

Saint-Denis, le

Direction Direction des médicaments en cardiologie,
rhumatologie, stomatologie, endocrinologie,
gynécologie, urologie, pneumologie, ORL,
allergologie
Pôle Endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie,
ORL, allergologie
Dossier suivi par
Tél +33 (0) 1 55 87
Courriel
CIS 6 344 319 0
NL
Procédure N° APN_4208_01e
N° sortant 2019021900188

THERAMEX IRELAND LIMITED
3RD FLOOR, KILMORE HOUSE
PARK LANE, SPENCER DOCK
D01YE64 DUBLIN 1
IRLANDE

Référence ANSM à rappeler dans toutes les correspondances:

N° Dossier 2019013000055/V3IANAT-2019-01-00044

Madame, Monsieur,

Par lettre datée du 28/01/2019 et reçue le 29/01/2019, vous m'avez adressé, conformément aux dispositions du règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 et des lignes directrices relatives à son application, une demande de modification(s) de type :

- IA_{IN}
- IA
- IB
- II
- groupe de modifications

de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

LUTENYL 3,75 mg, comprimé

concernant :

C.I.3.a : Changement(s) dans le RCP/étiquetage/notice d'un médicament à usage humain visant à mettre en œuvre les conclusions d'une procédure concernant le PSUR /PASS /évaluation art 45 ou 46 règCE1901/2006: Reproduction du libellé approuvé

Je vous informe qu'une suite favorable est réservée à votre demande et je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint, la décision portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de votre spécialité.

La présente décision peut faire l'objet d'un recours contentieux devant la juridiction administrative compétente dans un délai de quatre mois à compter de sa date de réception. Vous voudrez bien rappeler en objet la référence ANSM dans toutes vos correspondances.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Références	
NL	CIS
	6 344 319 0

Décision

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

LUTENYL 3,75 mg, comprimé

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES
PRODUITS DE SANTE

Vu le règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires, ainsi que les lignes directrices relatives à son application ;

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L.5121-8, L.5121-20, R.5121-21 et suivants ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché octroyée le 10/09/2004, modifiée ;

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

THERAMEX IRELAND LIMITED

en date du 28/01/2019 ;

et concernant :

la ou les rubrique(s) du Résumé des Caractéristiques du Produit suivante(s) :

- 1. Dénomination du médicament
- 2. Composition qualitative et quantitative
- 3. Forme pharmaceutique
- 4.1. Indications thérapeutiques
- 4.2. Posologie et mode d'administration
- 4.3. Contre-indications
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement
- 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- 4.8. Effets indésirables
- 4.9. Surdosage
- 5.1. Propriétés pharmacodynamiques
- 5.2. Propriétés pharmacocinétiques
- 5.3. Données de sécurité préclinique
- 6.1. Liste des excipients
- 6.2. Incompatibilités
- 6.3. Durée de conservation
- 6.4. Précautions particulières de conservation
- 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur
- 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

- 7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
- 8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché
- Conditions de prescription et de délivrance

la ou les rubrique(s) de l'annexe II suivante(s) :

- A Fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique et fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots
- B. Conditions ou restrictions de délivrance et d'utilisation
- C. Autres conditions et obligations de l'autorisation de mise sur le marché
- D. Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament
- E. Obligation spécifique relative aux mesures post-autorisation concernant l'autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles »
- F. Composition qualitative et quantitative en excipients

Ainsi que les rubriques correspondantes de la Notice et de l'Étiquetage.

Décide

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité **LUTENYL 3,75 mg, comprimé** de **THERAMEX IRELAND LIMITED** est modifiée.

Article 2

Les informations jointes à la présente décision remplacent les informations correspondantes des annexes de l'autorisation de mise sur le marché en vigueur.

Article 3

La présente décision est notifiée à l'intéressé.

Fait, le

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LUTENYL 3,75 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de nomégestrol..... 3,75 mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé rond, blanc et gravé.

4. DONNEES 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

Posologie

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 spotting et de saignements.

Pour débuter et poursuivre un traitement des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir aussi rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 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 de thrombo-embolie veineuse ou thrombo-embolie en cours (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- Affections thrombophiliques connues (telles que déficits en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- Pathologie thrombo-embolique active ou récente (exemple: angor, infarctus du myocarde) ;
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ;
- Porphyrie ;
- Existence ou antécédents de méningiomes.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions 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.

Les preuves concernant les risques associés au THS dans le traitement des symptômes de la ménopause prématurée sont limitées. Cependant, au vu du faible niveau de risque absolu chez les femmes jeunes, le rapport bénéfice/risque peut être plus favorable pour ces femmes que pour les femmes plus âgées.

Examen médicaux et suivi

Avant de débiter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), une analyse complète des antécédents personnels et familiaux doit être réalisée. L'examen clinique et gynécologique complet (mammaire et pelvien) doit être réalisé à la lumière de ces informations et 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.

Affections 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: 1^{er} degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple: adénome hépatique) ;
- diabète sucré avec ou sans atteinte vasculaire ;
- lithiase biliaire ;
- migraines ou céphalées sévères ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous) ;
- épilepsie ;
- asthme ;
- otospongiose.

Motifs d'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 ;
- nouvelle apparition de céphalée de type migraineux ;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et carcinome

- Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls (voir rubrique 4.8). L'augmentation rapportée du risque de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls est de 2 à 12 fois supérieure au risque constaté chez les non-utilisatrices, selon la durée du traitement et la dose en œstrogènes (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
- L'ajout cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/par cycle de 28 jours ou un traitement continu combiné par œstrogènes et progestatifs chez les femmes non hystérectomisées, prévient les risques excessifs liés à un THS par œstrogènes seuls.

- 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

Globalement, les preuves suggèrent un risque accru de cancer du sein chez les femmes traitées par des traitements combinés œstrogènes - progestatifs ainsi que possiblement chez les femmes qui suivent un THS par œstrogènes seuls, selon la durée du THS.

Traitement combiné œstrogènes-progestatifs

- L'étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques, s'accordent pour indiquer un risque accru de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par THS combiné œstrogènes-progestatifs. Ce risque devient visible après environ 3 ans (voir rubrique 4.8).

Traitement par œstrogènes seuls

- L'étude WHI n'a pas détecté d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant subi une hystérectomie traitées par THS à œstrogènes seuls. Les études d'observation ont principalement démontré une légère augmentation du risque de présenter un cancer du sein diagnostiqué, mais qui reste considérablement plus basse que l'augmentation constatée chez les patientes traitées par associations œstrogènes-progestatifs (voir rubrique 4.8).

Le risque supplémentaire devient apparent après plusieurs années d'utilisation, mais revient au même niveau qu'au début du traitement quelques années après l'arrêt du traitement (cinq ans au maximum).

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

Thrombo-embolie veineuse

- Le THS est associé à un risque multiplié par 1,3-3 de développer une thrombo-embolie veineuse (TEV) à savoir (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement que plus tard (voir rubrique 4.8).
- Les patientes avec des anomalies thrombophiliques connues présentent un risque accru de TEV, et un THS peut encore augmenter ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).
- Il est généralement reconnu que le risque de TEV est augmenté par les facteurs suivants: utilisation d'œstrogènes, âge avancé, intervention chirurgicale majeure, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m²), grossesse/période post partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.
- Comme chez tous les patients postopératoires, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir une TEV suite à une intervention chirurgicale. En cas d'immobilisation prolongée prévue suite à une intervention chirurgicale non urgente, une interruption provisoire du traitement est recommandée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura retrouvé entièrement sa mobilité.
- Un dépistage peut être proposé aux femmes qui n'ont pas d'antécédents personnels de TEV, mais dont un parent au premier degré a eu des antécédents de TEV à un jeune âge, après conseils attentifs sur les limites du dépistage (il ne permet d'identifier qu'une partie des anomalies thrombophiliques).
Si une anomalie thrombophilique différente de celle constatée chez les membres de la famille est identifiée ou si l'anomalie est "sévère" (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou association de déficits), le THS est contre-indiqué.
- Il convient d'effectuer une analyse très attentive du rapport bénéfices/risques pour l'utilisation d'un THS chez les femmes qui suivent déjà un traitement par anticoagulants.
- Si une TEV se développe après le début du traitement, celui-ci doit être interrompu. Il faut informer les patientes du fait qu'elles doivent immédiatement contacter leur médecin si elles s'aperçoivent de symptômes thromboemboliques potentiels (par exemple gonflement douloureux de la jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne (MC)

- Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence la preuve d'une protection contre l'infarctus du myocarde cardiovasculaire chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante qui reçoivent un THS combiné œstrogènes/progestatifs ou par œstrogènes seuls.

Traitement combiné œstrogènes-progestatifs

Le risque relatif d'une MC augmente légèrement au cours d'un THS combiné œstrogènes-progestatifs. Comme le risque absolu de base de développer une MC est fortement lié à l'âge, le nombre de cas supplémentaires de MC dus à l'utilisation d'œstrogènes + progestatifs est très bas chez les femmes saines proches de la ménopause, mais il augmentera tout de même avec l'âge.

Œstrogènes seuls

Les données des études randomisées contrôlées contre placebo n'indiquent pas de risque accru de MC chez les femmes ayant subi une hystérectomie traitées par œstrogènes seuls.

Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique

Les traitements combinés par œstrogènes et progestatifs et les traitements par œstrogènes seuls sont associés à une multiplication par jusqu'à 1,5 du risque d'AVC ischémique. L'âge ou le temps écoulé depuis la ménopause n'influent pas sur le risque relatif. Cependant, comme à la base, le risque d'AVC est fortement lié à l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes traitées par THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Cancer ovarien

Le cancer de l'ovaire est bien plus rare que le cancer du sein. L'utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) de produits de THS avec œstrogènes seuls chez des femmes hystérectomisées a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien (voir rubrique 4.8). Plusieurs études y compris l'étude WHI, suggèrent que l'utilisation prolongée d'un THS estroprogestatif peut générer un risque similaire ou légèrement inférieur (voir rubrique 4.8).

Méningiomes

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) de Lutenyl 3,75 mg, comprimé à des doses de 3,75 mg par jour et plus.

Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par Lutenyl 3,75 mg, comprimé, le traitement devra être arrêté (voir rubrique 4.3).

Autres affections

- Les œstrogènes 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 par œstrogènes ou autres. De rares cas d'augmentation importante du taux plasmatique de triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous œstrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les œstrogènes, 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).

L'utilisation d'un THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Il existe des preuves d'un risque accru de démence chez les femmes qui débutent un THS continu combiné ou par œstrogènes seuls après l'âge de 65 ans.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Inducteurs enzymatiques

Diminution de l'efficacité du progestatif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.

4.6. Fertilité, 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 fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde aux doses thérapeutiques d'estrogènes associés aux progestatifs.

Allaitement

LUTENYL 3,75 mg est déconseillé 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, des spotting 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 %.

Les effets indésirables sont répertoriés par classes de systèmes organes en appliquant les conventions suivantes: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$; $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système	Effets indésirables fréquents >1/100 <1/10	Effets indésirables peu fréquents >1/1 000 <1/100	Effets indésirables très rares < 1/10000
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		tumeur bénigne du sein, aggravation de fibromes utérins	méningiomes
Affections des organes de reproduction et du sein	dysménorrhée, ménorragies, troubles menstruels, leucorrhées	polype utérin, endométriose, candidose vaginale, augmentation du volume mammaire	
Affections gastro-intestinales	douleurs abdominales, gonflement abdominal, nausées	vomissements, constipation, diarrhée	
Affections du système nerveux	céphalées	migraine, vertiges	
Affections musculo squelettiques et systémiques	crampes musculaires, douleurs dans les membres	arthralgie	
Affections psychiatriques	anxiété, dépression		
Affections vasculaires		thrombose veineuse superficielle ou profonde, thrombophlébite, hypertension artérielle	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		œdème périphérique, asthénie, augmentation de l'appétit	
Investigations		Prise de poids	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		rash cutané, prurit, alopecie	
Affections hépatobiliaires		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 de cancer du sein est 2 fois plus élevé chez une femme traitée par une association œstrogène/progestatif pendant plus de 5 ans.

L'augmentation du risque chez les femmes utilisant des œstrogènes seuls est sensiblement inférieure à celui observé chez les utilisatrices d'associations œstrogène/progestatif.

Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (cf rubrique 4.4)

Les résultats de la plus grande étude épidémiologique (MWS) et de la plus grande étude randomisée versus placebo (WHI) sont présentés ci-dessous :

Etude MWS - Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans d'utilisation d'une association œstrogène/progestatif :

Tranche d'âge (années)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 patientes n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans	Risque relatif (RR) et IC 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 patientes utilisatrices de THS sur une période de plus de 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Association estrogène/progestatif			
50-65	9-12	1.7	6(5-7)
Risque relatif global : le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée d'utilisation.			
Remarque : comme l'incidence du cancer du sein diffère selon les pays d'Europe, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein change également proportionnellement.			

Etude WHI – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation :

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes par rapport au groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95%	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 patientes traitées par THS sur 5 ans (IC 95%)
Estrogènes seuls (CEE : estrogènes conjugués équins)			
50-79	21	0.8 (0.7-1.0)	-4 (-6-0)*3
Association estrogène/progestatif (CEE+MPA)			
50-79	17	1.2 (1.0-1.5)	+4 (0-9)

Lorsque l'analyse a été limitée aux femmes n'ayant pas pris de THS avant l'étude, il n'y avait pas de risque accru apparent au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices.

Cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées :

Chez les femmes non-hystérectomisées n'utilisant pas de THS, le risque de survenue d'un cancer de l'endomètre est de 5 pour 1 000.

Chez les femmes non-hystérectomisées, l'utilisation d'un THS composé uniquement d'estrogènes n'est pas recommandée car le risque de survenue du cancer de l'endomètre est augmenté (voir rubrique 4.4)

Selon les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre varie de 5 à 55 cas supplémentaires pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans. Ce risque varie en fonction de la durée d'utilisation des œstrogènes et de la dose d'œstrogène.

L'association d'un progestatif à l'œstrogène pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir l'augmentation de ce risque.

Dans l'étude WHS, le risque de survenue de cancer de l'endomètre n'est pas augmenté chez les femmes lors de l'utilisation séquentielle ou combinée d'un THS pendant 5 ans (risque relatif à 1.0 (0.8-1.2)).

Cancer de l'ovaire

L'utilisation sur le long terme d'un THS (estrogène seul ou en association à un progestatif) a été associée à une légère augmentation du risque de survenue de cancer de l'ovaire. L'étude MWS montre que l'utilisation d'un THS pendant 5 ans, entraîne la survenue d'1 cas supplémentaire de cancer de l'ovaire chez une femme sur 2 500.

Maladie thrombo-embolique veineuse

Le risque de développer une maladie thrombo-embolique veineuse telle que thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire est 1,3 à 3 fois plus élevé chez les femmes sous TSH que chez les non utilisatrices. La survenue d'un tel évènement est plus probable dans la première année d'utilisation du THS (chapitre 4.4).

Résultat de l'étude WHI - Risque supplémentaire de maladie thrombo-embolique veineuse sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge	Incidence pour 1000 femmes par rapport au groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95%	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
Estrogène seul par voie orale (étude chez des femmes non-hystérectomisées)			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3-10)
Association estrogène-progestatif par voie orale			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

Infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral

Le risque de survenue d'une maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS associant estrogène et progestatif, au-delà de l'âge de 60 ans (chapitre 4.4).

Le risque relatif de survenue d'un AVC est 1,5 fois plus élevé lors de l'utilisation d'œstrogènes seuls ou en association à un progestatif. Le risque d'accident vasculaire hémorragique n'est pas augmenté au cours de l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif n'est pas dépendant de l'âge ou de la durée d'utilisation. Cependant, comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire chez les femmes qui utilisent un THS augmentera avec l'âge (voir chapitre 4.4).

Résultat des études WHI - Risque supplémentaire d'accident ischémique cérébral sur 5 ans d'utilisation (pas de différenciation faite entre les accidents vasculaires ischémiques et hémorragiques)

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1000 femmes par rapport au groupe placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC 95%	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de traitement associant estrogènes et progestatif :

- affections biliaires ;
- troubles cutanés et sous-cutanés: chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux; purpura vasculaire ;
- probable démence après l'âge de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Méningiomes

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) de LUTENYL 3,75 mg à des doses de 3,75 mg par jour et plus (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels

de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Le surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : PROGESTATIFS, Code ATC : G03DB04.

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.

Comme les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre, les estrogènes seuls 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 Tmax 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 préclinique

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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 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 (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

THERAMEX IRELAND LIMITED
3RD FLOOR, KILMORE HOUSE,
PARK LANE, SPENCER DOCK,
DUBLIN 1
D01 YE64 – IRELAND

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 365 572 4 6 : 14 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

DELPHARM LILLE SAS
PARC D'ACTIVITES ROUBAIX-EST
22 RUE DE TOUFFLERS – CS 50070
59452 LYS-LEZ-LANNOY
FRANCE

ou

TEVA PHARMACEUTICALS EUROPE B.V.
SWENSWEG 5
2031 GA HAARLEM
PAYS-BAS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste I.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sans objet.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Sans objet.

F. 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 EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

{Emballage extérieur}

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LUTENYL 3,75 mg, comprimé

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient(s) 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 VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

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

Lire attentivement la notice avant utilisation.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

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

Titulaire

THERAMEX IRELAND LIMITED
3RD FLOOR, KILMORE HOUSE,
PARK LANE, SPENCER DOCK,
DUBLIN 1
D01 YE64 – IRELAND

Exploitant

THERAMEX FRANCE S.A.S.
TOUR ATLANTIQUE
1 PLACE DE LA PYRAMIDE
92911 PARIS LA DEFENSE CEDEX
FRANCE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro} [code CIP]

SN : {numéro} [numéro de série]

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

[pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques]

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

[pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire]

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LUTENYL 3,75 mg, comprimé

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

THERAMEX IRELAND LIMITED

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

LUTENYL 3,75 mg, comprimé
Acétate de nomégestrol

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que LUTENYL 3,75 mg, comprimé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre LUTENYL 3,75 mg, comprimé ?
3. Comment prendre LUTENYL 3,75 mg, comprimé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver LUTENYL 3,75 mg, comprimé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

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

Classe pharmacothérapeutique : PROGESTATIFS - Code ATC : G03DB04. (G : Hormones sexuelles et systèmes génito-urinaire).

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 A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LUTENYL 3,75 mg, comprimé ?

Ne prenez jamais LUTENYL 3,75 mg, comprimé :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au nomégestrol ou à l'un des autres composants contenus dans LUTENYL 3,75 mg, comprimé ;
- si vous avez ou avez déjà eu un caillot de sang dans une veine (thrombose), par exemple dans une jambe (thrombose veineuse profonde) ou dans les poumons (embolie pulmonaire) ;
- si vous présentez des troubles de la coagulation du sang (par exemple un déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine) ;
- si vous avez ou avez récemment eu une maladie causée par des caillots de sang dans les artères, comme une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une angine de poitrine ;
- si vous présentez des antécédents ou un cancer du sein, de l'utérus, ou tout autre cancer sensible aux œstrogènes ;
- si vous présentez un épaissement excessif de la paroi de l'utérus (hyperplasie de l'endomètre) ;
- si vous avez des saignements vaginaux inexpliqués ;

- si vous avez déjà eu une maladie du foie et que les examens n'ont pas montré de retour à la normale de vos fonctions hépatiques ;
- si vous avez une affection sanguine héréditaire rare appelée « porphyrie » ;
- en cas d'existence ou antécédent de méningiome (tumeur généralement bénigne du tissu situé entre le cerveau et le crâne). Contactez votre médecin en cas de doutes.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre LUTENYL 3,75 mg, comprimé.

Antécédents médicaux et visites médicales régulières

L'utilisation d'un THS comporte des risques qu'il faut prendre en considération au moment de décider de commencer le traitement, ou au moment de décider de le continuer.

L'expérience sur le traitement des femmes prématurément ménopausées (suite à une insuffisance ovarienne ou une intervention chirurgicale) est limitée. Si votre ménopause est prématurée, les risques liés à l'utilisation d'un THS peuvent être différents. Parlez-en à votre médecin.

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.

Votre médecin peut également être amené à effectuer un examen gynécologique si nécessaire.

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.

Quand faut-il prendre des précautions spéciales avec LUTENYL 3,75 mg, comprimé ?

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 ;
- développement de la paroi de l'utérus à l'intérieur de l'utérus (endométriозe) ou antécédents de développement excessif de la paroi de l'utérus (hyperplasie endométriale) ;
- risque accru de développer des caillots de sang (voir « Caillots de sang dans une veine (thrombose) ») ;
- risque accru de développer un cancer sensible aux œstrogènes (par exemple si votre mère ou une de vos grand-mères ou de vos sœurs a eu un cancer du sein) ;
- fibrome utérin ;
- troubles hépatiques par exemple tumeur hépatique bénigne ;
- calculs biliaires ;
- épilepsie ;
- migraine ou maux de tête sévères ;
- insuffisance rénale ou cardiaque ;
- asthme ;
- affection du système immunitaire qui touche de nombreux organes du corps (lupus érythémateux systémique, LES) ;
- maladie touchant le tympan et entraînant une baisse de l'audition (otospongiose) ;
- très haut niveau de graisse dans le sang (triglycérides) ;
- rétention d'eau due à des problèmes cardiaques ou rénaux.

Arrêtez de prendre LUTENYL 3,75 mg, comprimé et consultez immédiatement un médecin en cas d'apparition des signes suivants au cours du THS :

- une des conditions mentionnées dans la rubrique « Ne prenez jamais LUTENYL 3,75 mg, comprimé » ;
- réactions allergiques (respiration difficile, oppression thoracique, éruption généralisée à type d'urticaire, démangeaisons) ;
- jaunisse (au niveau des yeux et de la peau). Ceci peut indiquer une maladie du foie ;
- augmentation significative de la pression artérielle (dont les symptômes peuvent être des maux de tête, une sensation de fatigue, des étourdissements) ;
- si vous remarquez des signes d'un caillot sanguin, par exemple :
 - gonflement douloureux et rougeurs au niveau des jambes, faiblesse dans les membres,
 - douleur soudaine dans 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 ;

THS et cancer

Épaississement excessif de la paroi de l'utérus (hyperplasie endométriale) et cancer de la paroi de l'utérus (cancer de l'endomètre)

La prise de THS à œstrogènes seuls augmente le risque d'épaississement excessif de la paroi de l'utérus (hyperplasie endométriale) et de cancer de la paroi de l'utérus (cancer de l'endomètre).

Si vous avez toujours votre utérus, la prise de LUTENYL 3,75 mg, comprimé en plus des œstrogènes pendant au moins 12 jours lors de chaque cycle de 28 jours vous protégera de ce risque supplémentaire.

En moyenne, un cancer de l'endomètre sera diagnostiqué entre l'âge de 50 et de 65 ans chez 5 femmes sur 1000 qui ont toujours leur utérus et qui ne prennent pas de THS.

Un cancer de l'endomètre sera diagnostiqué chez 10 à 60 femmes sur 1 000 âgées de 50 à 65 ans qui ont toujours leur utérus et qui prennent un THS à œstrogènes seuls (c'est-à-dire entre 5 et 55 cas supplémentaires), selon le dosage et la durée du traitement.

Saignements inattendus

Vous aurez des saignements une fois par mois (appelés saignements de privation) en prenant votre THS. Cependant, si vous avez des saignements ou des tâches de sang (spotting) inattendus entre vos saignements mensuels et qui :

- continuent après les 6 premiers mois ;
- commencent après plus de 6 mois de THS ;
- continuent après que vous ayez arrêté de prendre votre THS.

Consultez votre médecin le plus rapidement possible.

Cancer du sein

Les données suggèrent que la prise d'un THS combiné estro-progestatif et possiblement à base d'estrogène seul augmente le risque de cancer du sein. Ce risque supplémentaire dépend de la durée de prise du THS. Ce risque supplémentaire devient évident après plusieurs années. Toutefois, il revient à la normale en quelques années (maximum 5 ans) après l'arrêt du traitement.

Comparaison

Sur 1 000 femmes âgées de 50 à 79 ans qui ne prennent pas de THS, en moyenne 9 à 17 se feront diagnostiquer un cancer du sein sur une période de 5 ans. Sur 1 000 femmes utilisant un THS combiné (œstrogènes et progestatifs) pendant 5 ans âgées de 50 à 79 ans, 13 à 23 se feront diagnostiquer un cancer du sein (c'est-à-dire 4 à 6 cas supplémentaires).

Surveillez régulièrement vos seins. Consultez votre médecin si vous constatez tout changement, par exemple :

- peau capitonnée ;
- changement au niveau des mamelons ;
- toute masse que vous pouvez voir ou sentir.

Cancer ovarien

Les cancers de l'ovaire sont rares. Une légère augmentation du risque de cancer ovarien a été rapportée chez les femmes prenant un THS pendant au moins 5 à 10 ans.

Sur 1 000 femmes âgées de 50 à 69 ans qui ne prennent pas de THS, en moyenne 2 se feront diagnostiquer un cancer ovarien sur une période de 5 ans. Sur 1 000 femmes qui ont utilisé un THS pendant 5 ans, il y aura 2 à 3 cas de cancer ovarien (c'est-à-dire jusqu'à 1 cas supplémentaire).

Effets du THS sur le cœur et le système circulatoire

Caillots de sang dans une veine (thrombose)

Le risque de caillots de sang dans une veine est environ 1,3 à 3 fois supérieur chez les utilisatrices de THS que chez les non utilisatrices, surtout pendant la première année d'utilisation.

Les caillots de sang peuvent être graves, et si un caillot se déplace jusque dans les poumons, il peut causer des douleurs dans la poitrine, un essoufflement, des évanouissements, voire la mort.

Vous présentez plus de risques d'avoir un caillot de sang dans vos veines avec l'âge et si vous êtes dans l'une des situations suivantes. Si vous êtes dans l'un des cas cités ci-dessous, informez-en votre médecin :

- vous ne pouvez pas marcher pendant une période prolongée suite à une intervention chirurgicale majeure, une blessure ou une maladie (voir aussi rubrique 2, « Si vous devez être opérée ») ;
- vous êtes en surpoids important (IMC >30 kg/m²) ;
- vous avez des problèmes de coagulation sanguine qui nécessitent un traitement à long terme par un médicament utilisé pour la prévention des caillots de sang ;
- un de vos parents proches a déjà eu un caillot de sang dans la jambe, les poumons ou un autre organe ;
- vous avez un lupus érythémateux systémique (LES) ;
- vous avez un cancer.

Pour connaître les signes d'un caillot de sang, voir « Arrêtez de prendre LUTENYL 3,75 mg, comprimé et consultez immédiatement un médecin ».

Comparaison

En considérant les femmes quinquagénaires qui ne prennent pas de THS, sur une période de 5 ans, il est attendu qu'en moyenne 4 à 7 sur 1 000 développent un caillot de sang dans une veine.

Sur 1 000 femmes quinquagénaires utilisant un THS à œstrogènes-progestatifs pendant 5 ans, il y aura 9 à 12 cas (c'est-à-dire 5 cas supplémentaires).

Maladies cardiaques (crise cardiaque)

Aucune preuve n'indique que le THS prévient les crises cardiaques.

Les femmes de plus de 60 ans qui utilisent un THS à base d'œstrogènes et de progestatifs sont légèrement plus exposées au développement d'une maladie cardiaque que celles qui ne prennent aucun THS.

Accident vasculaire cérébral (AVC)

Le risque d'avoir un AVC est environ 1,5 fois plus important chez les utilisateurs de THS que chez les non-utilisateurs. Le nombre de cas supplémentaires d'AVC dû à l'utilisation d'un THS augmentera avec l'âge.

Comparaison

En moyenne, il est attendu que 8 femmes sur 1000 qui ne prennent pas de THS développent un AVC sur une période de 5 ans. 11 quinquagénaires sur 1000 qui utilisent un THS auront un AVC sur une période de 5 ans (c'est-à-dire 3 cas supplémentaires).

Méningiomes

Des cas de méningiomes (tumeurs généralement bénignes du cerveau) ont été rapportés avec Lutenyl 3,75 mg (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Si un méningiome est diagnostiqué, le traitement par Lutenyl 3,75 mg devra être arrêté.

Autres affections

Le THS ne prévient pas les pertes de mémoire. Il existe des preuves d'un risque accru de perte de mémoire chez les femmes qui débutent un THS après l'âge de 65 ans.

Si vous devez être opérée

Si vous allez être opérée, prévenez votre chirurgien que vous prenez LUTENYL 3,75 mg, comprimé associé à un estrogène dans le cadre d'un THS. Il est possible que vous deviez interrompre votre THS environ 4 à 6 semaines avant l'opération afin de réduire les risques de caillots de sang (voir rubrique 2, « Caillots de sang dans une veine »). Demandez à votre médecin à quel moment vous pourrez à nouveau prendre votre THS.

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.

Autres médicaments et LUTENYL 3,75 mg, comprimé

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent interférer avec LUTENYL 3,75 mg, comprimé, ce qui peut causer des saignements irréguliers. Les médicaments suivants sont concernés :

- des médicaments contre l'épilepsie (par exemple phénobarbital, phénytoïne et carbamazépine) ;
- des médicaments contre la tuberculose (par exemple la rifabutine, la rifampicine) ;
- des médicaments utilisés dans le traitement des infections par le VIH (par exemple le ritonavir, le nelfinavir, la névirapine, l'éfavirenz) ;
- des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

LUTENYL 3,75 mg, comprimé avec des aliments, boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sans objet.

LUTENYL 3,75 mg, comprimé contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

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

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Pour traiter vos symptômes, votre médecin fera en sorte de vous prescrire la dose la plus faible possible avec la durée la plus courte possible. Si vous pensez que la dose est trop forte ou trop faible, parlez-en à votre médecin.

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 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.

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

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

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 oublié 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.

Si vous arrêtez de prendre LUTENYL 3,75 mg, comprimé

Sans objet.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les maladies suivantes sont rapportées plus souvent chez les femmes qui utilisent un THS que chez les femmes qui n'utilisent pas de THS :

- cancer du sein ;
- développement anormal ou cancer de la paroi de l'utérus (hyperplasie endométriale ou cancer) ;
- cancer ovarien ;
- caillots de sang dans les veines des jambes ou les poumons (thrombo-embolie veineuse) ;
- maladie cardiaque ;
- accident vasculaire cérébral ;
- pertes de mémoire possibles si le THS est débuté après l'âge de 65 ans.

Pour plus d'informations sur ces effets secondaires, voir rubrique 2.

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 douleurs mammaires, des spotting et des saignements intercurrents. Ces effets sont habituellement ceux observés lors des traitements hormonaux de la ménopause.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament :

Fréquent signifie que 1 à 10 sujets sur 100 peuvent présenter les effets suivants :

- dysménorrhée, ménorragies, troubles menstruels, leucorrhées ;
- douleurs abdominales, gonflement abdominal, nausées ;
- céphalées ;
- crampes musculaires, douleurs dans les membres ;

- anxiété, dépression.

Peu fréquent signifie que 1 à 10 sujets sur 1 000 peuvent présenter les effets suivants :

- tumeur bénigne du sein, aggravation de fibromes utérins ;
- polype utérin, endométriose, candidose vaginale, augmentation du volume mammaire ;
- vomissements, constipation, diarrhée ;
- migraine, vertiges ;
- arthralgie ;
- thrombose veineuse superficielle ou profonde, thrombophlébite, hypertension artérielle ;
- œdème périphérique, asthénie, augmentation de l'appétit ;
- prise de poids ;
- rash cutané, prurit, alopecie ;
- tests hépatiques anormaux.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec d'autres THS :

- troubles de la vésicule biliaire ;
- différentes affections de la peau :
 - décoloration de la peau, plus particulièrement au niveau du visage ou du cou, connue sous le nom de « masque de grossesse » (chloasma),
 - nodules rougeâtres douloureux sur la peau (érythème noueux),
 - éruptions cutanées avec rougeurs ou lésions en forme de cible (érythème polymorphe).

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.

Des cas de méningiomes ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) de LUTENYL 3,75 mg à des doses de 3,75 mg par jour et plus (voir rubrique « Ne prenez jamais LUTENYL 3,75 mg, comprimé »).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

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

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient LUTENYL 3,75 mg, comprimé

- La substance active est :
Acétate de noméggestrol 3,75 mg

Pour un comprimé

- Les autres composants sont :

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

Qu'est-ce que LUTENYL 3,75 mg, comprimé et contenu de l'emballage extérieur

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

THERAMEX IRELAND LIMITED
3RD FLOOR, KILMORE HOUSE,
PARK LANE, SPENCER DOCK,
DUBLIN 1
D01 YE64 – IRELAND

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

THERAMEX FRANCE S.A.S.
TOUR ATLANTIQUE
1 PLACE DE LA PYRAMIDE
92911 PARIS LA DEFENSE CEDEX
FRANCE

Fabricant

DELPHARM LILLE SAS
PARC D'ACTIVITES ROUBAIX-EST
22 RUE DE TOUFFLERS – CS 50070
59452 LYS-LEZ-LANNOY
FRANCE

ou

TEVA PHARMACEUTICALS EUROPE B.V.
SWENSWEG 5
2031 GA HAARLEM
PAYS-BAS

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants : Conformément à la réglementation en vigueur.

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).