

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nomegestrol Stragen 5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg d'acétate de nomégestrol.

Excipients à effet connu: 115 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté)
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimés blancs, oblongs portant une barre de cassure.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Chez les femmes avant la ménopause, Nomegestrol Stragen est indiqué dans le traitement des troubles du cycle menstruel dus à une sécrétion insuffisante ou absente de progestérone, notamment en cas de:

- Anomalies du cycle menstruel: oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après un bilan étiologique).
- Hémorragies utérines fonctionnelles: métrorragie, ménorragie, incluant les hémorragies associées à la présence de fibromes utérins.
- Symptômes fonctionnels avant ou pendant les menstruations: dysménorrhée primaire, syndrome prémenstruel, tension mammaire.

Chez les femmes post-ménopausées: en tant que traitement hormonal de substitution (HST) en cas de symptômes de carence en œstrogènes, en association avec des œstrogènes, les dernières règles ayant eu lieu depuis au moins 6 mois.

L'expérience dans le domaine du traitement des femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

L'utilisation de acétate de nomégestrol dans les indications susmentionnées est limitée aux situations où d'autres interventions sont considérées comme inappropriées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Par voie orale.

Posologie

La posologie habituelle est d'un comprimé par jour (5 mg/jour).

Chez les femmes avant la ménopause la posologie habituelle consiste en un traitement de 10 jours par cycle, du 15^{ème} au 24^{ème} jour inclus.

Femmes post-ménopausées: la posologie de Nomegestrol Stragen dépend des modalités de

l'œstrogénothérapie combinée.

Avec cette thérapie, la posologie de Nomegestrol Stragen est ajustée en fonction du type de schéma THS:

"cyclique": lorsque l'œstrogène est administré de manière cyclique, d'habitude 21 jours de traitement suivis d'un intervalle de 7 jours sans traitement. Le progestatif est d'habitude ajouté durant 12 à 14 jours du cycle.

"continu séquentiel": l'œstrogène est administré en continu. D'habitude, le progestatif est ajouté pendant 12 à 14 jours (ou plus) de chaque cycle de 28 jours, de façon séquentielle.

"combiné continu": l'œstrogène et le progestatif sont administrés tous les jours sans interruption.

Dans tous les cas, la posologie et la durée du traitement peuvent être ajustées en fonction de la sévérité des symptômes ou de la réponse clinique.

Il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation de l'acétate de nomegestrol chez les enfants.

Le traitement par acétate de nomegestrol doit être limité à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte.

4.3 Contre-indications

- Cancer du sein connu, antérieur ou suspecté
- Tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes (p. ex. cancer de l'endomètre) connues ou suspectées;
- Saignement génital non diagnostiqué
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée
- Accident thromboembolique veineux ancien ou en cours (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
- Troubles thrombophiliques connus (p. ex. déficience en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4)
- Maladie thromboembolique artérielle active ou récente (p. ex. angine de poitrine, infarctus du myocarde)
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, aussi longtemps que les tests fonctionnels hépatiques ne se sont pas renormalisés
- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients
- Porphyrurie
- Existence ou antécédents de méningiomes

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de ce médicament doit être arrêtée en cas d'affections oculaires (diplopie, perte partielle ou totale de la vue, lésions vasculaires de la rétine), de signes cliniques d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux, ou de céphalées sévères ou inhabituelles.

Les patients présentant ou ayant présenté une maladie cardiovasculaire, une hypertension non stabilisée, un diabète ou une porphyrie doivent faire l'objet d'une étroite surveillance médicale.

Nomegestrol Stragen contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Nomegestrol Stragen ne sera pas utilisé comme contraceptif.

Pour le traitement des symptômes post-ménopausiques, le THS ne doit être initié que lorsque les symptômes altèrent la qualité de la vie. Dans tous les cas, une évaluation attentive des risques et des bénéfices doit être réalisée au moins annuellement et le THS ne sera maintenu que si le bénéfice l'emporte sur le risque.

Les données concernant les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. Néanmoins, le risque absolu étant faible chez les femmes plus jeunes, le rapport risques/bénéfices peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.

Examen/suivi médical

- Avant l'instauration ou la reprise d'un THS, une anamnèse personnelle et familiale complète doit être effectuée. L'examen physique (notamment pelvien et mammaire) doit être guidé par cette anamnèse et par les contre-indications et les mises en garde pour l'emploi. Pendant le traitement, il est recommandé d'effectuer des examens périodiques, dont la fréquence et la nature sont adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent être informées des changements mammaires devant être signalés à leur médecin ou leur infirmier/ère (voir 'Cancer du sein' ci-dessous). Des investigations, y compris une mammographie, doivent être pratiquées conformément aux pratiques de dépistage actuellement admises, modifiées en fonction des besoins cliniques individuels.
- Dans certaines indications, telles que l'hémorragie utérine, l'aménorrhée ou la dysménorrhée, il est nécessaire d'entreprendre au préalable un bilan étiologique afin de vérifier le caractère fonctionnel de l'affection avant de commencer le traitement.
- Il est notamment conseillé de s'assurer par un examen clinique, éventuellement complété d'examens complémentaires, de l'absence d'un cancer de l'utérus (ainsi que du col de l'utérus et de l'endomètre) et du sein.

Affections nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes est présente, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée lors d'une grossesse ou d'un traitement hormonal antérieur, la patiente doit être étroitement surveillée. Il convient de prendre en compte que ces affections sont susceptibles de récidiver ou de s'aggraver au cours du traitement par acétate de nomégestrol, en particulier :

- Un léiomyome (fibrome utérin) ou une endométriose,
- Des facteurs de risque pour les troubles thromboemboliques (voir ci-dessous)
- Des facteurs de risque pour les tumeurs œstrogéno-dépendantes (p.ex. une hérédité du 1er degré pour le cancer du sein)
- Une hypertension
- Des affections hépatiques (p.ex. un adénome hépatique)
- Un diabète sucré avec ou sans atteinte vasculaire
- Une cholélithiase
- Une migraine ou des céphalées sévères
- Un lupus érythémateux disséminé
- Des antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous)
- Une épilepsie
- De l'asthme
- Une otosclérose

Motifs d'arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être interrompu si l'on découvre une contre-indication et dans les situations suivantes:

- Ictère ou détérioration de la fonction hépatique
- Augmentation significative de la pression artérielle
- Nouvelle apparition d'une céphalée de type migraineux
- Grossesse

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

Chez les femmes dont l'utérus est intact, le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre est augmenté quand les œstrogènes sont administrés seuls pendant de longues périodes. L'augmentation rapportée du risque de cancer de l'endomètre parmi les utilisatrices d'œstrogènes seuls est de 2 à 12 fois plus importante que chez les non utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'œstrogènes (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'ajout d'un progestatif de manière cyclique pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours ou un traitement œstro-progestatif combiné continu prévient le risque en excès associé à un traitement hormonal de substitution à base d'œstrogènes seuls.

Des saignements perthérapeutiques et du spotting peuvent survenir durant les premiers mois de traitement. Si des saignements perthérapeutiques ou du spotting apparaissent après un certain temps de traitement ou persistent après l'arrêt du traitement, il faut en rechercher la cause, ce qui peut nécessiter une biopsie de l'endomètre pour exclure une malignité endométriale.

Cancer du sein

Les données globales suggèrent l'existence d'un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement œstro-progestatif combiné et peut-être aussi un THS à base d'œstrogènes seuls, qui dépend de la durée de la prise d'un traitement hormonal de substitution.

Traitement œstro-progestatif combiné:

L'étude Women's Health Initiative (WHI), une étude randomisée contrôlée par placebo, ainsi que des études épidémiologiques ont fourni des données concordant avec l'existence d'un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un œstro-progestatif dans le cadre d'un traitement hormonal de substitution, risque qui devient apparent après environ 3 ans (voir rubrique 4.8).

Thérapie à base d'œstrogènes seuls:

L'étude WHI n'a pas trouvé d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant un THS à base d'œstrogènes seuls. Les études observationnelles ont surtout rapporté une faible augmentation du risque de voir un cancer du sein diagnostiqué, qui est substantiellement plus faible que le risque trouvé chez les utilisatrices de combinaisons œstro-progestatives (voir rubrique 4.8).

Le risque en excès devient manifeste dans les quelques années d'utilisation, mais revient aux valeurs initiales dans les quelques années (au maximum cinq) qui suivent l'arrêt du traitement.

Un traitement hormonal de substitution, en particulier un traitement œstro-progestatif combiné, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut affecter négativement la détection radiologique du cancer du sein.

Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire 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).

Thromboembolie veineuse

- Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c.à.d. une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue d'un tel incident est plus probable au cours de la première année de THS que par la suite (voir rubrique 4.8).

- Les patientes ayant des affections thrombophiliques connues présentent un risque accru de TEV et le THS peut encore augmenter ce risque. Le THS est dès lors contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

- Les facteurs généralement reconnus de TEV incluent l'utilisation d'œstrogènes, l'âge plus avancé, la chirurgie majeure, l'immobilisation prolongée, l'obésité (BMI > 30 kg/m²), la grossesse/le postpartum, le lupus érythémateux disséminé (LED) et le cancer. Il n'existe aucun consensus sur le rôle éventuel des varices dans la survenue d'une TEV.

Comme c'est le cas chez tous les patients en phase postopératoire, il est nécessaire d'envisager la prise de mesures prophylactiques pour prévenir la survenue d'une TEV après la chirurgie. Si une immobilisation prolongée fait suite à une chirurgie électorale, il est recommandé d'arrêter

temporairement le THS 4 à 6 semaines plus tôt. Le traitement ne doit pas être réinstauré avant que la patiente ne soit complètement mobilisée.

- Chez les femmes sans antécédent personnel de TEV mais ayant un parent au premier degré présentant un antécédent de thrombose à un jeune âge, un dépistage peut être proposé après un conseil soigneux concernant ses limitations (seule une proportion des anomalies thrombophiliques est identifiée par le dépistage).
- Si on identifie une anomalie thrombophile qui va de pair avec une thrombose chez des membres de la famille, ou si l'anomalie est 'sévère' (p.ex. déficiences en antithrombine, en protéine S ou en protéine C, ou une combinaison d'anomalies), un THS est contre-indiqué.
- Les femmes recevant déjà un traitement anticoagulant chronique nécessitent une évaluation soigneuse du rapport risques/bénéfices concernant l'utilisation d'un THS.
- Si une TEV se produit après le début du traitement, celui-ci doit être interrompu. Les patientes doivent être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin dès la survenue d'un éventuel symptôme thromboembolique (p. ex. un gonflement douloureux d'une jambe, une douleur soudaine dans la poitrine, une dyspnée).

Maladie des artères coronaires (MAC)

Il n'existe aucune preuve issue d'études contrôlées randomisées relatives à la protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans MAC ayant reçu un THS œstro-progestatif combiné ou un THS à base d'œstrogènes seuls.

Traitement œstro-progestatif combiné:

Le risque relatif de MAC est légèrement augmenté pendant l'utilisation d'un THS œstro-progestatif combiné. Le risque absolu de base de présenter une MAC dépendant fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de MAC due à l'utilisation d'un œstro-progestatif est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmentera avec un âge plus avancé.

Œstrogènes seuls:

Les données contrôlées randomisées n'ont pas trouvé d'augmentation du risque de MAC chez les femmes hystérectomisées utilisant une thérapie à base d'œstrogènes seuls.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Un traitement œstro-progestatif combiné et un traitement par œstrogènes seuls sont associés à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique allant jusqu'à 1,5 fois. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ni avec le temps écoulé depuis la ménopause. Cependant, comme le risque de base d'accident vasculaire cérébral dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral augmentera avec l'âge chez les femmes utilisant un THS (voir rubrique 4.8).

Méningiome

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation de de 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. Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente, tout traitement contenant du acétate de nomégestrol doit être arrêté, par mesure de précaution.

Certaines données montrent que le risque de méningiome peut diminuer après l'arrêt du traitement par acétate de nomégestrol.

Autres affections

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées
- Les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement suivies lors d'un traitement œstrogénique seul ou d'un traitement hormonal substitutif, en raison de l'observation sous œstrogénothérapie de rares cas d'augmentation importante des triglycérides plasmatiques responsables d'une pancréatite.
- 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)

- Le THS n'améliore pas la fonction cognitive. Il existe quelques indications d'un risque accru de démence probable chez les femmes qui commencent à utiliser un THS combiné continu ou un THS à base d'œstrogènes seuls après l'âge de 65 ans.

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

Le métabolisme des œstrogènes (et des progestatifs) peut être augmenté par l'utilisation simultanée de substances connues pour induire les enzymes qui métabolisent les médicaments, plus spécifiquement les enzymes du cytochrome P450, comme les antiépileptiques (p. ex. le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine) et les anti-infectieux (p. ex. la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, l'éfavirenz).

Bien que le ritonavir et le nelfinavir soient connus comme inhibiteurs puissants, ils affichent au contraire des propriétés d'induction lorsqu'ils sont utilisés conjointement à des hormones stéroïdes. Les préparations à base d'herbes contenant du millepertuis (*Hypericum Perforatum*) peuvent induire le métabolisme des œstrogènes et des progestatifs. Cliniquement, une augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet et à des modifications du profil de saignement utérin.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Nomegestrol Stragen n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient au cours du traitement par Nomegestrol Stragen, la prise du médicament doit immédiatement être arrêtée.

Au niveau clinique, les données relatives à un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent aucun effet négatif de l'acétate de nomegestrol sur le fœtus.

A ce jour, les résultats de la plupart des études épidémiologiques concernant l'exposition accidentelle du fœtus à des associations œstrogènes + progestatifs n'indiquent pas d'effets tératogènes ou foetotoxiques.

Allaitement

Ce médicament n'est pas indiqué pendant l'allaitement. Le passage des stéroïdes dans le lait maternel doit être pris en considération.

Fertilité

L'expérience au sujet de la fertilité chez la femme est limitée.

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

Aucun effet ou un effet négligeable.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés au traitement, de tout degré, sont énumérés ci-après par système de classe d'organe selon la terminologie MedDRA, par fréquence et degré de sévérité. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences: 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 $< 1/10\ 000$ et fréquence indéterminée

(ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			méningiome	
Affections vasculaires				accidents thromboemboliques veineux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Réaction cutanée allergique
Affections gastro-intestinales				Affections gastro-intestinales
Affections des organes de reproduction et du sein		Changements du cycle menstruel, Aménorrhée, Saignements intercurrents		
Affections neurologiques	Céphalées			

Description d'effets indésirables sélectionnés observés dans le cadre d'un THS*Risque de cancer du sein*

- On a rapporté une augmentation allant jusqu'à 2 fois du risque de voir diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes prenant un traitement œstro-progestatif combiné pendant plus de 5 ans.
- Toute augmentation du risque est substantiellement plus faible chez les utilisatrices d'un traitement à base d'œstrogènes seuls que chez celles utilisant des combinaisons œstro-progestatives.
- Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).
- Les résultats de la plus vaste étude randomisée contre placebo (l'étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-dessous.

Million Women Study – Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Catégorie d'âge (années)	Cas additionnels par 1 000 utilisatrices n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans*	Rapport de risque & IC à 95%#	Cas additionnels par 1 000 utilisatrices de THS sur une période de 5 ans (IC à 95%)
THS à base d'œstrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Œstro-progestatif combiné			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
#Rapport de risque global. Le rapport de risque n'est pas constant mais augmentera avec la durée de l'utilisation. Remarque: Vu que l'incidence de fond du cancer du sein diffère selon le pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein se modifiera proportionnellement également.			

*Données provenant des taux d'incidence de base dans les pays développés

Études WHI US – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Catégorie d'âge (années)	Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Rapport de risque & IC à 95%	Cas additionnels par 1 000 utilisatrices de THS pendant 5 ans (IC à 95 %)
OEC œstrogènes seuls			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
OEC + MPA œstrogène & progestatif‡			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

* *Étude WHI chez des femmes sans utérus, qui n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein.*

‡ Lorsque l'analyse a été limitée aux femmes qui n'avaient pas utilisé de THS avant l'étude, il n'y a pas eu d'augmentation du risque apparent pendant les 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices.

*Risque de cancer de l'endomètre*Femmes ménopausées avec un utérus

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1 000 femmes avec un utérus n'utilisant pas de THS.

Chez les femmes avec un utérus, l'utilisation d'un THS à base d'œstrogènes seuls n'est pas recommandée parce que ce traitement augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4). En fonction de la durée d'utilisation de l'œstrogène seul et de la dose d'œstrogène, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre a varié dans les études épidémiologiques entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour chaque tranche de 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'addition d'un progestatif au traitement par œstrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle peut prévenir cette augmentation du risque. Dans la Million Women Study, l'utilisation pendant cinq ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR de 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.

Risque de thromboembolie veineuse

Le THS est associé à une multiplication par 1,3 à 3 du risque relatif de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c.à.d. une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue d'un tel incident est plus probable au cours de la première année d'utilisation d'un THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés:

Études WHI – Risque additionnel de TEV**pendant 5 ans d'utilisation**

Catégorie d'âge (années)	Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Rapport de risque et IC à 95%	Cas additionnels par 1 000 utilisatrices de THS
(Estrogène oral seul*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
(Estro-progestatif combiné oral			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3) -	5 (1 - 13)

*Etude chez des femmes sans utérus

Risque de maladie coronarienne

- Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices d'un THS œstro-progestatif combiné après l'âge de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

- L'utilisation d'une thérapie à base d'un œstrogène seul et d'un œstrogène + progestatif est associée à un risque relatif jusqu'à 1,5 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'est pas augmenté pendant l'utilisation d'un THS.
- Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais comme le risque de base dépend étroitement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébrale chez les femmes qui utilisent un THS augmentera avec l'âge, voir rubrique 4.4.

Etudes WHI combinées – Risque additionnel d'accident vasculaire cérébral ischémique* pendant 5 ans d'utilisation

Catégorie d'âge (années)	Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Rapport de risque et IC à 95%	Cas additionnels par 1 000 Utilisatrices de THS pendant 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1, 1,6)	3 (1-5)

* Aucune différenciation n'a été faite entre l'accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique.

D'autres réactions indésirables ont été rapportées en association avec un traitement œstro-progestatif (Effets indésirables - d'habitude des effets de classe - communs pour tous les produits THS)

- Maladie de la vésicule biliaire
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané: chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire
- Démence probable après l'âge de 65 ans (voir rubrique 4.4)

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l' Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES.

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques, aucun cas d'effets délétères n'a été rapporté lorsque la dose maximale administrée aux patients pendant plusieurs semaines était jusqu'à 10 fois supérieure à la dose recommandée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Groupe des hormones - progestatifs, code ATC: G03DB04
Progestatif dérivé de la 19-nor-progestérone.

Administré du 15ème au 24ème jour inclus à une dose de 5 mg par jour, l'acétate de nomégestrol réprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue les taux circulants d'œstrogènes et bloque la libération de progestérone.

Un progestatif vrai, compensant l'insuffisance en progestérone.

L'affinité de l'acétate de nomégestrol pour le récepteur de la progestérone est 2,5 fois plus élevée que celle de l'hormone naturelle.

Dépourvu d'activités androgénique, anabolisante, œstrogénique ou corticosurrénalienne; n'interfère ni avec le métabolisme des glucides, ni avec l'équilibre hydro-électrolytique; n'affecte pas la clairance de la BSP.

L'ensemble des études cliniques et biologiques révèle une bonne tolérance générale et digestive de l'acétate de nomégestrol sans effets indésirables hormonaux, vasculaires, hépatiques ou métaboliques.

Etant donné que les œstrogènes stimule la croissance de l'endomètre, les œstrogènes non opposés augmentent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. Chez les femmes non hystérectomisées, l'ajout d'un progestatif réduit considérablement le risque induit par les œstrogènes d'une hyperplasie de l'endomètre.

Méningiome

D'après les résultats d'une étude de cohorte épidémiologique française, une association dose cumulée-dépendante entre 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 - 5 mg d'acétate de nomégestrol. L'incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie a été comparée entre les femmes exposées acétate de nomégestrol (dose cumulée >0,15 g) et les femmes très faiblement exposées à 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 à 95%) ^a
Légèrement exposé (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.

Exposé à > 0,15	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
De 1,2 to 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
De 3,6 to 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 5 mg/jour pendant 14 jours chaque mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques réalisées après l'administration d'une dose unique indiquent que:

- **L'absorption digestive est rapide, avec un pic plasmatique atteint environ 2 heures après la prise du produit.**
- Comme la progestérone (97,2 à 97,6%), l'acétate de nomégestrol se lie fortement aux protéines plasmatiques (97,7 ± 0,1 %). L'acétate de nomégestrol ne se lie ni à la SHBG ni à la CBG.
- Les métabolites principaux sont des dérivés hydroxylés; ils sont partiellement conjugués (glucuroconjugaison et sulfoconjugaison); ils sont éliminés principalement dans les selles et partiellement dans les urines.
- La demi-vie d'élimination est d'environ 40 heures.

La bonne disponibilité de l'acétate de nomégestrol après administration orale, sa longue demi-vie et son élimination justifient une seule administration par jour.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune donnée n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté,
Cellulose microcristalline,
Silice colloïdale,
Palmitostéarate de glycérol.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Résumé des caractéristiques du produit

Plaquette: PVC/aluminium.

Présentations: 1 x 10 comprimés,
3 x 10 comprimés,
3 x 14 comprimés,
6 x 10 comprimés,
6 x 14 comprimés,
9 x 10 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
DK-3400 Hillerød
Danemark

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE327047

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

Date de première autorisation: 03/11/2008
Date de dernier renouvellement: 25/02/2014

10. DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 02/2023