

Saint - Denis, le 27/12/2022

Direction : Direction des Autorisations
Pôle : Instruction, notification AMM et modifications (INOTIF)
Dossier suivi par :
Tél : +33 (0) 1 55 87
Courriel :
CIS : 6 340 859 5
NL :
Procédure N° : Nationale
N° sortant : 2022122700030

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

Référence ANSM à rappeler dans toutes les correspondances:

N° Dossier : V1IANAT-2022-12-0108

Madame, Monsieur,

Par lettre datée du 21 décembre 2022 et reçue le 21 décembre 2022, 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, comprimé sécable

concernant :

A.7 : Suppression du site de libération des lots pour un produit fini : **TEVA PHARMACEUTICALS EUROPE**
B.V. - SWENSWEG 5 - 2031 GA HAARLEM - PAYS-BAS

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 relatives à ce dossier.

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

Directrice adjointe
Direction des autorisations

Références	
NL	CIS
	6 340 859 5

Décision

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

LUTENYL, comprimé sécable

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 :18 novembre 1983, modifiée ;

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

THERAMEX IRELAND LIMITED

en date du 21 décembre 2022

et concernant :

- la rubrique de l'annexe II suivante :
 - ☒ 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 la rubrique correspondante de la Notice.

Décide

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité **LUTENYL, comprimé sécable** 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 27/12/2022

Directrice adjointe
Direction des autorisations

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LUTENYL, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nomégestrol acétate 5,00 mg

Pour un comprimé sécable

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

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

L'utilisation de LUTENYL, comprimé sécable dans les indications susmentionnées est limitée aux situations où d'autres interventions sont considérées comme inappropriées.

4.2. Posologie et mode d'administration

En raison du risque de méningiome, au-delà de la première année de traitement, LUTENYL, comprimé sécable doit être prescrit et dispensé sous réserve du recueil de l'attestation d'information de la patiente qui devra être renouvelée une fois par an (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes. Dans la mesure où le risque de méningiome augmente en fonction de la posologie et de la durée d'utilisation, le traitement par LUTENYL, comprimé sécable doit être limité à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte.

Posologie

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

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

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

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

Pour débiter 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).

Mode d'administration

Voie orale.

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 ;
- Antécédents 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 (par exemple angor, infarctus du myocarde) ;
- Affection hépatique aigue ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques ;
- Porphyrie ;
- Existence ou antécédents de méningiomes (voir rubrique 4.4).

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.

- Les études pharmacocliniques n'ont pas permis de montrer un effet antigonadotrope complet chez toutes les patientes.
- Dans certaines indications, telles que les hémorragies utérines, les aménorrhées, la dysménorrhée, il est indispensable d'entreprendre au préalable un bilan étiologique afin de s'assurer du caractère fonctionnel des troubles avant de commencer le traitement.
- Avant le début du traitement, il convient de s'assurer par un examen clinique, éventuellement complété par des investigations complémentaires, de l'absence de cancer du sein et de l'utérus (col, endomètre).
- Il convient d'interrompre l'administration du produit au cas où surviendraient des troubles oculaires (diplopie, baisse de l'acuité visuelle, lésions vasculaires de la rétine), des signes cliniques d'accidents thrombo-emboliques, artériels ou veineux, ou des céphalées importantes et inhabituelles.
- Il est conseillé de surveiller plus particulièrement les patientes ayant présenté ou présentant une pathologie cardio-vasculaire, une hypertension artérielle non stabilisée, un diabète ou une porphyrie.

Examens médicaux et suivi

Avant de débuter 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, comprimé sécable associé à un estrogène, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- 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 endométriale 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.

Cancer ovarien

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par œstrogènes seuls ou un THS combiné œstrogènes-progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, y compris l'essai WHI, suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir section 4.8).

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 thrombophile 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).

Méningiomes

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de noméggestrol, en particulier à des doses élevées et pendant une durée prolongée (plusieurs mois à plusieurs années).

Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes et symptômes de méningiomes conformément à la pratique clinique, à savoir : réaliser une imagerie cérébrale par IRM à l'issue de la première année de traitement si celui-ci est poursuivi, afin d'éliminer l'existence d'un méningiome (voir rubrique 4.3). En cas d'antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou de neurofibromatose de type 2, une IRM est à réaliser dès l'initiation du traitement. Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une imagerie cérébrale par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première imagerie, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale.

Le prescripteur doit s'assurer que la patiente a été informée des risques de méningiome et de ses symptômes tels que maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat et une faiblesse, paralysie.

Le prescripteur doit s'assurer également que la patiente a été informée de la surveillance nécessaire et qu'elle a reconnu avoir compris cette information (au-delà de la première année de traitement, attestation annuelle d'information co-signée par le prescripteur et la patiente).

Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par LUTENYL, comprimé sécable, tout traitement contenant de l'acétate de noméggestrol devra être arrêté par mesure de précaution et un avis neurochirurgical sera requis (voir rubrique 4.3). Certaines données montrent que le risque de méningiome peut diminuer après l'arrêt du traitement par LUTENYL, comprimé sécable.

Autres affections

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- 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 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).

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Inducteurs enzymatiques

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. 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, comprimé sécable 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

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

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

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 estimé sur la base des données disponible)

Système	Effets indésirables fréquents >1/100 <1/10	Effets indésirables peu fréquents >1/1 000 <1/100	Effets indésirables rares ≥ 1/10 000 < 1/1 000
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, leucorrhée	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 hépato-biliaires		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 estrogène/progestatif pendant plus de 5 ans.

L'augmentation du risque chez les femmes utilisant des estrogènes seuls est sensiblement inférieure à celui observé chez les utilisatrices d'associations estrogène/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 oestrogène/progestatif :

Tranche d'âge (années)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 patientes n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans	Risque relatif (RR) et IC 95%	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 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 1000.

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 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans. Ce risque varie en fonction de la durée d'utilisation des oestrogènes et de la dose d'oestrogène.

L'association d'un progestatif à l'estrogène 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 d'un THS par estrogènes seuls ou en association à un progestatif a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de cinq ans.

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 événement 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)

Maladie coronarienne

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).

Accident vasculaire cérébral ischémique

Le risque relatif de survenue d'un AVC ischémique est 1,5 fois plus élevé lors de l'utilisation d'estrogènes 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 progestatifs :

- 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 lors de l'utilisation d'acétate de noméggestrol, en particulier à des doses élevées et pendant une durée prolongée (plusieurs mois à plusieurs années).

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 : <https://signalement.social-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

PROGESTATIFS,

(G: Hormones sexuelles et système génito-urinaire).

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

- Compense l'insuffisance en progestérone. L'affinité de LUTENYL pour le récepteur de la progestérone est 2,5 fois supérieure à celle de l'hormone naturelle.
- Dépourvu d'activités androgénique, anabolisante, estrogénique, cortico-surrénalienne, anti-inflammatoire; n'interfère ni avec le métabolisme des glucides, ni avec celui de l'eau et électrolytes; n'affecte pas la clairance de la BSP.
- Administré du 5^{ème} au 25^{ème} jour à la dose habituelle de 5 mg par jour, LUTENYL supprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue le taux d'estrogènes circulants et empêche la sécrétion de progestérone. Les études pharmacocliniques n'ont pas permis de montrer un effet antigonadotrope complet chez toutes les patientes.
- 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.

Méningiome

D'après les résultats d'une étude de cohorte épidémiologique française, une association dose cumulée-dépendante entre l'acétate de noméggestrol et la survenue de méningiome a été observée. Cette étude a été réalisée à partir des données de l'Assurance Maladie (SNDS - Système National des Données de Santé) et a porté sur une population de femmes (1 060 779) utilisant des comprimés de 3,75 à 5 mg d'acétate de noméggestrol. L'incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie a été comparée entre les femmes exposées à l'acétate de noméggestrol (dose cumulée >0,15 g) et les femmes très faiblement exposées à l'acétate de noméggestrol (dose cumulée ≤0,15 g).

Une relation dose cumulée-réponse a été observée.

Dose cumulée d'acétate de noméggestrol	Taux d'incidence (en années-patientes)	HR ajusté (IC 95%) ^a
Légèrement exposé (≤0.15 g)	7,0/100 000	Ref.
Exposé à > 0.15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
De 1,2 à 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
De 3,6 à 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Plus de 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a Rapport de risque ajusté (HR) en fonction de l'âge ; dose cumulée et âge considérés comme des variables dépendantes du temps.

Une dose cumulée de 1,2 g par exemple peut correspondre à 18 mois de traitement avec 5mg/jour pendant 14 jours chaque mois.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

La bonne biodisponibilité de LUTENYL après administration orale, sa demi-vie longue justifient une prise quotidienne unique.

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, cellulose, palmitostéarate de glycérol, silice colloïdale anhydre.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ou 30 comprimés sous emballage (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 326 611 2 1 : 10 comprimés sous emballage (PVC/Aluminium).
- 34009 326 612 9 9 : 30 comprimés sous emballage (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.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :

Pour toute antériorité de traitement inférieure à 1 an, la prescription nécessite la mention « traitement inférieur à 1 an » sur l'ordonnance ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié la présence de cette mention.

Pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, la prescription nécessite la signature annuelle par le médecin et la patiente d'une attestation d'information ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que l'attestation a été co-signée.

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

LABORATOIRES MACORS

RUE DES CAILLOTES
ZI PLAINE DES ISLES
89000 AUXERRE
FRANCE

ou

DELPHARM LILLE S.A.S.

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste I.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :

Pour toute antériorité de traitement inférieure à 1 an, la prescription nécessite la mention « traitement inférieur à 1 an » sur l'ordonnance ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié la présence de cette mention.

Pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, la prescription nécessite la signature annuelle par le médecin et la patiente d'une attestation d'information ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que l'attestation a été co-signée.

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

Le titulaire de l'AMM met à disposition des prescripteurs :

Pour tout traitement, quelle qu'en soit la durée :

- un document d'information à destination des patientes.

Pour tout traitement au-delà d'un an :

- Une attestation annuelle d'information destinée à garantir l'information des patientes traitées par acétate de nomégestrol ou acétate de chlormadinone par leur médecin :

- o des risques de méningiome liés à la prise de ce traitement,
- o des mesures permettant, d'une part, de vérifier l'absence de méningiome au cours du traitement et, d'autre part, de réduire les risques de survenue d'un méningiome au cours du traitement,
- o de la conduite à tenir en cas d'identification d'un méningiome.

Cette attestation doit être co-signée par le médecin prescripteur et par la patiente chaque année au moment du renouvellement du traitement. L'original doit être conservé avec le dossier médical de la patiente et une copie est remise à la patiente.

**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

Cellulose

Palmitostéarate de glycérol

Silice colloïdale anhydre.....

Pour un comprimé sécable

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, comprimé sécable

Nomégestrol acétate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Acétate de nomégestrol..... 5,00 mg

Pour un comprimé sécable

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé sécable.

Boîte de 10 ou 30 comprimés sécables.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

Se reporter à la notice

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

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.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :

Pour toute antériorité de traitement < 1 an, la prescription nécessite la mention « traitement inférieur à 1 an » sur l'ordonnance ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié la présence de cette mention.

Pour toute antériorité de traitement > 1 an, la prescription nécessite la signature annuelle par le médecin et la patiente d'une attestation d'information ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que l'attestation a été co-signée.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Se reporter à la notice.

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
THERMOSEUDES**

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquette

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LUTENYL, comprimé sécable

Nomégestrol acétate

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, comprimé sécable

Nomégestrol acétate

Encadré

Pour toute antécédence de traitement supérieure à 1 an, en raison du risque de survenue d'un méningiome, assurez-vous d'avoir lu, compris et signé l'attestation annuelle d'information qui vous est remise par votre médecin avant prescription de LUTENYL, comprimé sécable. Vous devez présenter cette attestation d'information au pharmacien avant toute délivrance du médicament.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

Veuillez 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 ou votre pharmacien.
- 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. 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, comprimé sécable et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre LUTENYL, comprimé sécable ?
3. Comment prendre LUTENYL, comprimé sécable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver LUTENYL, comprimé sécable ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

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

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

- Chez la femme avant la ménopause : les troubles du cycle liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment :
 - o les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée (diminution quantitative des règles), polyménorrhée (règles trop fréquentes, cycles menstruels dont la durée est inférieure à 24 jours), spanioménorrhée (allongement du cycle menstruel au-delà de 35 jours), aménorrhée (absence de règles) ;
 - o saignements gynécologiques ;
 - o les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles: douleurs des règles, syndrome prémenstruel, douleurs des seins.
- Chez la femme ménopausée : cycles artificiels en association avec un estrogène.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LUTENYL, comprimé sécable ?

Ne prenez jamais LUTENYL, comprimé sécable :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au nomégestrol ou à l'un des autres composants contenus dans LUTENYL, comprimé sécable;
- 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 » ;
- si vous avez un méningiome ou si on vous a déjà diagnostiqué un méningiome (une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne). Une imagerie du cerveau par IRM est à réaliser à la fin de la première année de traitement si celui-ci est renouvelé. Contactez votre médecin en cas de doute.

Avertissements et précautions

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

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.

Avant que vous commenciez à prendre ce médicament, votre médecin vous interrogera sur vos antécédents médicaux personnels et familiaux. Votre médecin peut également décider de pratiquer un examen clinique, qui peut inclure un examen de vos seins et/ou un examen interne, si nécessaire ou si vous avez des problèmes particuliers. Informez votre médecin de vos éventuels problèmes médicaux ou maladies.

Lorsque vous avez commencé ce médicament, vous devez faire des bilans réguliers (au moins une fois par an) chez votre médecin. Lors de ces bilans, discutez avec votre médecin des bénéfices et des risques de la poursuite de LUTENYL.

Quand faut-il prendre des précautions spéciales avec LUTENYL, comprimé sécable ?

Informez votre médecin si vous avez déjà eu l'un des problèmes suivants, car ils pourraient réapparaître ou s'aggraver pendant le traitement par LUTENYL. Dans ce cas, vous devrez voir votre médecin plus souvent pour faire des bilans :

- augmentation de la pression artérielle ;
- diabète ;
- développement de la paroi de l'utérus à l'intérieur de l'utérus (endométriose) 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 ;
- 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) ;
- quantité élevée niveau de graisse dans le sang (triglycérides) ;

- rétention d'eau due à des problèmes cardiaques ou rénaux.

Arrêtez de prendre LUTENYL, comprimé sécable 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, comprimé sécable » ;
- 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 :
 - o gonflement douloureux et rougeurs au niveau des jambes, faiblesse dans les membres,
 - o douleur soudaine dans la poitrine, pouls irrégulier,
 - o difficulté à respirer ;
- perte de connaissance, confusion, maux de têtes sévères inhabituels, vertiges, troubles visuels, élocution ralentie ou perte de la parole ;
- si vous tombez enceinte ;
- des maux de tête de type migraine, qui apparaissent pour la première fois. ;

Note : LUTENYL, comprimé sécable n'est pas un contraceptif oral. S'il s'est écoulé moins d'un an depuis vos dernières menstruations, ou si vous avez moins de 50 ans, vous pouvez avoir besoin d'une contraception complémentaire pour éviter une grossesse. Demandez conseil à votre médecin.

THS et cancer

Epaississement 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, comprimé en plus des œstrogènes pendant au moins 12 jours lors de chaque cycle de 28 jours vous protégera de ce risque supplémentaire.

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.

De plus, il vous est conseillé de vous joindre à un programme de dépistage par mammographie lorsque cela vous est offert. Il est important que vous informiez le professionnel de la santé qui réalise la radiographie que vous prenez un THS, car ce médicament peut augmenter la densité de vos seins.

Ce qui peut affecter l'issue de la mammographie. Lorsque la densité du sein est augmentée, la mammographie peut ne pas détecter toutes les masses.

Cancer ovarien

Le cancer ovarien est rare (beaucoup plus rare que le cancer du sein). L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien.

Le risque de cancer ovarien varie en fonction de l'âge. Par exemple. Chez les femmes âgées entre 50 et 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de cinq ans. Chez les femmes ayant pris un THS pendant 5 ans, il y aura environ 3 cas sur 2 000 utilisatrices (soit environ 1 cas supplémentaire). Adressez-vous à votre médecin si vous êtes inquiète.

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, comprimé sécable 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

L'utilisation d'acétate de nomégestrol a été associée au développement d'une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne (méningiome). Le risque augmente en particulier lorsque vous l'utilisez pendant une durée prolongée (plusieurs mois ou années) (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Une imagerie du cerveau par IRM est à réaliser à la fin de la première année de traitement si celui-ci est renouvelé. Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une nouvelle imagerie du cerveau par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première IRM, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale, et ce, tant que le traitement est maintenu.

Si vous remarquez des symptômes tels que des modifications de la vision (par exemple vision double ou floue), une perte d'audition ou des bourdonnements d'oreille, une perte d'odorat, des maux de tête qui s'aggravent avec le temps, des pertes de mémoire, des crises convulsives, une faiblesse dans les bras ou les jambes, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Si un méningiome vous est diagnostiqué, votre médecin arrêtera votre traitement par LUTENYL, comprimé sécable (voir la rubrique « Ne prenez jamais LUTENYL, comprimé sécable») et un avis neurochirurgical sera requis.

L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement, en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes. Dans la mesure où le risque de méningiome augmente en fonction de la posologie et de la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire.

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 comprimé sécable. 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.

Autres médicaments et LUTENYL, comprimé sécable

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

Certains médicaments peuvent interférer avec LUTENYL, comprimé sécable, 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*).

Examens biologiques

Si vous devez faire une prise de sang, signalez à votre médecin ou au personnel du laboratoire d'analyse que vous prenez LUTENYL, comprimé sécable, car ce médicament peut modifier les résultats de certaines analyses.

LUTENYL, comprimé sécable avec des aliments, boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse et allaitement

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 de la grossesse.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sans objet.

LUTENYL, comprimé sécable 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, comprimé sécable ?

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/Fréquence d'administration/Durée de traitement

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

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

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

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

Se conformer strictement à la prescription du médecin traitant.

Mode d'administration

Voie orale.

Si vous avez pris plus de LUTENYL, comprimé sécable que vous n'auriez dû

Sans objet.

Si vous oubliez de prendre LUTENYL, comprimé sécable

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose 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, comprimé sécable

Sans objet.

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

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.

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, alopécie ;
- tests hépatiques anormaux.

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

- troubles de la vésicule biliaire ;
- différentes affections de la peau :
 - o décoloration de la peau, plus particulièrement au niveau du visage ou du cou, connue sous le nom de « masque de grossesse » (chloasma),
 - o nodules rougeâtres douloureux sur la peau (érythème noueux),
 - o 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.

L'utilisation d'acétate de nomégestrol a été associée au développement d'une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne (méningiome), en particulier à des doses élevées et pendant une durée prolongée (plusieurs mois à plusieurs années), la fréquence étant rare (voir rubrique 2 "Avertissements et précautions").

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. 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: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

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

5. COMMENT CONSERVER LUTENYL, comprimé sécable ?

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.

Pas de précautions particulières de conservation.

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, comprimé sécable

- La substance active est :
Nomégestrol acétate 5,00 mg
Pour un comprimé sécable
- Les autres composants sont :
Lactose, cellulose, palmitostéarate de glycérol, silice colloïdale anhydre.

Qu'est-ce que LUTENYL, comprimé sécable et contenu de l'emballage extérieur

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

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

LABORATOIRES MACORS
RUE DES CAILLOTES
ZI PLAINE DES ISLES
89000 AUXERRE
FRANCE

ou

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

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).