

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

Réf. à rappeler : CIS : 6 805 482 3

NL

DECISION

du

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

LUTERAN 10 mg, comprimé

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

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

Vu l'autorisation de mise sur le marché octroyée le **25 juillet 1995**, modifiée ;

et concernant :

la rubrique de l'annexe II (Notice) :

- h) LISTE DES EXCIPIENTS DONT LA CONNAISSANCE EST NECESSAIRE POUR UNE UTILISATION SANS RISQUE CHEZ CERTAINS PATIENTS

la rubrique de l'annexe III (Etiquetage) :

- LISTE DES EXCIPIENTS AYANT UN EFFET NOTOIRE

Les annexes II et III (Notice - Etiquetage) sont modifiées en conséquence.

DECIDE

Article 1er

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

LUTERAN 10 mg, comprimé

de

Laboratoire AVENTIS
42-50, quai de la Rapée
75012 PARIS

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

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

Fait à Saint-Denis, le

P.J. : 3 annexes

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

LUTERAN 10 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

3. FORME PHARMACEUTIQUE

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynies...).
- Cycle artificiel en association avec un estrogène.
- Dysménorrhées.

4.2 Posologie et mode d'administration

- Troubles liés à une insuffisance en progestérone du corps jaune : 1 comprimé par jour, du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle inclus.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène : en règle générale, 1 comprimé pendant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogénique.

4.3 Contre-indications

- Accidents thrombo-phlébitiques en évolution,
- Altérations graves de la fonction hépatique,
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde spéciales

- Les études pharmaco-cliniques n'ont pas permis de démontrer un effet anti-gonadotrope complet chez toutes les patientes.
- Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.
- Bien que des risques thromboemboliques et métaboliques n'aient jamais été signalés avec LUTERAN, ils ne peuvent être totalement écartés. La thérapeutique doit être interrompue en cas de survenue insolite de troubles suivants :
 - . troubles oculaires, tels que perte de la vision unilatérale, diplopie, scotomes, lésions vasculaires de la rétine,
 - . accidents thromboemboliques,
 - . céphalées importantes.
- En cas d'antécédents ou de facteurs de risques thrombo-emboliques, la prescription de ce médicament sera discutée en fonction de chaque cas et l'avis d'un spécialiste pourra être demandé.

Précautions d'emploi

- En cas d'hémorragies utérines, il convient de ne pas prescrire ce traitement, avant d'avoir vérifié le diagnostic.
- En cas de métrorragies sous traitement hormonal substitutif, la vérification de l'absence d'une pathologie organique s'impose. En l'absence de lésion, une adaptation de la posologie de l'estrogène ou de la séquence du progestatif peut s'avérer nécessaire.
- Avant le début du traitement, le médecin doit s'assurer de l'absence d'adénocarcinome du sein ou de l'endomètre.
- Une prudence d'utilisation s'impose en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle sévère ou de diabète.

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

Associations nécessitant des précautions d'emploi

+ Inducteurs enzymatiques

Anticonvulsivants (carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, fosphénytoïne), barbituriques, griséofulvine, rifabutine, rifampicine.

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 plante contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des progestatifs.

Ces médicaments diminuent l'efficacité du progestatif par induction enzymatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du progestatif pendant le traitement par inducteur et après son arrêt.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Compte tenu de l'absence d'effet malformatif ou foetotoxique particulier décrit à ce jour avec ce médicament sur un nombre limité de grossesses, des résultats des nombreuses études épidémiologiques menées avec d'autres progestatifs, et du pouvoir androgénomimétique faible voire inexistant de ce progestatif, un risque malformatif (en particulier virilisation de la petite fille) n'est pas attendu en cas d'administration fortuite en cours de grossesse. Toutefois, des données complémentaires seraient nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Allaitement

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

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

- Modification des règles, aménorrhées, saignements intercurrents.
- Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs.

- Exceptionnellement : prise de poids, insomnie, troubles gastro-intestinaux.
- Cas isolés d'atteintes hépatiques réversibles à l'arrêt du traitement.

4.9 Surdosage

Le surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

PROGESTATIFS

Code ATC : G03DB06

(G : Système Génito-urinaire et hormones sexuelles)

L'acétate de chlormadinone est un progestatif de synthèse dérivé de la 17 hydroxy-progestérone dont le profil hormonal a les caractéristiques suivantes :

- action lutéomimétique obtenue à une dose 35 fois plus faible que celle de la progestérone naturelle,
- comme les autres progestatifs de cette classe, action anti-estrogène,
- absence d'effet androgénique,
- l'acétate de chlormadinone, administré du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle à la dose de 10 mg par jour en une seule prise, supprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue le taux d'estrogènes circulants et empêche la sécrétion de progestérone. Cependant, l'effet antigonadotrope n'est pas complet chez toutes les patientes. »

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'acétate de chlormadinone est bien absorbé par voie orale. L'étude pharmacocinétique réalisée après administration d'une prise unique que le taux plasmatique maximal est atteint entre 2 et 3 heures. La demi-vie d'élimination est en moyenne de 36 heures.

Les données de la pharmacocinétique réalisée chez la femme par voie injectable prouvent l'existence d'un cycle entéro-hépatique.

L'incubation in vitro d'acétate de chlormadinone et de microsomes hépatiques humains conduit à la formation d'un métabolite principale 3- β -hydroxylé.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

6.3 Précautions particulières de conservation

6.4 Nature et contenance du récipient

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

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

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

ANNEXE II

NOTICE

[Pour un médicament obtenu uniquement sur ordonnance :]

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

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

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

1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT

a) DENOMINATION

LUTERAN 10 mg, comprimé

b) COMPOSITION QUALITATIVE

COMPOSITION QUANTITATIVE

c) FORME PHARMACEUTIQUE

d) CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE

e) NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

f) NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

2. DANS QUELS CAS UTILISER CE MEDICAMENT

Ce médicament est préconisé :

- dans les troubles gynécologiques suivants : irrégularités du cycle, troubles précédant les règles et règles douloureuses, douleurs des seins,
- en cycle artificiel en association avec un estrogène.

3. ATTENTION !

a) DANS QUELS CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT (CONTRE-INDICATIONS)

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- Phlébite ou embolie pulmonaire en cours,
- Maladies graves du foie,
- Saignements génitaux non diagnostiqués.

**EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN
OU DE VOTRE PHARMACIEN.**

b) MISES EN GARDE SPECIALES

En cas d'apparition de maux de tête importants et inhabituels, de troubles de la vision, ou d'accidents thrombo-emboliques, il convient d'arrêter le traitement et de consulter votre médecin.

Prévenir votre médecin en cas d'antécédents ou de facteurs de risque thrombo-emboliques.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

c) PRECAUTIONS D'EMPLOI

Un examen médical complet avant et régulièrement en cours de traitement est conseillé.

Si des saignements génitaux surviennent sous traitement, en dehors des règles, il faut demander un avis à votre médecin.

Prévenir votre médecin en cas d'antécédents d'infarctus du myocarde, de maladies des seins ou de l'utérus, de maladie vasculaire cérébrale, de diabète, d'hypertension artérielle sévère

EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

d) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS, IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN, notamment la prise de médicaments anticonvulsivants, barbituriques, anti-tuberculeux ou de traitements du SIDA tels que : la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la fosphénytoïne, la griséofulvine, la rifabutine, la rifampicine, le ritonavir, le nelfinavir, ou des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

e) GROSSESSE - ALLAITEMENT

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse ou l'allaitement.

Prévenir votre médecin en cas de grossesse ou d'allaitement.

D'UNE FAÇON GENERALE, IL CONVIENT, AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT DE TOUJOURS DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER UN MEDICAMENT.

f) CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINES

Sans objet.

g) SPORTIFS

Sans objet.

h) LISTE DES EXCIPIENTS DONT LA CONNAISSANCE EST NECESSAIRE POUR UNE UTILISATION SANS RISQUE CHEZ CERTAINS PATIENTS

Lactose, saccharose.

4. COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT

a) POSOLOGIE

- Troubles gynécologiques (irrégularité du cycle, troubles précédant les règles et douleurs des règles, douleurs des seins) : la posologie usuelle est de 1 comprimé par jour du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle inclus.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène : la posologie usuelle est de 1 comprimé pendant les 12 à 14 derniers jours du traitement par estrogène.

Toutefois, la durée du traitement peut être modifiée par votre médecin.

DANS TOUS LES CAS, SE CONFORMER STRICTEMENT A LA PRESCRIPTION MEDICALE.

b) MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

c) FREQUENCE ET MOMENT AUXQUELS LE MEDICAMENT DOIT ETRE ADMINISTRE

Sans objet.

d) DUREE DU TRAITEMENT

Selon l'avis de votre médecin.

e) CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE

Le surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements. Aucun traitement spécifique n'est nécessaire.

En cas de persistance des signes, consultez votre médecin.

f) CONDUITE A TENIR AU CAS OU L'ADMINISTRATION D'UNE OU PLUSIEURS DOSES A ETE OMISE

En cas d'oubli de prise d'un comprimé, continuez le traitement normalement en prenant le comprimé suivant le lendemain au moment habituel.

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.

g) RISQUE DE SYNDROME DE SEVRAGE

Sans objet.

**5. EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS
(EFFETS INDESIRABLES)**

COMME TOUT PRODUIT ACTIF, CE MEDICAMENT PEUT, CHEZ CERTAINES PERSONNES, ENTRAINER DES EFFETS PLUS OU MOINS GENANTS :

- Des modifications des règles, une absence de règles, ou des saignements vaginaux entre les règles peuvent être observés sous traitement avec LUTERAN 10 mg, comprimé.
- Plus rarement, peuvent survenir : une aggravation des symptômes en rapport avec des troubles veineux des membres inférieurs (jambes lourdes), des atteintes hépatiques réversibles à l'arrêt du traitement.
- Exceptionnellement : une prise de poids, des troubles gastro-intestinaux, une insomnie.

SIGNALEZ À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITÉ ET GÊNANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNÉ DANS CETTE NOTICE.

6. CONSERVATION

- a) **NE PAS DEPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR**
- b) **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**
- c) **MISE EN GARDE EN CAS DE SIGNES VISIBLES DE DETERIORATION**

7. DATE DE REVISION DE LA NOTICE

ANNEXE III
ETIQUETAGE

DENOMINATION

LUTERAN 10 mg, comprimé

COMPOSITION QUALITATIVE

COMPOSITION QUANTITATIVE

FORME PHARMACEUTIQUE

LISTE DES EXCIPIENTS AYANT UN EFFET NOTOIRE

Lactose, saccharose.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS

MISES EN GARDE SPECIALES

Lire attentivement la notice avant utilisation.

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS

NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

MÉDICAMENT AUTORISE N°

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

NUMÉRO DE LOT DE FABRICATION

DATE LIMITE D'UTILISATION

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

Sans objet.