ANSM - Mis à jour le : 06/12/2022

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.

L'utilisation LUTENYL 3,75 mg, comprimé 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 3,75 mg, comprimé 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 3,75 mg comprimé doit être limité à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte.

Posologie

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

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

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

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).

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 ;
- 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 (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.

Examen 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 3,75 mg, comprimé associé à un estrogène, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose ;
- antécédent ou présence de facteurs de risque thrombo?emboliques (voir ci-dessous) ;
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno?dépendantes, par exemple: 1er degré d'hérédité pour le cancer du sein ;
- hypertension artérielle ;
- troubles hépatiques (par exemple: adénome hépatique) ;
- diabète 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 oestrogènes 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-jascente. 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 oestrogènes-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 estrogène/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/m^2), 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 oestrogènes/progestatifs ou par oestrogènes 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 placébo 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 estrogènes 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 lors de l'utilisation d'acétate de nomégestrol, 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 3,75 mg, comprimé, tout traitement contenant de l'acétate de nomégestrol 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 3,75 mg, comprimé.

Autres affections

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

Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants du principe actif de LUTENYL 3,75 mg, comprimé.

- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif 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

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 (? 10 %) ont été des mastodynies, des spottings et des saignements intercurrents. Ces effets sont habituellement ceux observés lors des traitements hormonaux de la ménopause.

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

Les effets indésirables sont répertoriés par classes de systèmes organes en appliquant les conventions suivantes: très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 ; 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 ; 1/100), rare (? 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 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, 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, alopécie	
Affections hépato-biliaires		tests hépatiques anormaux	

Cancer du sein

Les résultats d'un grand nombre d'études épidémiologiques et d'une étude randomisée versus placébo, 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 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 associé 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, entraine 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 lors de l'utilisation d'acétate de nomégestrol, 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

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.

Méningiome

D'après les résultats d'une étude de cohorte épidémiologique française, une association dose cumulée-dépendante entre l'acétate de nomégestrol 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 nomégestrol. L'incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie a été comparée entre les femmes exposées à l'acétate de nomégestrol (dose cumulée >0,15 g) et les femmes très faiblement exposées à l'acétate de nomégestrol (dose cumulée ?0,15 g).

Une relation dose cumulée-réponse a été observée.

Dose cumulée d'acétate de nomégestrol	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 23 mois de traitement avec 3,75 mg/jour pendant 14 jours chaque mois.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'association de 17-? 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 ± 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 glycérol, 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 MARCHE

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 MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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.