

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nogest 5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'acétate de nomégestrol, 5 mg.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 120,99 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc oblong avec barre de cassure.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Chez les femmes pré-ménopausées : traitement des troubles du cycle menstruel associés à une sécrétion insuffisante ou absente de progestérone, notamment en cas de :

- anomalies du cycle menstruel: oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après évaluation étiologique) ;
- saignement génital fonctionnel: métrorragie, ménorragie, y compris saignements associés à la présence de léiomyomes utérins ;
- symptômes fonctionnels avant ou pendant les règles: dysménorrhée primaire, syndrome prémenstruel, mastodynie cyclique.

Chez les femmes post-ménopausées: comme traitement hormonal substitutif (THS) pour les symptômes de déficit en œstrogènes en association avec des œstrogènes chez les femmes ayant un utérus intact dont les dernières règles remontent au moins à 6 mois.

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

L'expérience acquise dans le traitement de femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose habituelle est de 1 comprimé par jour (5 mg/jour).

- Chez les femmes pré-ménopausées : la posologie habituelle consiste en un traitement de 10 jours, avec 1 comprimé par jour des jours 15 à 24 inclus du cycle menstruel.
- Femmes ménopausées ou en aménorrhée : la posologie de Nogest dépend du mode de traitement hormonal substitutif. En cas de traitement séquentiel continu ou cyclique, Nogest est prescrit pendant 10 à 14 jours par cycle.

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

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

Il n'existe pas d'indication justifiant l'utilisation de Nogest chez l'enfant.

4.3 Contre-indications

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein.
- Diagnostic ou suspicion de tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes (p. ex. cancer de l'endomètre).
- Existence ou antécédents de méningiomes.
- Saignement génital non diagnostiqué.
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée.
- Thromboembolie veineuse passée ou en cours (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Troubles thrombophiliques connus (p. ex. déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique 4.4).
- Maladie thromboembolique artérielle récente ou active (p. ex. angine de poitrine, infarctus du myocarde).
- Maladie hépatique aiguë ou antécédent de maladie hépatique tant que les tests de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.
- Porphyrurie.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Dans le cadre du traitement des symptômes post-ménopausiques, le THS ne doit être instauré que si les symptômes ont un impact négatif sur la qualité de vie. Dans tous les cas, une évaluation soignée des risques et bénéfices doit être menée au moins une fois par an et le THS ne devra être poursuivi que si les bénéfices sont supérieurs aux risques.
- Les données concernant les risques associés au THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, en raison du faible risque absolu encouru par les femmes plus jeunes, la balance bénéfice-risque peut être plus favorable chez ces femmes que chez les femmes plus âgées.
- Nogest n'est pas destiné à un usage contraceptif.

Examen clinique et surveillance

- Avant d'instaurer ou de reprendre un THS, il est recommandé de procéder à une anamnèse personnelle et familiale complète. Un examen physique (y compris gynécologique et mammaire) doit être pratiqué, en tenant compte de cela et des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant le traitement, des contrôles réguliers sont recommandés avec une fréquence et une nature adaptées à chaque femme. Les femmes doivent être informées que tout changement au niveau de leurs seins doit être signalé à leur médecin ou infirmière (voir paragraphe ci-dessous 'Cancer du sein'). Les examens, y compris les examens d'imagerie adaptés, comme la mammographie, doivent être effectués en accord avec les pratiques de dépistage en vigueur, tout en étant adaptés aux besoins cliniques de la personne.
- Avant de débiter le traitement pour certaines indications, comme les saignements utérins, l'aménorrhée ou la dysménorrhée, un examen étiologique préalable doit être réalisé pour s'assurer de la nature fonctionnelle de l'affection. Un examen clinique, éventuellement complété par d'autres analyses, est particulièrement recommandé pour s'assurer de l'absence de cancer de l'utérus (col, endomètre) et de cancer du sein.

Affections nécessitant une surveillance

- En cas de présence, d'antécédents et/ou d'aggravation au cours d'une grossesse ou d'un traitement hormonal antérieur d'une des affections suivantes, la patiente doit être étroitement surveillée. Il faut tenir compte du fait que ces affections peuvent réapparaître ou s'aggraver pendant le traitement par Nogest, en particulier :
 - Léiomyome (fibromes utérins) ou endométriose
 - Facteurs de risque d'affections thromboemboliques (voir ci-dessous)
 - Facteurs de risque de tumeurs œstrogéno-dépendantes, p. ex. cancer du sein chez une parente au premier degré

- Hypertension
- Affections hépatiques (p. ex. adénome hépatique)
- Diabète sucré, avec ou sans atteinte vasculaire
- Lithiase biliaire
- Migraine ou céphalées (sévères)
- Lupus érythémateux disséminé
- Antécédents d'hyperplasie de l'endomètre (voir ci-dessous)
- Épilepsie
- Asthme
- Otosclérose

Motifs d'interruption immédiate du traitement

Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'une contre-indication et dans les situations suivantes:

- Ictère ou détérioration de la fonction hépatique
- Augmentation significative de la tension artérielle
- Nouvel épisode de céphalées de type migraineux
- Grossesse

Hyperplasie et cancer de l'endomètre

- Chez les femmes dont l'utérus est intact, le risque d'hyperplasie de l'endomètre et de carcinome est augmenté si les œstrogènes sont administrés seuls sur de longues périodes. Le risque de cancer de l'endomètre constaté parmi les utilisatrices d'œstrogènes seuls peut être 2 à 12 fois plus élevé par rapport aux non-utilisatrices, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'œstrogènes (voir rubrique 4.8). À l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.
- L'association cyclique d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois/par cycle de 28 jours, ou un traitement œstroprogestatif combiné continu chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie prévient le risque supplémentaire associé au THS à base d'œstrogènes seuls.
- Des métrorragies et du spotting peuvent survenir pendant les premiers mois du traitement. S'ils apparaissent quelque temps après le début du traitement, ou s'ils se poursuivent à l'arrêt du traitement, la cause doit en être recherchée, éventuellement en pratiquant une biopsie de l'endomètre pour exclure une tumeur de l'endomètre.

Cancer du sein

L'ensemble des données suggère un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un THS œstroprogestatif combiné et éventuellement aussi un THS à base d'œstrogènes seuls, qui est fonction de la durée de prise du THS.

Traitement œstroprogestatif combiné

- L'essai clinique randomisé placebo-contrôlé Women's Health Initiative (WHI) et les études épidémiologiques constatent de manière cohérente un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un THS œstroprogestatif combiné qui devient évident au bout de 3 ans environ (voir rubrique 4.8).

Traitement à base d'œstrogènes seuls

- L'essai WHI n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant subi une hystérectomie et prenant un THS à base d'œstrogènes seuls. La plupart des études observationnelles ont constaté une légère augmentation du risque de diagnostic de cancer du sein, nettement inférieure à celle observée chez les utilisatrices de traitements œstroprogestatifs combinés (voir rubrique 4.8).

Le risque supplémentaire devient évident au bout de quelques années d'utilisation, mais revient à la valeur de base dans les quelques années (5 au plus) qui suivent l'arrêt du traitement.

Le THS, en particulier le traitement œstroprogestatif combiné, augmente la densité des images mammographiques, ce qui peut avoir un impact négatif sur le dépistage radiologique du cancer du sein.

Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est bien plus rare que le cancer du sein. L'utilisation à long terme (au moins 5 à 10 ans) de produits de THS à base d'œstrogènes seuls a été associée à un risque légèrement augmenté de cancer de l'ovaire (voir rubrique 4.8). Certaines études, y compris l'essai WHI, suggèrent que l'utilisation à long terme d'un THS œstroprogestatif combiné peut conférer un risque similaire ou légèrement inférieur (voir rubrique 4.8).

Thromboembolie veineuse

- Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus important de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue d'un tel évènement est plus probable au cours de la première année du THS qu'après (voir rubrique 4.8).
- Les patientes ayant des affections thrombophiliques connues présentent un risque accru de TEV et le THS peut augmenter ce risque. Le THS est donc contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).
- Les facteurs de risque généralement reconnus de TEV incluent : utilisation d'œstrogènes, âge plus avancé, chirurgie majeure, immobilisation prolongée, obésité (BMI > 30 kg/m²), grossesse/post-partum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. Aucun consensus n'a été atteint sur le rôle possible des varices dans la TEV.
- Comme chez tous les patients postopératoires, des mesures prophylactiques doivent être envisagées pour prévenir les TEV qui surviennent après une intervention chirurgicale. Si une immobilisation prolongée est prévue après une intervention chirurgicale planifiée, il est recommandé d'interrompre le THS 4 à 6 semaines plus tôt. Le traitement ne doit pas être repris tant que la patiente n'aura pas retrouvé toute sa mobilité.
- Chez les femmes sans antécédent de TEV, mais dont l'un des parents au premier degré présente un antécédent de thrombose à un âge jeune, le dépistage peut être proposé après avoir expliqué clairement ses limites (seule une partie des anomalies thrombophiliques peut être identifiée par le dépistage).
- Si l'on identifie une anomalie thrombophile qui ségrège une thrombose chez des membres de la famille, ou si l'anomalie est dite « sévère » (p. ex. déficits en antithrombine, protéine S ou protéine C, ou une association de déficits), le THS est contre-indiqué.
- Pour les femmes déjà sous traitement anticoagulant chronique, le rapport bénéfice/risque d'utilisation d'un THS doit être soigneusement évalué.
- Si une TEV se développe après le début du traitement, celui-ci doit être interrompu. Les patientes doivent être informées qu'elles doivent contacter immédiatement leur médecin dès la survenue d'un éventuel symptôme thromboembolique (p. ex. gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Maladie coronarienne

Les essais contrôlés randomisés n'ont pas montré une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante ayant reçu un THS œstroprogestatif combiné ou à base d'œstrogènes seuls.

Traitement œstroprogestatif combiné

Le risque relatif de maladie coronarienne au cours de l'utilisation d'un THS œstroprogestatif combiné est légèrement augmenté. Étant donné que le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires liés à l'utilisation d'œstrogènes + progestatifs est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmente au fur et à mesure que l'âge avance.

Traitement à base d'œstrogènes seuls

Les données contrôlées randomisées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes ayant subi une hystérectomie et utilisant un traitement à base d'œstrogènes seuls.

Accident vasculaire ischémique

- Les traitements hormonaux à base d'œstrogènes seuls ou d'une combinaison œstroprogestative sont associés à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'accident vasculaire ischémique. Le risque relatif ne varie pas en fonction de l'âge ou du délai écoulé depuis la ménopause. En revanche, étant donné que le risque initial d'AVC dépend fortement de l'âge, le risque global d'AVC chez les utilisatrices d'un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Méningiomes

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation de Nogest, 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 Nogest doit être arrêté, par mesure de précaution.

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

Autres maladies

- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être suivies de près pendant le traitement œstrogénique ou hormonal substitutif, car de rares cas d'augmentations importantes des triglycérides plasmatiques ayant entraîné une pancréatite ont été signalés avec le traitement à base d'œstrogènes dans ces conditions.
- L'utilisation d'un THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données mettent en évidence un risque accru de démence probable chez les femmes commençant à utiliser un THS œstroprogestatif combiné continu ou à base d'œstrogènes seuls après l'âge de 65 ans.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption due 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 œstrogènes et progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de substances connues pour induire les enzymes qui métabolisent les médicaments, en particulier les enzymes du cytochrome P450, comme les antiépileptiques (p. ex. phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) et les anti-infectieux (p. ex. rifampicine, rifabutine, névirapine et éfavirenz).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme inhibiteurs puissants, affichent par contraste des propriétés inductrices lorsqu'ils sont utilisés simultanément avec les hormones stéroïdiennes. Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent induire le métabolisme des œstrogènes et des progestatifs.

D'un point de vue clinique, une augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut causer une diminution de l'effet et des modifications du profil des saignements utérins.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitementGrossesse

Nogest n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient au cours du traitement par Nogest, celui-ci devra être immédiatement interrompu.

Cliniquement, les données sur un nombre limité de grossesses exposées à l'acétate de nomégestrol n'ont apparemment révélé aucun effet délétère de l'acétate de nomégestrol sur le fœtus. À l'heure actuelle, les résultats de la plupart des études épidémiologiques portant sur les expositions fœtales accidentelles à l'association œstrogènes et progestatifs n'indiquent pas d'effets tératogènes ou fœtotoxiques.

Allaitement

Les stéroïdes sont excrétés en faibles quantités dans le lait maternel. Nogest n'est donc pas recommandé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les données sur la fertilité chez l'homme ou la femme sont limitées.

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

Nogest n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

Classe de système d'organe	Effet indésirable fréquent >1/100, <1/10	Effet indésirable peu fréquent >1/1 000, <1/100	Effet indésirable rare >1/10 000, <1/1000	Effet indésirable très rare <1/10 000
Affections gastro-intestinales				Troubles gastro-intestinaux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Éruption cutanée allergique
Affections du système nerveux	Maux de tête			
Affections vasculaires				Troubles thromboemboliques veineux
Affections des organes de reproduction et du sein		Modification des règles, aménorrhée, saignements en dehors des règles		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)			Méningiome	

D'autres effets indésirables ont été signalés en association avec un traitement œstroprogestatif :

- Calculs biliaires.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : mélasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.
- Démence probable au-delà de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Description des effets indésirables sélectionnés observés dans le contexte d'un THS

Risque de cancer du sein

- Un risque jusqu'à 2 fois plus élevé de développer un cancer du sein est signalé chez les femmes prenant un traitement œstroprogestatif combiné pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque constatée chez les utilisatrices d'un traitement à base d'œstrogènes seuls est nettement plus faible que celle constatée chez les utilisatrices d'une association œstrogènes-progestatifs.
- Le niveau de risque dépend de la durée d'utilisation (voir rubrique 4.4).
- Les résultats de la plus grande étude randomisée placebo-contrôlée (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-dessous.

Étude Million Women Study – Risque supplémentaire estimé de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Intervalle d'âge (ans)	Cas supplémentaires pour 1000 femmes n'ayant jamais utilisé de THS sur une période de 5 ans*	Risque relatif et IC 95 % [#]	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
THS à base d'œstrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Association œstroprogestative			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
<p>[#] Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant, mais augmente avec la durée d'utilisation.</p> <p>Remarque : l'incidence de base du cancer du sein étant différente d'un pays membre de l'UE à l'autre, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein varie également proportionnellement.</p>			

*D'après les taux d'incidence de base dans les pays développés

Études WHI réalisées aux États-Unis – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation

Intervalle d'âge (ans)	Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif et IC 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Œstrogènes équinés conjugués seuls			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
Œstrogènes et progestatifs CEE+MPA[‡]			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

*Étude WHI chez des femmes sans utérus, n'ayant pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer du sein.

[‡]Après restriction de l'analyse aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, aucune augmentation du risque n'a été mise en évidence au cours des 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 ayant un utérus

Le risque de cancer de l'endomètre s'élève à près de 5 femmes sur 1000 ayant 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, car il augmente le risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

Selon la durée d'utilisation des œstrogènes seuls et la dose d'œstrogènes, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dans les études épidémiologiques varie de 5 à 55 cas supplémentaires diagnostiqués sur 1000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'association d'un progestatif à un traitement à base d'œstrogènes seuls pendant au moins 12 jours du cycle peut prévenir l'augmentation de ce risque. Dans l'étude Million Women Study, l'utilisation d'un THS combiné (séquentiel ou continu) sur 5 ans 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 au long cours d'un THS à base d'œstrogènes seuls ou d'une association œstroprogestative est associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Dans l'étude Million Women Study, 5 années de THS ont donné 1 cas supplémentaire sur 2500 utilisatrices.

Risque de thromboembolie veineuse

Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus important de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue

d'un tel évènement est plus probable dans la première année d'utilisation d'un THS (voir rubrique 4.4).
Présentation des résultats des études WHI :

Études WHI – Risque supplémentaire de TEV sur 5 ans d'utilisation

Intervalle d'âge (ans)	Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices d'un THS
Traitement oral par œstrogènes seuls			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Traitement oral par une association œstroprogestative			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

* Étude réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie

Risque de maladie coronarienne

- Le risque de coronaropathie est légèrement accru chez les utilisatrices d'un THS œstroprogestatif combiné après l'âge de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire ischémique

- L'utilisation de traitements hormonaux à base d'œstrogènes seuls ou d'une association œstroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'accident vasculaire ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'augmente pas avec l'utilisation d'un THS.
- Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ou de la durée d'utilisation, mais le risque de départ étant fortement corrélé à l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Études WHI combinées – Risque supplémentaire d'accident vasculaire ischémique* sur 5 ans d'utilisation

Intervalle d'âge (ans)	Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Cas supplémentaires pour 1000 femmes utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

* Aucune différenciation n'a été pratiquée entre AVC ischémique et AVC hémorragique

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

En Belgique: l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be

En Luxembourg: la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél.: (+352) 2478 5592

e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Les essais cliniques n'ont pas permis d'observer des cas d'effets nocifs lorsque la plus forte dose administrée aux patientes pendant plusieurs semaines s'est élevée jusqu'à 10 fois la dose recommandée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Hormones/progestatifs, code ATC : G03DB04.
Progestatif dérivé de la 19-nor-progestérone.

Les œstrogènes stimulent la croissance de l'endomètre, donc en absence de restriction, ils favorisent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'ajout d'un progestatif réduit sensiblement le risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les œstrogènes chez les femmes ayant un utérus intact.

Mécanisme d'action

L'administration de 5 mg d'acétate de nomégestrol par jour, des jours 5 à 24, supprime le pic d'ovulation de la gonadotrophine, diminue le taux d'œstrogènes circulants et bloque la libération de progestérone.

Effets pharmacodynamiques

Véritable progestatif qui compense l'insuffisance de progestérone. L'affinité de l'acétate de nomégestrol pour le récepteur de progestérone est 2,5 fois supérieure à celle de l'hormone naturelle.

L'acétate de nomégestrol est dépourvu de toute activité androgénique, anabolisante, œstrogénique et corticosurrénale. Aucune interférence n'a été observée avec le métabolisme des carbohydrates, ni avec l'équilibre hydro-électrolytique. L'acétate de nomégestrol n'affecte pas la clairance de la bromesulfonephtaléine.

Efficacité et sécurité clinique

Toutes les études cliniques et biologiques révèlent que Nogest présente une bonne tolérance générale et digestive, sans effet indésirable secondaire hormonal, hépatique, vasculaire ou métabolique.

Méningiome

D'après les résultats d'une étude de cohorte épidémiologique française, une association dose cumulée-dépendante entre Nogest 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 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).

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 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 5 mg/jour pendant 14 jours chaque mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques, menées après administration d'une dose unique, indiquent que:

Absorption

L'absorption digestive est rapide, avec des pics plasmatiques atteints 2 heures après la prise du produit.

Distribution

L'acétate de nomégestrol présente un fort taux de liaison aux protéines plasmatiques de $97,7 \pm 0,1$ %, similaire à celui de la progestérone (97,2 à 97,6 %). L'acétate de nomégestrol ne se lie ni à la SHBG, ni à la CBG.

Biotransformation

Les métabolites principaux sont les dérivés hydroxylés. Ils sont partiellement conjugués (glucuro- et sulfoconjugués), leur élimination se produit principalement par la voie intestinale et en partie par la voie urinaire.

Élimination

La demi-vie d'élimination est d'environ 40 heures.

La bonne disponibilité de l'acétate de nomégestrol après administration orale et sa longue demi-vie permettent une seule administration quotidienne.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune donnée n'est disponible.

6. DONNÉES 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

Plaquette thermoformée : PVC/aluminium.
Présentations : 1x 10, 3x 10, 3x 14, 6x 10, 6x 14, 9x 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 MARCHÉ

Ceres Pharma NV
Kortrijksesteenweg 1091 bus B
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE325367

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 6/10/2008

Date de renouvellement de l'autorisation : 20/01/2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

12/2022