kobiet między 50 a 79 rokiem życia stosujących złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe (CEE + MPA) wystąpi dodatkowo 8 przypadków inwazyjnego raka piersi na 10 000 kobietolat.

Na podstawie wyliczeń dokonanych na danych pochodzących z badania uważa się, że:

Wśród 1000 kobiet otrzymujących placebo:

- zostanie rozpoznanych około 16 przypadków inwazyjnego raka piersi w okresie 5 lat obserwacji.

Wśród 1000 kobiet stosujących złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe (CEE + MPA)

liczba dodatkowo rozpoznanych przypadków wyniesie:

- od 0 do 9 (szacunkowa liczba = 4) w okresie 5 lat leczenia.

Liczba dodatkowych przypadków raka piersi wśród kobiet stosujących HTZ jest praktycznie taka sama niezależnie od wieku, w którym rozpoczęto leczenie (w przedziale wiekowym 45 – 65 lat) (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Rak błony śluzowej trzonu macicy

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu błony śluzowej i rozwoju raka wzrasta wraz z czasem stosowania samych estrogenów.

Na podstawie danych pochodzących z badań epidemiologicznych, ryzyko zachorowania na raka błony śluzowej u kobiet niestosujących HTZ między 50 i 65 rokiem życia wynosi 5 przypadków raka błony śluzowej na każde 1000 kobiet.

Ryzyko to zwiększa się 2 -12 krotnie w przypadku leczenia samymi estrogenami, w zależności od ich dawki i czasu leczenia w porównaniu do kobiet niestosujących HTZ. Dodanie progestagenu znacznie zmniejsza ryzyko rozwoju raka.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem skojarzonej terapii estrogenowo-progestagenowej (efekt klasy):

- Łagodne i złośliwe nowotwory estrogenozależne, np. rak błony śluzowej trzonu macicy;
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepowe zapalenie żył głębokich kończyn dolnych i miednicy lub zatorowość płucna) występuje znacznie częściej wśród kobiet, u których prowadzona jest HTZ, niż u kobiet niestosujących HTZ. Dalsze informacje można uzyskać w punkcie „Przeciwwskazania” i punkcie „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”;
- zawał mięśnia sercowego i udar mózgu;
- zaburzenia dróg żółciowych;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica Henocha-Schönleina;
- Możliwa demencja (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309 Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Jak dotąd nie stwierdzono przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: układ moczowo-płciowy i hormony płciowe, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, progestageny, pochodne pregnadienu.

kod ATC: G 03 D B 04

- Nomegestrol jest pochodną 19-norprogesteronu stosowaną do wyrównania niedoborów progesteronu. Powinowactwo nomegestrolu do receptorów progesteronu jest 2,5 razy większe niż naturalnego hormonu. Nomegestrol nie działa maskulinizująco, anabolicznie, estrogenie, adrenokortykotropowo i przeciwzapalnie. W związku z tym nie zaburza metabolizmu glukozy ani przemian gospodarki wodno-elektrolitowej. Nie wpływa także na wynik próby bromosulfoftaleinowej.
- Podawany od 5 do 25 dnia cyklu w dawce 5 mg na dobę nomegestrol hamuje owulację, zmniejsza wydzielanie gonadotropin, obniża stężenie estrogenu we krwi krążącej oraz

zapobiega wydzielaniu naturalnego progesteronu. Badania kliniczne nie u wszystkich pacjentów wykazały całkowite działanie przeciwgonadotropowe.

Oponiak

Na podstawie wyników francuskiego epidemiologicznego badania kohortowego zaobserwowano zależny od dawki skumulowanej związek między stosowaniem octanu nomegestrolu, a występowaniem oponiaka. Badanie to opierało się na danych z francuskiego funduszu ubezpieczeń zdrowotnych (SNDS - fr. *Système National des Données de Santé*) i obejmowało populację 1 060 779 kobiet stosujących 3,75-5 mg octanu nomegestrolu w postaci tabletek. Porównano częstość występowania oponiaków leczonych chirurgicznie lub radioterapią między kobietami narażonymi na octan nomegestrolu (dawka skumulowana >0,15 g) i kobietami, które w bardzo niewielkim stopniu były narażone na octan nomegestrolu (dawka skumulowana ≤0,15 g). Zaobserwowano zależność dawka skumulowana-odpowiedź.

Dawka skumulowana octanu nomegestrolu	Częstość występowania (w pacjentolatach)	Skorygowany współczynnik ryzyka (95% CI) ^a
Nieznaczne narażenie (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Narażenie > 0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 do 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 do 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Więcej niż 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a Skorygowany współczynnik ryzyka (HR) w oparciu o wiek; dawka skumulowana i wiek traktowane jako zmienne zależne od czasu.

Dawka skumulowana wynosząca na przykład 1,2 g może odpowiadać 18 miesiącom leczenia dawką 5 mg/dobę przez 14 dni każdego miesiąca.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyki octanu nomegestrolu wykazały, że po podaniu pojedynczej dawki:

- jest szybko wchłaniany, maksymalne stężenie występuje w 2 godzinie od podania
- okres półtrwania wynosi ok. 40 godzin
- octan nomegestrolu wiąże się z białkami osocza w równie dużym stopniu (97,7% +/- 0,1 %) jak progesteron (97,2% - 97,6%); nie wiąże się z SHBG (globulina wiążąca sterydy płciowe) ani z CBG (transkortyna - globulina wiążąca kortyzol)
- tak jak i w przypadku innych pochodnych progesteronu główne metabolity są hydroksylowane. Są one częściowo związane (glukurono- i sulfo- pochodne) i wydalane głównie w kale oraz częściowo z moczem.

W wyniku podawania 5 mg nomegestrolu na dobę akumulacja nie występuje.

Pojedyncza, dobową dawką Lutenyli podana doustnie charakteryzuje się dobrą biodostępnością i długim okresem półtrwania.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

- w badaniach toksyczności ostrej nie stwierdzono ryzyka dla ludzi
- długotrwałe badania (52 tygodnie) przeprowadzone na szczurach i małpach wykazały typowe działanie progesteronu
- w badaniach toksyczności w okresie rozrodczym nie stwierdzono działania embriotoksycznego i teratogenego

- standardowe badania mutagenezy przeprowadzone *in vivo* i *in vitro* nie wykazały działania mutagennego i genotoksycznego
- badania bio-farmakologiczne nie wykazały działania maskulinizującego, anabolizującego, estrogennego, typu glukokortykoidu i mineralokortykoidu, a jedynie silne działanie przeciwestrogenne
- produkt leczniczy nie zaburza przemiany cukrowej ani przemian gospodarki wodno-elektrolitowej. Tolerancja sercowo-naczyniowa, wątrobowa i metaboliczna jest bardzo dobra.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

laktoza - 120,99 mg
 celuloza mikrokrystaliczna - 54,94 mg
 glicerolu palmitynostearynian - 3,70 mg
 krzemionka koloidalna bezwodna - 0,37 mg

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie znane

6.3. Okres trwałości

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Luteryl w postaci tabletek pakowany jest w blistry PVC-aluminium. Każdy blister zawiera 10 tabletek. W opakowaniu zewnętrznym (kartonowe pudełko) znajduje się blister (10 tabletek).

6.6 Szczególne środki ostrożności przy przechowywaniu

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Theramex Ireland Limited
 3rd Floor, Kilmore House,
 Park Lane, Spencer Dock,
 Dublin 1
 D01 YE64
 Irlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8831

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 maja 2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**