

**DIRECTION DE L'EVALUATION
DES MÉDICAMENTS ET DES
PRODUITS BIOLOGIQUES**

DECISION

DU :

portant autorisation de mise sur le marché du médicament

LUTENYL 3,75 mg, comprimé

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.5115-7, R.5128 à R.5141

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

THERAMEX

le 5 décembre 2002

Vu l'avis de la Commission mentionnée aux articles R.5140 et R.5141 du code de la santé publique

DECIDE

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L.5121-8 du code de la santé publique est octroyée au médicament :

LUTENYL 3,75 mg, comprimé

de

THERAMEX

6, Avenue Prince Héréditaire Albert

B.P. 59

98007 MONACO CEDEX

dont le résumé des caractéristiques figure à l'annexe I de la présente décision.

Article 2

L'autorisation de mise sur le marché concernant le médicament mentionné à l'article 1er est subordonnée au respect des conditions de fabrication et de contrôle mentionnées à l'article R.5129 du code de la santé publique et approuvées par la présente décision et le cas échéant au respect des conditions d'importation mentionnées à l'article R.5115-7 du même code.

Article 3

L'autorisation de mise sur le marché relative au médicament mentionné à l'article 1er est subordonnée au respect des conditions de l'annexe II de la présente décision.

Article 4

L'information destinée aux professionnels de santé doit être conforme aux dispositions de l'annexe I de la présente décision.

L'étiquetage et la notice concernant le médicament mentionné à l'article 1er doivent être conformes aux annexes III A et III B.

Article 5

La validité de cette autorisation est de cinq années à compter de la date de notification de la présente décision. Elle est renouvelable dans les conditions prévues à l'article R.5137 du code de la santé publique.

Article 6

Cette autorisation est délivrée sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale.

Article 7

La date de commercialisation du médicament mentionné à l'article 1er doit être communiquée sans délai à l'Afssaps par l'établissement pharmaceutique exploitant. Celui-ci doit informer immédiatement l'Afssaps de toute action engagée pour en suspendre la commercialisation, le retirer du marché ou en retirer un lot déterminé. Il doit en indiquer la raison si celle-ci concerne l'efficacité du médicament ou produit ou la protection de la santé publique.

Article 8

Le directeur de la Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée par extrait au journal officiel de la République Française avec la mention des numéros suivants :

Code Identifiant de Spécialité :

- CIS : 6 344 319 0

Code Identifiant de Présentation :

- 365 572-4 : 14 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

Fait à Saint-Denis le

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

LUTENYL 3,75 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de nomégestrol..... 3,75 mg

Pour un comprimé

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé rond, blanc et gravé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

En association à un estrogène dans le cadre d'un Traitement Hormonal Substitutif (THS), chez des femmes ménopausées et non hystérectomisées.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

La posologie habituelle est de 1 comprimé de LUTENYL 3,75 mg par jour, 12 à 14 jours par mois.

Toutefois les modalités de traitement y compris la durée doivent être individuellement adaptées en fonction des symptômes cliniques, de la posologie de l'estrogène associé et de la réponse au traitement.

L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de spottings et de saignements.

4.3. Contre-indications

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein ;
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple : cancer de l'endomètre) ;
- Hémorragie génitale non diagnostiquée ;
- Hyperplasie endométriale non traitée ;
- Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux idiopathique ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde) ;
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ;
- Hypersensibilité connue à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients ;
- Porphyrie.

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

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie.

Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Examen clinique et surveillance

Avant de débuter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement ; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par LUTENYL 3,75 mg, comprimé associé à un estrogène, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- antécédent ou présence de facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple: adénome hépatique) ;
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;
- céphalée de type migraine inhabituelle ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale

Le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle diminue fortement ce risque.

Des métrorragies et des "spottings" peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein

Une étude randomisée versus placebo, la « *Women's Health Initiative Study (WHI)* » et des études épidémiologiques, incluant la « *Million Women Study (MWS)* », ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées pendant plusieurs années par des estrogènes seuls, des associations estro-progestatives, ou la tibolone (voir rubrique « 4.8 Effets indésirables »).

Pour tous les THS, l'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et augmente avec la durée de traitement. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux estrogènes conjugués équins (CEE) ou à l'estradiol (E₂) augmentait le risque relatif de cancer du sein, quels que soient la séquence d'administration (continue ou séquentielle) et le type de progestatif. Il n'a pas été mis en évidence d'influence de la voie d'administration sur le risque de cancer du sein.

Dans l'étude WHI, les cancers du sein observés sous estrogènes conjugués équins et acétate de médroxyprogesterone (CEE + MPA) associés en continu étaient légèrement plus volumineux et s'accompagnaient plus fréquemment de métastases locales des ganglions lymphatiques que ceux observés sous placebo.

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Accidents thrombo-emboliques veineux

- Le THS est associé à un risque relatif accru d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Une étude randomisée contrôlée et des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de THS par rapport aux non utilisatrices. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents thrombo-emboliques veineux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 8 pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes en bonne santé utilisant un THS pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 2 et 6 (meilleure estimation = 4) pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 5 et 15 (meilleure estimation = 9) pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement.
- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont : antécédents personnels ou familiaux, obésité sévère (IMC > 30 kg/m²), lupus érythémateux disséminé (LED). En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.
- Les patientes ayant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes ou présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Les antécédents personnels ou familiaux d'accidents thrombo-emboliques ou d'avortements spontanés à répétition doivent être recherchés afin d'éliminer toute thrombophilie sous-jacente. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée jusqu'à ce qu'une évaluation précise des facteurs thrombophiliques soit réalisée ou qu'un traitement anticoagulant soit instauré. Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- Le risque d'accident thrombo-embolique veineux peut être transitoirement augmenté en cas d'immobilisation prolongée, de traumatisme important ou d'intervention chirurgicale importante. Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées.
En cas d'immobilisation prolongée ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, en particulier abdominale ou orthopédique au niveau des membres inférieurs, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée 4 à 6 semaines avant

l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

- La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

Maladie coronarienne

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de bénéfice cardiovasculaire lors d'un traitement continu combiné associant des estrogènes conjugués équinés et de l'acétate de méthoxyprogestérone (MPA). Deux grandes études cliniques : WHI et HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) montrent une possible augmentation du risque de morbidité cardiovasculaire pendant la première année d'utilisation, et aucun bénéfice global. Peu de données issues d'études randomisées contrôlées sont disponibles sur les effets sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires des autres THS. De ce fait, il n'est pas certain que ces résultats s'appliquent également à ces spécialités.

Accidents vasculaires cérébraux

Une importante étude clinique randomisée (étude WHI) a montré, une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (critère secondaire) chez des femmes en bonne santé recevant un traitement combiné continu associant des estrogènes conjugués équinés et de l'acétate de méthoxyprogestérone. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes recevant une association d'estrogènes conjugués équinés et d'acétate de méthoxyprogestérone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 0 et 3 (meilleure estimation = 1) pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 1 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. L'effet sur le risque d'accident vasculaire cérébral des autres spécialités indiquées dans le THS est inconnu.

Cancer des ovaires

Certaines études épidémiologiques ont montré qu'une utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) d'un estrogène seul chez des femmes hystérectomisées était associée à un risque augmenté de cancer ovarien. L'effet d'une utilisation prolongée d'un THS estroprogestatif n'est pas connu.

Autres précautions d'emploi :

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants du principe actif de LUTENYL 3,75 mg, comprimé.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif.
De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.

- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées.
D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Les résultats de l'étude WHI suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu de CEE et MPA après 65 ans. Les effets chez des femmes plus jeunes ou d'autres THS ne sont pas connus.

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.

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

Le métabolisme des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (*phénobarbital*, *phénytoïne*, *carbamazépine*) et les anti-infectieux (*rifampicine*, *rifabutine*, *névirapine*, *éfavirenz*).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum Perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des progestatifs.

Une augmentation du métabolisme du progestatif peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament n'a pas d'indication au cours de la grossesse.

La découverte d'une grossesse au cours du traitement par LUTENYL 3,75 mg associé à un estrogène impose l'arrêt immédiat du traitement.

En clinique, les données sur un nombre limité de grossesses exposées n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable de l'acétate de nomégestrol sur les fœtus.

A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde aux doses thérapeutiques d'estrogènes et de progestatifs.

Allaitement

LUTENYL 3,75 mg n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Lors des essais cliniques de phase III avec 3,75 mg d'acétate de nomégestrol associé à 1,5 mg d'estradiol, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés ($\geq 10\%$) ont été des mastodynies et des spottings et des saignements intercurrents. Ces effets sont habituellement ceux observés lors des traitements hormonaux de la ménopause.

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des études de phase III à des fréquences inférieures à 10 %.

Système	Effets indésirables fréquents >1/100 <1/10	Effets indésirables peu fréquents >1/1000 <1/100
Génital	dysménorrhée, ménorragies, troubles menstruelles, leucorrhées	tumeur bénigne du sein, polype utérin, aggravation de fibromes utérins, endométriose, candidose vaginale, augmentation du volume mammaire
Gastro-intestinal	douleurs abdominales, gonflement abdominal, nausées	vomissements, constipation, diarrhée
Nerveux	céphalées	migraine, vertiges
Musculaire et squelettique	crampes musculaires, douleurs dans les membres	arthralgie
Psychiatrique	nervosité, syndrome dépressif	
Vasculaire		thrombose veineuse superficielle ou profonde, thrombophlébite, hypertension artérielle
Général		oedème périphérique, prise de poids, asthénie, augmentation de l'appétit
Peau et tissu sous-cutané		rash cutané, prurit, alopecie
Hépto-biliaire		tests hépatiques anormaux

Cancer du sein

Les résultats d'un grand nombre d'études épidémiologiques et d'une étude randomisée versus placebo, l'étude WHI, montrent que le risque global de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation du THS chez les femmes prenant ou ayant récemment pris un THS.

Pour les estrogènes seuls, les risques relatifs (RR) estimés à l'issue d'une nouvelle analyse de 51 études épidémiologiques (parmi lesquelles plus de 80% ont utilisé un estrogène seul) et de la MWS sont similaires, soit respectivement de 1,35 (IC 95 % : 1,21 – 1,49) et de 1,30 (IC 95% : 1,21 – 1,40).

Pour les *associations estro-progestatives*, plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque global de cancer du sein est plus élevé que pour les estrogènes seuls.

La MWS montre que, comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé un THS, l'utilisation de différentes associations estrogène/progestatif expose à un risque de cancer du sein (RR = 2,00, IC 95 % : 1,88 – 2,12) plus élevé que celle d'estrogènes seuls (RR = 1,30, IC 95 % : 1,21 – 1,40) ou de tibolone (RR = 1,45, IC 95 % : 1,25 – 1,68).

Dans l'étude WHI, ce risque relatif est estimé à 1,24 (IC 95 % : 1,01 – 1,54) pour l'ensemble des femmes traitées pendant 5,6 ans par une association estrogène/progestatif (CEE +MPA) comparativement à celles sous placebo.

Les risques absolus calculés à partir des résultats des études MWS et WHI sont présentés ci-dessous :

La MWS, prenant en compte l'incidence moyenne de cancers du sein dans les pays développés, estime que :

- sur 1 000 non utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans ;
- sur 1 000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait :

Pour les utilisatrices d'estrogènes seuls :

- Entre 0 et 3 cas (meilleure estimation = 1,5) pour 5 ans d'utilisation.
- Entre 3 et 7 cas (meilleure estimation = 5) pour 10 ans d'utilisation.

Pour les utilisatrices d'associations estrogène/progestatif :

- Entre 5 et 7 cas (meilleure estimation = 6) pour 5 ans d'utilisation.
- Entre 18 et 20 cas (meilleure estimation = 19) pour 10 ans d'utilisation.

L'étude WHI estime qu'au terme de 5,6 ans de suivi de femmes âgées de 50 à 79 ans, le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein invasifs imputables à l'utilisation d'une association estrogène/progestatif (CEE + MPA) est de 8 cas pour 10 000 femmes-année.

Les calculs réalisés à partir des données de l'étude permettent d'estimer que :

Pour 1 000 femmes du groupe placebo :

- Environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi.

Pour 1 000 femmes utilisant une association estrogène/progestatif (CEE + MPA), le nombre de cas supplémentaires serait :

- Entre 0 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 5 ans d'utilisation.

Le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein est pratiquement identique chez les utilisatrices quel que soit l'âge de début du traitement (entre 45 et 65 ans) (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Cancer de l'endomètre

Chez les femmes non hystérectomisées traitées par estrogènes seuls, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre augmente avec la durée de traitement.

Selon les données provenant d'études épidémiologiques, la meilleure estimation du risque entre 50 et 65 ans est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1 000 femmes n'utilisant pas de THS.

Sous estrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée. L'association d'un progestatif à l'estrogène diminue fortement ce risque.

Les effets indésirables suivants sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif (effets de classe) :

- tumeurs estrogéno-dépendantes bénignes ou malignes : cancer de l'endomètre ;
- maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire), plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non utilisatrices. Pour des informations complémentaires, voir rubriques 4.3 "Contre-indications" et 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi";
- infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;
- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux ; purpura vasculaire ;
- probable démence (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Le surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : PROGESTATIFS

Code ATC : G03FDB04

L'acétate de nomégestrol est un progestatif de synthèse dérivé de la 19-norprogestérone. Dépourvu d'activité androgénique et estrogénique, l'affinité de l'acétate de nomégestrol pour le récepteur de la progestérone est 2,5 fois supérieure à celle de l'hormone naturelle.

Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

La sécurité endométriale de LUTENYL 3,75 mg a été étudiée en association à 1,5 mg d'estradiol par voie orale.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'association de 17- β estradiol et d'acétate de nomégestrol ne modifie pas de façon cliniquement significative la biodisponibilité de l'un ou de l'autre des principes actifs pris isolément.

L'absorption de l'acétate de nomégestrol est rapide avec un T_{max} observé d'environ 2 heures.

Sa demi-vie est de l'ordre de 40 heures.

La biodisponibilité absolue est de 63 %.

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 hydroxylés ; ils sont partiellement conjugués (glucurono- et sulfoconjugués) ; leur élimination est à prédominance intestinale, partiellement urinaire.

Après administration quotidienne d'un comprimé dosé à 3,75 mg, il n'a pas été mis en évidence d'accumulation de l'acétate de nomégestrol.

5.3. Données de sécurité précliniques

Les études chez l'animal avec l'acétate de nomégestrol ont mis en évidence des effets gestagènes attendus.

L'acétate de nomégestrol n'est ni génotoxique, ni tératogène.

Il n'existe pas de donnée complémentaire qui soit pertinente pour le prescripteur.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, palmitostéarate de glycérol, silice colloïdale anhydre, crospovidone.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 comprimés sous plaquette thermoformée (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

THERAMEX

6, Avenue Prince Héréditaire Albert

B.P. 59

98007 MONACO CEDEX

8. PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

- 365 572-4 : 14 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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

THERAMEX

6, Avenue Prince Héréditaire Albert
B.P. 59
98007 MONACO CEDEX

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

Palmitostéarate de glycérol

Silice colloïdale anhydre

Crospovidone

Pour un comprimé

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

LUTENYL 3,75 mg, comprimé

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Acétate de nomégestrol..... 3,75 mg
Pour un comprimé

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

Boîte de 14.

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

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/Exploitant/Fabricant

THERAMEX

6, Avenue Prince Héréditaire Albert

B.P. 59

98007 MONACO CEDEX

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

LUTENYL 3,75 mg, comprimé

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

TITULAIRE/EXPLOITANT : THERAMEX

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.

- 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 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]

LUTENYL 3,75 mg, comprimé

[Liste complète des substances actives et des excipients]

- La substance active est :
Acétate de nomégestrol 3,75 mg
Pour un comprimé
- Les autres composants sont :
Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, palmitostéarate de glycérol, silice colloïdale anhydre, crospovidone.

[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/Exploitant/Fabricant

THERAMEX

6, Avenue Prince Héréditaire Albert

B.P. 59

98007 MONACO CEDEX

1. QU'EST-CE QUE LUTENYL 3,75 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

[Forme pharmaceutique et contenu ; classe pharmacothérapeutique]

Ce médicament se présente sous forme de comprimé rond, blanc et gravé (boîte de 14 comprimés).

[Indications thérapeutiques]

Ce médicament est un progestatif (acétate de nomégestrol) prescrit en association à un estrogène (Traitement Hormonal Substitutif) pour le traitement des troubles liés à la ménopause chez les femmes avec un utérus.

Le choix de ce traitement doit être discuté avec votre médecin.

L'expérience chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT DE PRENDRE LUTENYL 3,75 mg, comprimé ?

[Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament]

Sans objet.

[Contre-indications]

LUTENYL 3,75 mg, comprimé NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- antécédents ou maladies thrombo-emboliques veineuses ou artérielles en cours (phlébite, embolie pulmonaire, angine de poitrine, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral),
- cancer du sein, de l'utérus, ou tout autre cancer estrogène-dépendant,
- hyperplasie de l'endomètre (*développement exagéré de la muqueuse utérine*),
- saignements vaginaux non diagnostiqués,
- certaines maladies du foie,
- allergie connue à l'un des composants,
- porphyrie (*maladie héréditaire*).

[Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales]

Prendre des précautions particulières avec LUTENYL 3,75 mg, comprimé

Un examen médical est nécessaire avant et périodiquement en cours de traitement. A intervalles réguliers (au moins une fois par an), votre médecin sera amené à discuter avec vous des bénéfices et des risques associés avec un traitement hormonal substitutif afin d'évaluer si vous devez poursuivre ou arrêter votre traitement.

Un examen clinique régulier des seins sera effectué par votre médecin, en particulier en cas d'antécédents de cancer du sein dans votre famille ou si vous présentez des kystes ou des nodules des seins. Votre médecin pourra également être amené à vous prescrire une mammographie. Prévenez votre médecin si vous constatez une modification de vos seins pendant le traitement.

Les femmes qui utilisent un traitement hormonal substitutif ont un risque augmenté de développer une maladie thrombo-embolique, un cancer du sein ou de l'utérus, et peut-être un accident cardiovasculaire ou un accident vasculaire cérébral.

Signalez à votre médecin toute maladie survenant en cours de traitement. Dans les situations suivantes, le traitement de la ménopause n'est pas contre-indiqué mais nécessite une surveillance particulière : hypertension artérielle, diabète, endométriose (*affection caractérisée par la présence de muqueuse utérine en dehors de l'utérus*), fibrome utérin, troubles hépatiques ou biliaires, épilepsie, migraine ou maux de tête sévères, insuffisance rénale ou cardiaque, asthme, lupus (*maladie sévère atteignant notamment la peau*), otospongiose (*affection de l'oreille entraînant une baisse de l'audition*).

Prévenez immédiatement votre médecin en cas d'apparition des signes suivants :

- réactions allergiques (respiration difficile, oppression thoracique, éruption généralisée à type d'urticaire, démangeaisons) ;
- jaunisse (au niveau des yeux et de la peau) ;
- augmentation significative de la pression artérielle ;

- douleur inhabituelle dans les jambes, faiblesse dans les membres ;
- douleur de la poitrine, pouls irrégulier, essoufflement soudain ;
- perte de connaissance, confusion, maux de têtes sévères inhabituels, vertiges, troubles visuels, élocution ralentie ou perte de la parole ;
- grossesse ;
- grosseur au niveau des seins.

Prévenez votre médecin si vous devez rester alitée ou si vous devez subir une intervention chirurgicale.

Si les symptômes de déficit en estrogènes liés à la ménopause persistent malgré le traitement, parlez-en à votre médecin.

Si des saignements abondants surviennent, consultez votre médecin.

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).

[Interactions avec les aliments et les boissons]

Sans objet.

[Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement]

Grossesse/Allaitement

Ce médicament n'a pas d'indication pendant la grossesse ou l'allaitement.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte alors que vous prenez ce médicament, interrompez le traitement et parlez-en à votre médecin.

La découverte d'une grossesse exposée par mégarde à ce médicament n'en justifie pas l'interruption.

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 :

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament notamment des anti-convulsivants, des anti-tuberculeux ou des traitements du SIDA tels que : la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine, le ritonavir, le nelfinavir, la névirapine, l'éfavirenz, ou des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

3. COMMENT PRENDRE LUTENYL 3,75 mg, comprimé ?

[Instructions pour un bon usage]

Sans objet.

[Posologie ; Fréquence d'administration]

La posologie est de 1 comprimé par jour pendant 12 à 14 jours par mois.

Si vous avez l'impression que l'effet du traitement est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

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

Voie orale.

Avalez le comprimé avec de l'eau pendant ou entre les repas.

Les règles surviennent en moyenne 4 jours après la prise du dernier comprimé et durent environ 5 jours.

[Durée du traitement]

Selon l'avis de votre médecin.

Dans tous les cas se conformer strictement à l'ordonnance de votre médecin.

[Symptômes et instructions en cas de surdosage]

Si vous avez pris plus de LUTENYL 3,75 mg, comprimé que vous n'auriez dû : le surdosage peut provoquer des nausées, des vomissements et une somnolence. Aucun traitement spécifique n'est nécessaire.

En cas de persistance des signes, demandez l'avis de votre médecin.

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

Si vous oubliez de prendre LUTENYL 3,75 mg, comprimé : si l'oubli d'un comprimé est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prenez immédiatement le comprimé oublié, puis poursuivez le traitement normalement en prenant le comprimé suivant au moment habituel. Sinon, jetez le comprimé oublié et poursuivez le traitement normalement en prenant le comprimé suivant le lendemain.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

Si vous n'avez pas pris de comprimé plusieurs jours de suite, des saignements irréguliers peuvent apparaître.

En cas de doute, consultez votre médecin.

[Risque de syndrome de sevrage]

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

[Description des effets indésirables]

Comme tous les médicaments, LUTENYL 3,75 mg, comprimé est susceptible d'avoir des effets indésirables.

En cas de persistance, de maux de tête, de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales, de sensation de jambes lourdes, de prise de poids, demander l'avis de votre médecin qui pourra éventuellement adapter le traitement.

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

5. COMMENT CONSERVER LUTENYL 3,75 mg, comprimé ?

[Conditions de conservation et date de péremption]

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

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

N'utilisez pas LUTENYL 3,75 mg, comprimé si vous constatez des signes visibles de détérioration.

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