DECISION

DU :

portant modification de l'autorisation de mise sur le marché du médicament

GYNOLUTENYL 5 mg, comprimé sécable

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES
PRODUITS DE SANTE

Vu le Code de la Santé Publique, cinquième partie, notamment les articles L. 5121-8, L. 5121-9, L. 5121-20, R.5124-1 et suivants, R.5121-21 et suivants

Vu l'autorisation de mise sur le marché octroyée le 10 mai 2004

Vu la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché présentée par :

MERCK GENERIQUES

le 30 novembre 2004, le 03 décembre 2004, le 14 décembre 2004 et le 18 février 2005 (reçue le 18 février 2005)

et concernant dans :

- Le dossier d'autorisation de mise sur le marché
- la modification de la dénomination du médicament ;
- la modification de l'exploitant lié au transfert de titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (nouvel exploitant : MERCK GENERIQUES – 34, rue Saint-Romain – 69008 LYON) ;
- l'ajout d'un site alternatif de libération des lots du produit fini : MERCK GENERIQUES – 34, rue Saint-Romain – 69008 LYON) ;
- l'ajout d'un fournisseur supplémentaire pour l'aluminium du conditionnement primaire.
- Les rubriques de l'annexe I (Résumé des Caractéristiques du Produit) :

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- La rubrique de l'annexe II

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS ET NOM ET ADRESSE DU PRODUCTEUR DE SUBSTANCE ACTIVE BIOLOGIQUE

- Les rubriques des annexes IIIA et IIIB
  - Dénomination
  - Titulaire
  - Exploitant
  - Fabricant

- Les annexes I (RCP), II, IIIA (Etiquetage) et IIIB (Notice) sont modifiées en conséquence.

Vu l'avis de la Commission prévu aux articles R.5121-50 et R.5121-53 du code de la santé publique.

DECIDE

Article 1er

La demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

GYNOLUTENYL 5 mg, comprimé sécable

de

MERCK GENERIQUES
34, rue Saint-Romain
69359 LYON CEDEX 08

est acceptée.

Article 2

Les annexes I, II, IIIA et IIIB de la présente décision remplacent les dispositions prévues par les annexes I, II, IIIA et IIIB de l'autorisation de mise sur le marché susvisée modifiée.

Article 3

Le directeur de la Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques est chargé de l'exécution de la présente décision.

Fait à Saint-Denis le

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NOMEGESTROL MERCK 5 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de noméggestrol ..... 5 mg

Pour un comprimé sécable.

Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment :

- les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique) ;
- les hémorragies génitales fonctionnelles : métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes ;
- les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques.

Chez la femme ménopausée : cycles artificiels en association avec un estrogène.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie quotidienne est généralement de 5 mg, soit un comprimé par jour.

Chez la femme avant la ménopause, le traitement habituel est de 10 jours par cycle, du 16^{ème} au 25^{ème} jour inclus.

Chez la femme en ménopause, les modalités du traitement dépendent des modalités de l'estrogénothérapie substitutive. Dans les schémas séquentiels, le progestatif est prescrit 12 à 14 jours par mois.

Toutefois, la posologie y compris la durée du traitement peut être modifiée en fonction de la nature de l'indication et de la réponse de la patiente.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'acétate de nomégestrol ou à l'un des excipients.
- Accidents thrombo-emboliques ou antécédents thrombo-emboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Accidents thrombo-emboliques ou antécédents thrombo-emboliques veineux documentés (phlébite, embolie pulmonaire).
- Altérations graves de la fonction hépatique.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Les études pharmacocliniques n'ont pas permis de montrer un effet antigonadotrope complet chez toutes les patientes.

Dans certaines indications, telles que les hémorragies utérines, les aménorrhées, la dysménorrhée, il est indispensable d'entreprendre au préalable un bilan étiologique afin de s'assurer du caractère fonctionnel des troubles avant de commencer le traitement.

Avant le début du traitement, il convient de s'assurer par un examen clinique, éventuellement complété par des investigations complémentaires, de l'absence de cancer du sein et de l'utérus (col, endomètre).

Il convient d'interrompre l'administration du produit au cas où surviendraient des troubles oculaires (diplopie, baisse de l'acuité visuelle, lésions vasculaires de la rétine), des signes cliniques d'accidents thrombo-emboliques, artériels ou veineux, ou des céphalées importantes et inhabituelles.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Il est conseillé de surveiller plus particulièrement les patientes ayant présenté ou présentant une pathologie cardio-vasculaire, une hypertension artérielle non stabilisée, un diabète ou une porphyrie.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Inducteurs enzymatiques

Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) ; barbituriques, griséofulvine ; rifabutine ; rifampicine. Ces médicaments diminuent l'efficacité du progestatif par induction enzymatique.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

Compte tenu des résultats des nombreuses études épidémiologiques menées avec d'autres progestatifs, et du pouvoir androgénomimétique faible voire inexistant de ce progestatif, un risque malformatif (en particulier virilisation de la petite fille) n'est pas attendu en cas d'administration fortuite en cours de grossesse, et ce malgré l'absence de données avec ce progestatif en particulier.

Toutefois, des données complémentaires seraient nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Allaitement

La prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement, en raison du passage des stéroïdes dans le lait maternel.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

- Modification des règles, aménorrhée, saignements intercurrents,
- Aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs.

Exceptionnellement :

- Manifestations cutanées allergiques et fièvre,
- Troubles visuels,
- Accidents thrombo-emboliques veineux ainsi que
- prise de poids, insomnie, pilosité, troubles gastro-intestinaux.

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : PROGESTATIFS, Code ATC : G03DB04.

Compense l'insuffisance en progestérone.

L'affinité de l'acétate de nomégestrol pour le récepteur de la progestérone est 2,5 fois supérieure à celle de l'hormone naturelle.

Dépourvu d'activités androgénique, anabolisante, estrogénique, cortico-surrénalienne, anti-inflammatoire ; n'interfère ni avec le métabolisme des glucides, ni avec celui de l'eau et électrolytes ; n'affecte pas la clairance de la BSP.

Administré du 5^{ème} au 25^{ème} jour à la dose habituelle de 5 mg par jour, l'acétate de nomégestrol supprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue le taux d'estrogènes circulants et empêche la sécrétion de progestérone. Les études pharmacocliniques n'ont pas permis de montrer un effet antigonadotrope complet chez toutes les patientes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'étude pharmacocinétique réalisée après administration d'une prise unique, indique que :

- l'absorption digestive est rapide, le pic plasmatique se situe à la 2^{ème} heure,
- la demi-vie est de l'ordre de 40 heures,
- l'acétate de nomégestrol se lie fortement ($96,8 \pm 0,8\%$) comme la progestérone ($97,2$ à $97,6\%$) aux albumines du plasma. Il ne se lie ni à la SHBG ni à la CBG,
- les métabolites principaux sont, comme pour les autres dérivés de la progestérone, des dérivés hydroxydés ; ils sont partiellement conjugués (glucurono et sulfoconjugués) ; leur élimination est à prédominance intestinale, partiellement urinaire.

Après administration quotidienne d'un comprimé dosé à 5 mg, les résultats n'ont pas mis en évidence d'accumulation de l'acétate de nomégestrol.

La bonne biodisponibilité de l'acétate de nomégestrol après administration orale, sa demi-vie longue justifient une prise quotidienne unique.

5.3. Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, monostéarate de glycérol, silice colloïdale anhydre.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MERCK GENERIQUES

34, rue Saint-Romain
69359 LYON CEDEX 08

8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

- 364 537-0 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 364 538-7 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

ANNEXE II

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS ET NOM ET ADRESSE DU PRODUCTEUR DE SUBSTANCE ACTIVE BIOLOGIQUE

LABORATOIRE THERAMEX

6 avenue Prince Héréditaire Albert
BP 59
98007 MONACO CEDEX

ou

MERCK GENERIQUES

34, rue Saint-Romain
69008 LYON

B. CONDITIONS LIEES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

B.1. Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

B.2. Autres conditions

Nom du laboratoire de contrôle officiel des médicaments responsable de la libération de lots : sans objet.

C. ENGAGEMENTS DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sans objet.

D. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Lactose monohydraté .....

Cellulose microcristalline .....

Monostéarate de glycérol .....

Silice colloïdale anhydre .....

Pour un comprimé sécable.

ANNEXE IIIA
ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NOMEGESTROL MERCK 5 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Acétate de nomégestrol ..... 5 mg
Pour un comprimé sécable.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé sécable.
Boîte de 10 ou 30.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE

Lire attentivement la notice avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

MERCK GENERIQUES
34, rue Saint-Romain
69359 LYON CEDEX 08

Exploitant

MERCK GENERIQUES
34, rue Saint-Romain
69008 LYON

Fabricants

LABORATOIRE THERAMEX
6 avenue Prince Héréditaire Albert
BP 59
98007 MONACO CEDEX

ou

MERCK GENERIQUES
34, rue Saint-Romain
69008 LYON

12. NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

Médicament autorisé N° :

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NOMEGESTROL MERCK 5 mg, comprimé sécable.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire/Exploitant : MERCK GENERIQUES

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMÉRO DE LOT

Lot {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PÉREMPTION

Sans objet.

4. NUMÉRO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Sans objet.

ANNEXE III B

NOTICE

[Concerne les médicaments pouvant être obtenus uniquement sur ordonnance :]

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament. Elle contient des informations importantes sur votre traitement.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif .

[Dénomination du médicament]

NOMEGESTROL MERCK 5 mg, comprimé sécable.

[Liste complète des substances actives et des excipients]

- La substance active est :
Acétate de nomégestrol ..... 5 mg
Pour un comprimé sécable.
- Les autres composants sont :
Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, monostéarate de glycérol, silice colloïdale anhydre.

[Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent]

Titulaire

MERCK GENERIQUES
34, rue Saint-Romain
69359 LYON CEDEX 08

Exploitant

MERCK GENERIQUES
34, rue Saint-Romain
69008 LYON

Fabricants

LABORATOIRE THERAMEX
6 avenue Prince Héréditaire Albert
BP 59
98007 MONACO cedex

ou

MERCK GENERIQUES
34, rue Saint-Romain
69008 LYON

1. QU'EST-CE QUE NOMEGESTROL MERCK 5 mg, comprimé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

[Forme pharmaceutique et contenu ; classe pharmacothérapeutique]

Ce médicament se présente sous forme de comprimé sécable. Boîte de 10 ou 30.

Ce médicament est un progestatif.

[Indications thérapeutiques]

Chez la femme avant la ménopause : les troubles du cycle liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment :

- les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée (diminution quantitative des règles), polyménorrhée (règles trop fréquentes, cycles menstruels dont la durée est inférieure à 24 jours), spanioménorrhée (allongement du cycle menstruel au-delà de 35 jours), aménorrhée (absence de règles) ;
- saignements gynécologiques ;
- les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : douleurs des règles, syndrome prémenstruel, douleurs des seins.

Chez la femme ménopausée : cycles artificiels en association avec un estrogène.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT DE PRENDRE NOMEGESTROL MERCK 5 mg, comprimé sécable ?

[Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament]

Sans objet.

[Contre-indications]

Ne pas prendre NOMEGESTROL MERCK 5 mg, comprimé sécable dans les cas suivants :

- Allergie connue à l'un des composants de ce médicament (voir composition).
- Accidents ou antécédents thrombo-emboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral),
- Accidents thrombo-emboliques ou antécédents thrombo-emboliques veineux documentés (phlébite, embolie pulmonaire),
- Altérations graves du foie,
- Saignements gynécologiques dont on ne connaît pas la cause.

[Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales]

Prendre des précautions particulières avec NOMEGESTROL MERCK 5 mg, comprimé sécable :

Dans certains cas, votre médecin pourra entreprendre un bilan complémentaire avant l'administration du traitement.

Il convient par prudence d'interrompre l'administration du produit et de consulter votre médecin en cas d'apparition de troubles visuels, de céphalées importantes et inhabituelles, de douleurs du mollet ou d'autres troubles vasculaires.

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase (maladies métaboliques rares).

Un examen médical complet avant et régulièrement en cours de traitement peut être nécessaire.

Prévenez votre médecin en cas de :

- maladie cardiovasculaire, hypertension artérielle,
- diabète, porphyrie.

[Interactions avec les aliments et les boissons]

Sans objet.

[Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement]

Grossesse

Si vous découvrez que vous êtes enceinte alors que vous prenez ce médicament, prévenez votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Allaitement

Il est déconseillé de prendre ce traitement en cas d'allaitement. Prévenez votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

[Sportifs]

Sans objet.

[Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines]

Sans objet

[Liste des excipients à effet notoire]

Liste des excipients à effet notoire : lactose.

[Interaction avec d'autres médicaments]

Prise ou utilisation d'autres médicaments :

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

3. COMMENT PRENDRE NOMEGESTROL MERCK 5 mg, comprimé sécable ?

[Instructions pour un bon usage]

Sans objet.

[Posologie ; Fréquence d'administration ; Durée du traitement]

DANS TOUS LES CAS, SE CONFORMER STRICTEMENT A LA PRESCRIPTION DU MEDECIN TRAITANT.

Avant la ménopause, habituellement un comprimé par jour, par voie orale, du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle.

A la ménopause, le traitement sera pris pendant 12 à 14 jours par mois en association avec un estrogène.

La posologie et la durée du traitement pourront être modifiées en fonction de la nature de l'indication et de la réponse au traitement.

Si vous avez l'impression que l'effet de NOMEGESTROL MERCK 5 mg, comprimé sécable est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

[Mode et/ou voie(s) d'administration]

Voie orale.

Prendre le comprimé avec un verre d'eau.

[Symptômes et instructions en cas de surdosage]

Si vous avez pris plus de NOMEGESTROL MERCK 5 mg, comprimé sécable que vous n'auriez dû : consultez votre médecin ou votre pharmacien.

[Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses]

Si vous oubliez de prendre NOMEGESTROL MERCK 5 mg, comprimé sécable : ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

[Risque de syndrome de sevrage]

Effets pouvant apparaître lorsque le traitement par NOMEGESTROL MERCK 5 mg, comprimé sécable est arrêté : en fonction de l'indication du traitement, des saignements vaginaux peuvent survenir.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

[Description des effets indésirables]

Comme tous les médicaments, **NOMEGESTROL MERCK 5 mg, comprimé sécable** est susceptible d'avoir des effets indésirables :

Parfois, modification des règles, aménorrhée (absence de règles), saignements intercurrents, aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs.

Exceptionnellement :

- Allergie cutanée, fièvre, troubles visuels, accidents thrombo-emboliques veineux (phlébite),
- Prise de poids, insomnie, pilosité, troubles gastro-intestinaux.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER NOMEGESTROL MERCK 5 mg, comprimé sécable ?

[Conditions de conservation et date de péremption]

Pas de précautions particulières de conservation.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte.

[Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration]

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.