

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lutenyl 5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient (à effet notoire) : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimés blancs, en forme de tige, avec une barre de cassure.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Chez la femme avant la ménopause, Lutenyl est indiqué dans les troubles menstruels associés à une sécrétion insuffisante ou absente de progestérone, notamment en cas de :

- anomalies de la durée du cycle: oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique) ;
- hémorragies génitales fonctionnelles: métrorragie, ménorragie, incluant celles consécutives aux fibromes;
- symptômes fonctionnels précédant les règles ou survenant pendant les règles: dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynie cyclique.

Chez la femme postménopausée : en tant qu'hormonothérapie substitutive, en association avec un œstrogène.

L' utilisation d'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

Posologie

La posologie quotidienne habituelle est de 5 mg, soit 1 comprimé.

Chez la femme non ménopausée, le traitement habituel dure 10 jours par cycle, du 15^e au 24^e jour inclus.

Chez la femme ménopausée ou en cas d'aménorrhée, les modalités du traitement dépendent des modalités de l'œstrogénothérapie de substitution. Dans les schémas séquentiels, on prescrit

Lutenyl 10 à 14 jours par cycle.

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

Population pédiatrique

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- (Antécédents d')accidents thromboemboliques artériels (à savoir, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, angine de poitrine)
- (Antécédents d')accidents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde)
- Maladie hépatique aiguë ou antécédent de maladie hépatique tant que les tests de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale
- Hémorragies génitales non diagnostiquées
- Antécédent ou suspicion de cancer du sein ou de méningiome, sauf en cas de statut négatif avéré aux récepteurs de la progestérone.
- Diagnostic ou suspicion de tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes (p. ex. cancer de l'endomètre).
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée.
- Troubles thrombophiliques connus (p. ex. déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir rubrique 4.4).
- Porphyrie.
- Existence ou antécédents de méningiomes.

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 soigneuse 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 relatives aux risques associés aux THS dans le traitement de la ménopause précoce sont limitées. Cependant, compte-tenu du faible risque absolu chez les femmes plus jeunes, la balance bénéfice/risque pourrait être plus favorable chez ces dernières que chez les femmes plus âgées.

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.

Dans certaines indications, telles que l'hémorragie utérine, l'aménorrhée, la dysménorrhée, il est nécessaire d'entreprendre au préalable un bilan étiologique afin de s'assurer du caractère fonctionnel de l'affection avant de commencer le traitement.

Il est notamment conseillé de s'assurer par un examen clinique, éventuellement complété par des examens complémentaires, de l'absence d'un cancer de l'utérus (col, endomètre) et 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 Lutényl, 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).

Méningiome :

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. Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente, tout traitement contenant d'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 l'acétate de nomégestrol.

Autres maladies

Les œstrogènes peuvent induire une rétention hydrique ; les patientes ayant des maladies cardiaques ou rénales doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite.

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.

Les œstrogènes peuvent augmenter les taux de TBG (thyroxine-binding globulin, globuline fixant la thyroxine), ce qui peut induire une augmentation des taux circulants d'hormone thyroïdienne, comme le reflète la mesure des taux de PBI (protein-bound iodine, iode lié aux protéines), des taux de T4 (mesurés sur colonne ou par dosage radio-immunologique) ou des taux de T3 (mesurés par dosage radio-immunologique). La fixation de la T3 sur les résines est réduite, suite à l'élévation des taux de TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et T3 restent inchangées. Les taux sériques des autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoïd binding globuline, transcortine) et la SHBG (globuline se liant aux hormones sexuelles), peuvent augmenter, ce qui induit une élévation respective des taux sanguins de corticostéroïdes et d'hormones sexuelles. Les concentrations des fractions libres ou des fractions biologiques actives des hormones sont inchangées. Les taux d'autres protéines plasmatiques peuvent également augmenter (angiotensine/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

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 est contre-indiqué chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Le métabolisme de l'acétate de nomégestrol faisant intervenir plusieurs isoenzymes du cytochrome P450, en cas d'association à un inducteur enzymatique, une diminution de l'efficacité du progestatif et des modifications du profil des saignements utérins peuvent survenir. Ceci peut entre autres se produire en cas d'utilisation des médicaments suivants: carbamazépine, griséofulvine, phénobarbital

et barbituriques, phénytoïne, primidone, rifampicine, rifabutine, névirapine et éfavirenz et en cas d'utilisation de millepertuis (herbe de Saint-Jean).

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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament n'est pas indiqué durant la grossesse. Si une grossesse survient au cours du traitement par Lutenyl, 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 foetotoxiques.

Allaitement

Ce médicament est déconseillé durant l'allaitement, vu le passage des stéroïdes dans le lait maternel doit être pris en considération.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés lors du traitement par Lutenyl avec les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Peu fréquent:

Modification des règles, aménorrhée, saignements intercurrents.

Rare:

Méningiome.

Très rare :

Éruption cutanée allergique, accidents thromboemboliques veineux, troubles gastro-intestinaux.

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. 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> <p>*D'après les taux d'incidence de base dans les pays développés.</p>			

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)

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 en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance –Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be, et au Luxembourg via Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Au cours des essais cliniques, l'administration de doses supérieures à 10 fois la dose thérapeutique

durant plusieurs semaines n'a induit aucune conséquence négative pour la santé des sujets.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles - Progestatifs, code ATC : G03DB04
Progestatif dérivé de la 19-nor-progestérone

Mécanisme d'action

- Administré du 15^e au 24^e jour inclus, à la dose habituelle de 5 mg par jour, Lutenyl réprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue les taux d'oestrogènes circulants et empêche la sécrétion de progestérone.

Effets pharmacodynamiques

- Gestagène vrai, compensant l'insuffisance en progestérone.
L'affinité de l'acétate de nomégestrol pour le récepteur de la progestérone est 2,5 fois supérieure à celle de la progestérone.
- Dépourvu d'activités androgénique, anabolisante, oestrogénique, corticosurrénalienne; n'interfère ni avec le métabolisme des glucides, ni avec celui de l'eau et électrolytes; n'affecte pas la clairance de la BSP.

Efficacité et sécurité clinique

- L'ensemble des études cliniques et biologiques révèle une bonne tolérance générale et digestive de Lutenyl sans effets parallèles indésirables: hormonaux, vasculaires, hépatiques ou métaboliques.

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 - 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 à 95%) ^a
Légerement 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]

^aRapport 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 administration d'une dose unique, indiquent que:

Absorption

- l'absorption digestive est rapide, le pic plasmatique se situe aux alentours de la 2e heure.

Distribution

- comme la progestérone (97,2 à 97,6 %), l'acétate de nomégestrol se lie fortement aux albumines plasmatiques (97,7 ± 0,1 %). Il ne se lie ni à la SHBG ni à la CBG.

Biotransformation

- les métabolites principaux sont des dérivés hydroxylés; ils sont partiellement conjugués (glucuro- et sulfoconjugués); leur élimination s'effectue surtout par voie intestinale, partiellement par voie urinaire.

Élimination

- la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 40 heures.

La bonne absorption de Lutenyl après administration orale, sa demi-vie longue et son élimination justifient une seule prise quotidienne.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pas de données disponibles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose
Cellulose microcristalline
Distéarate de glycérol
Silice (Aerosil 200)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

48 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à température ambiante (15-25°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette de 10, 30, 60 ou 90 comprimés (PVC - Aluminium)
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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1
D01YE64
Irlande

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE191195
LU: 2009100581
0309999 LUTENYL CPR. 5 MG 1*30 CPR.SS BLIST
0525279 LUTENYL CPR. 5 MG 1*90 CPR.SS BLIST.

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

Date de première autorisation : 16/03/1998
Date de dernier renouvellement : 19/06/2009.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte: **11/2024**.
Date d'approbation: **12/2024**