

MONOGRAPHIE

NORLUTATE®

(Comprimés d'acétate de noréthindrone, USP)

5 mg

Agent progestatif

ERFA
Canada 2012 Inc.

8250 Décarie Blvd, suite 110
Montréal, QC
Canada, H4P 2P5

DATE DE PRÉPARATION : 02-Aug-2005

DATE DE RÉVISION : 29-Nov-2010

NUMÉRO DE CONTRÔLE : 141237

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
SURDOSAGE	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE	28

NORLUTATE

(Comprimés d'acétate de noréthindrone, USP)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé de 5mg	Acacia, amidon de maïs, AD&C rouge n° 3, AD&C jaune n° 10, lactose, stéarate de magnésium, sucre et talc <i>Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NORLUTATE (acétate de noréthindrone) est indiqué dans le traitement de :

- l'aménorrhée
- l'endométriose
- l'hémorragie utérine anormale causée par un déséquilibre hormonal, en l'absence d'états pathologiques organiques tels que les fibromes sous-muqueux ou le cancer de l'utérus

Note : NORLUTATE (acétate de noréthindrone) ne doit être prescrit qu'aux femmes dont l'utérus est intact.

Sous-ensembles de patientes

Gériatrie : aucune donnée disponible.

Pédiatrie : aucune donnée disponible.

NORLUTATE (acétate de noréthindrone) n'a pas été approuvé comme traitement hormonal substitutif (THS) chez les femmes ménopausées ou postménopausées.

CONTRE-INDICATIONS

NORLUTATE (acétate de noréthindrone) est contre-indiqué chez les patientes qui souffrent d'un des problèmes suivants :

- Hypersensibilité au médicament ou à tout ingrédient de la formulation ou quelque ingrédient du récipient. Pour une liste complète, consulter la section « Formes posologiques, composition et conditionnement » de la monographie.
- Thromboembolie veineuse confirmée, évolutive ou antérieure (p. ex. thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) ou thrombophlébite évolutive.
- Thromboembolie artérielle évolutive ou antérieure (p. ex. accident vasculaire cérébral, infarctus de myocarde, coronaropathie).
- Anomalies fonctionnelles ou affections hépatiques caractérisées par le non-retour à la normale des épreuves fonctionnelles hépatiques.
- Néoplasie maligne oestrogénodépendante ou progestodépendante, connue ou soupçonnée (p. ex. cancer de l'endomètre).
- Cancer du sein connu ou soupçonné, ou antécédents de cancer du sein.
- Saignements génitaux anormaux non diagnostiqués.
- Perte partielle ou complète de la vue causée par une affection vasculaire ophtalmique.
- Grossesse confirmée ou soupçonnée.
- Avortement raté (avortement où le fœtus meurt mais demeure dans l'utérus pendant deux mois ou plus).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Une perte soudaine de la vue, totale ou partielle, ou la brusque apparition d'exophtalmie, de diplopie ou de migraine justifient l'arrêt du traitement jusqu'à ce que les patientes soient examinées. Si l'examen révèle une papillite ou des lésions des vaisseaux rétinien, abandonner le médicament.

La thrombophlébite et l'embolie pulmonaire se manifestent parfois chez les patientes traitées avec des hormones progestatives. Le médecin doit donc apporter une attention spéciale aux toutes premières manifestations de ces affections. Il convient de prescrire avec prudence des progestatifs aux patientes d'une population pouvant être prédisposée aux troubles thrombotiques (p. ex. antécédents d'événements thrombotiques, thrombophilie, obésité, maladie cardiovasculaire, immobilisation prolongée).

Cancer du sein

Certaines études épidémiologiques sur les utilisatrices de contraceptifs oraux ont signalé un risque relatif accru de cancer du sein, particulièrement à un âge plus précoce et apparemment en rapport avec la durée d'utilisation.³ Ces études portaient principalement sur des contraceptifs oraux en association et les données sont insuffisantes pour déterminer si l'utilisation de progestatifs seuls augmente similairement le risque. Les femmes souffrant d'un cancer du sein ne devraient pas utiliser NORLUTATE (acétate de noréthindrone) puisque le rôle des hormones femelles dans le cancer du sein n'a pas été entièrement déterminé.

Il est recommandé de ne pas prescrire de progestatifs aux femmes qui souffrent, ou ont déjà souffert d'un cancer du sein (voir **Contre-indications**).

D'autres facteurs de risque connus de cancer du sein, comme la nulliparité, l'obésité, l'apparition précoce des premières règles, l'âge avancé à la grossesse à terme et la ménopause, doivent aussi être évalués.

Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

Le rôle des progestatifs administrés en association avec des oestrogènes, est de prévenir l'hyperplasie et le carcinome de l'endomètre chez les femmes dont l'utérus est intact.

Bien que fondés sur un petit nombre de femmes, les résultats d'études sur les hormones progestatives suggèrent que les femmes qui utilisent des contraceptifs à base de progestatifs seuls présentent un risque réduit de cancer de l'endomètre. Il n'a pas été déterminé si NORLUTATE (acétate de noréthindrone) procure ou non une protection contre le cancer de l'endomètre.

Cancer de l'ovaire

Les résultats d'études épidémiologiques récentes indiquent qu'un traitement hormonal substitutif (*oestrogénothérapie simple ou association oestroprogestative*), en particulier pendant cinq ans ou plus, est associé à un risque accru de cancer de l'ovaire.

Une récente étude prospective de cohorte effectuée de 1995 à 2005 chez des femmes danoises âgées de 50 à 79 ans, conclut que peu importe la durée d'utilisation, la formulation, la posologie, le type de progestatif et la voie d'administration, le traitement hormonal est associé à un risque accru de cancer de l'ovaire.

Système cardiovasculaire

Les résultats des études HERS et HERS II (Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies) et de l'essai de la WHI (Women's Health Initiative) indiquent que l'*association oestroprogestative* comporte un risque accru de coronaropathies chez les femmes postménopausées.^{1,5,6} Les résultats de l'essai de la WHI indiquent que l'*oestrogénothérapie simple* et l'*association oestroprogestative* sont associées à une augmentation du risque d'AVC chez les femmes postménopausées.^{1,2}

Il n'a cependant pas été établi clairement si les progestatifs seuls augmentent la probabilité de maladies cardiovasculaires.

Résultats de l'essai de la WHI

Sur 10 000 femmes suivies pendant un an dans le cadre du volet de la WHI portant sur l'*association oestroprogestative*, on a décelé :

8 cas de plus d'AVC (29 femmes traitées par association oestroprogestative contre 21 recevant le placebo)

7 cas de plus de coronaropathies (37 femmes traitées par association oestroprogestative contre 30 recevant le placebo).¹

Sur 10 000 femmes traitées pendant un an dans le cadre du volet de la WHI portant sur l'*oestrogénothérapie simple* chez les femmes ayant subi une hystérectomie, on a décelé :

12 cas de plus d'AVC (44 femmes traitées par *oestrogénothérapie simple* contre 32 recevant le placebo)

Aucune différence statistiquement significative dans le taux de coronaropathies.²

Résultats des études HERS et HERS II

Dans le cadre de l'étude *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) menée auprès de femmes postménopausées souffrant de cardiopathies confirmées (n = 2 763; âge moyen de 66,7 ans), un essai clinique randomisé contrôlé contre placebo sur la prévention secondaire des coronaropathies, l'administration par voie orale de 0,625 mg/j d'oestrogènes conjugués équins (OCE) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) n'a démontré aucun effet cardiovasculaire bénéfique. Ainsi, l'association OCE et MPA n'a pas réduit le taux global de

coronaropathies chez les femmes ménopausées atteintes de coronaropathies confirmées et suivies pendant en moyenne 4,1 ans. En fait, davantage de coronaropathies ont été observées dans le groupe traité aux hormones que dans le groupe placebo durant la première année, mais non durant les années subséquentes.⁵

Parmi le groupe de femmes ayant participé à l'enquête HERS initiale, 2 321 ont accepté de participer à une étude de prolongation ouverte, désignée HERS II. La période de suivi moyenne durant cette autre phase a été de 2,7 ans, portant la période totale de suivi à 6,8 ans. Au terme de ces 6,8 années, l'hormonothérapie n'avait pas réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes souffrant de coronaropathies.⁶

Tension artérielle

La prise de progestatifs peut provoquer une élévation de la tension artérielle et entraîner une hypertension légère, modérée ou grave. C'est pourquoi la prudence est de mise avec les patientes déjà hypertendues.

Système endocrinien et métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

Une diminution de la tolérance au glucose et du métabolisme des lipides a été observée chez un pourcentage significatif de femmes pérимénopausées et postménopausées. Les patientes diabétiques ou prédisposées au diabète doivent donc faire l'objet d'un suivi étroit, afin de déceler toute modification dans le métabolisme des glucides ou des lipides, en particulier des taux sanguins de triglycérides.

Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez un faible pourcentage de patientes traitées par association oestroprogestative. Le mécanisme de cette diminution demeure obscur, c'est pourquoi les patientes diabétiques doivent faire l'objet d'un suivi étroit durant la thérapie aux progestatifs.

Les femmes atteintes d'hyperlipidémie familiale exigent une surveillance particulière, et il est recommandé d'adopter chez ces patientes des mesures hypolipémiantes avant de commencer le traitement.

Métabolisme de l'hème

Les femmes souffrant de porphyrie nécessitent une surveillance spéciale. NORLUTATE (acétate de noréthindrone) peut induire des crises de porphyrie. Les douleurs abdominales sont le symptôme le plus courant à rechercher. La tachycardie, l'hypertension, l'agitation, les tremblements légers, la sudation excessive, les nausées, les vomissements, la constipation, des douleurs aux membres, à la tête, au cou ou à la poitrine, la faiblesse musculaire et une perte de sensation figurent parmi les autres symptômes. Cesser le traitement au NORLUTATE (acétate de noréthindrone) si on soupçonne une récurrence de porphyrie.

Métabolisme du calcium et du phosphore

Les progestatifs peuvent précipiter l'hypercalcémie. Ils devraient donc être utilisés avec prudence chez les patientes souffrant de maladies osseuses métaboliques ou malignes associées à l'hypercalcémie et chez celles souffrant d'insuffisance rénale.

Hypothyroïdie

La fonction thyroïdienne doit être surveillée régulièrement chez les patientes qui ont besoin d'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive et qui prennent également des progestatifs, pour s'assurer que leurs taux d'hormone thyroïdienne demeurent à l'intérieur d'une fourchette acceptable (voir **Interactions médicament-examens de laboratoire**).

Autres affections

NORLUTATE (acétate de noréthindrone) contient du lactose. Chez les patientes présentant une forme héréditaire rare d'intolérance au galactose, un déficit en lactase ou une malabsorption de glucose-galactose, une évaluation méticuleuse de la sévérité de l'affection doit être faite avant de prescrire NORLUTATE (acétate de noréthindrone). Ces patientes doivent faire l'objet d'un suivi étroit.

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux

Les saignements vaginaux anormaux par leur durée, leur irrégularité ou leur abondance, qui apparaissent durant le traitement, doivent être évalués par des méthodes diagnostiques

appropriées afin d'écartier la possibilité de malignité utérine, et la pertinence du traitement devrait être réévaluée.

Léiomyome utérin

La prise d'oestrogènes peut favoriser la croissance d'un léiomyome utérin déjà existant. Le cas échéant, ou en cas de douleur ou de sensibilité au niveau d'un léiomyome, le traitement doit être cessé et un examen approprié doit être effectué.

Hématologie

Thromboembolie veineuse

Les données épidémiologiques disponibles indiquent que la prise de progestatifs par les femmes postménopausées est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV).

Parmi les facteurs de risque connus de la thromboembolie veineuse, mentionnons des antécédents personnels, des antécédents familiaux (la survenue d'une thromboembolie veineuse chez un membre de la famille directe à un âge relativement jeune peut indiquer une prédisposition génétique), une obésité grave (indice de masse corporelle > 30 kg/m²) et le lupus érythémateux disséminé. Le risque de thromboembolie veineuse augmente également avec l'âge et le tabagisme.

Il convient de prescrire avec prudence des progestatifs aux patientes susceptibles d'être prédisposée à des troubles thrombotiques.

Systèmes hépatique, biliaire et pancréatique

Cholécystopathies

Les effets de la progestérone sur le sphincter d'Oddi et la vésicule biliaire peuvent contribuer à une prévalence accrue de calculs biliaires et de troubles de la motilité biliaire chez les femmes.⁷

Ictère

Ce traitement doit être administré avec prudence aux femmes qui ont déjà souffert de troubles hépatiques ou biliaires. Si un ictère cholestatique apparaît durant le traitement, celui-ci doit être interrompu et les examens appropriés doivent être effectués.

Épreuves fonctionnelles hépatiques

Les épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être effectuées régulièrement chez les patientes qui pourraient souffrir de maladies hépatiques. Pour plus de renseignements sur les épreuves fonctionnelles endocriniennes et hépatiques, consulter la section **Surveillance et épreuves de laboratoire**.

Troubles hépatiques

Les hormones stéroïdiennes sont métabolisées par le foie; par conséquent, ces médicaments doivent être administrés avec prudence aux patientes souffrant de troubles hépatiques.

Système immunitaire

Lupus érythémateux disséminé

Il convient de porter une attention particulière aux femmes atteintes de lupus érythémateux disséminé. En présence de signes de thromboembolie, cesser le traitement par NORLUTATE (acétate de noréthindrone).

Système neurologique

Insuffisance cérébrovasculaire

Les patientes qui ressentent des troubles de la vue, des migraines avec aura, une aphasie transitoire, une paralysie ou une perte de conscience doivent cesser le traitement.

Les patientes qui présentent des antécédents de migraine avec aura et chez qui il y a récurrence ou aggravation des symptômes de la migraine, doivent faire l'objet d'une réévaluation.

Démence

Il n'a pas été établi clairement si les progestatifs seuls augmentent le risque de démence.

Épilepsie

Il convient de porter une attention particulière aux femmes souffrant d'épilepsie, les progestatifs pouvant exacerber cette affection.

Ophthalmologie

Interrompre le traitement d'ici à ce que la patiente soit examinée en cas de perte soudaine partielle ou complète de la vue, ou en cas d'apparition soudaine d'exophtalmie ou de diplopie. Si l'examen révèle de l'oedème papillaire ou des lésions vasculaires rétinienne, cesser le traitement.

Psychiatrie

Les patientes ayant des antécédents de dépression mentale doivent être faire l'objet d'un suivi étroit. Interrompre le traitement si la dépression réapparaît et s'aggrave.

Systeme rénal

Rétention aqueuse

NORLUTATE (acétate de noréthindrone) peut causer une certaine rétention aqueuse. Par conséquent, la prudence s'impose chez les patientes souffrant de dysfonction cardiaque ou rénale ou d'asthme. Si, en présence de l'un des troubles précités, une aggravation de la maladie sous-jacente est diagnostiquée ou soupçonnée durant le traitement, les risques et les bienfaits du traitement doivent être réévalués en regard des conditions propres à chaque cas.

Fonction sexuelle et reproduction

Ménopause

L'âge de la patiente ne constitue en rien un facteur limitatif bien que le traitement aux progestatifs puisse masquer l'apparition du climatère.

Populations particulières

Grossesse

NORLUTATE (acétate de noréthindrone) est contre-indiqué durant la grossesse. Il peut exister un risque accru d'anomalies congénitales chez les nouveau-nés des femmes ayant reçu ce médicament pendant les quatre premiers mois de la grossesse. Si la patiente est exposée à NORLUTATE (acétate de noréthindrone) pendant la grossesse ou si elle devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, elle devrait être informée du risque potentiel pour le fœtus. Les agents progestatifs ne sont en outre pas recommandés comme tests de diagnostic de grossesse.

Allaitement

On a identifié des traces de progestatifs dans le lait des femmes qui les reçoivent, mais on n'a pas encore identifié leurs effets sur le nourrisson.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Avant d'administrer NORLUTATE (acétate de noréthindrone), la patiente doit subir un examen médical complet, incluant la mesure de sa tension artérielle. Le médecin doit faire un examen des seins et un examen pelvien adéquats, ainsi qu'un test de Papanicolaou. Une biopsie de l'endomètre ne doit être faite que si cela est indiqué. La patiente doit avoir subi certains tests de base, notamment une mammographie, une mesure de la glycémie et des taux sanguins de calcium, de triglycérides et de cholestérol et les épreuves fonctionnelles hépatiques.

Le premier examen de suivi devrait avoir lieu dans les trois à six mois suivant le début du traitement, pour évaluer la réponse au traitement. Par la suite, la patiente devrait subir un examen au moins une fois par année. Le médecin devra prévoir les examens appropriés, à intervalles réguliers.

Le médecin devrait également discuter avec la patiente de l'importance de l'auto-examen régulier des seins.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Consulter la section **Mises en garde et précautions** au sujet de l'induction possible de néoplasmes malins et d'effets indésirables comparables à ceux associés aux contraceptifs oraux.

Les effets indésirables décrits ci-après ont été associés à l'association oestroprogestative en général.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

Modification des épreuves de coagulation (voir **Mises en garde et précautions, interactions médicament-examens de laboratoire**).

Troubles cardiaques

Palpitations, élévation de la tension artérielle (voir **Mises en garde et précautions**), thrombose coronaire.

Troubles endocriniens

Élévation de la glycémie, diminution de la tolérance au glucose.

Troubles de la vue

Lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne, névrite optique), troubles de la vue, accentuation de la courbure de la cornée, intolérance aux lentilles cornéennes.

Troubles gastro-intestinaux

Nausées, vomissements, malaises abdominaux (crampes, tension, douleur, ballonnements).

Troubles généraux et réactions au site d'administration

Fatigue, modifications de l'appétit, du poids corporel et de la libido.

Troubles hépatobiliaires

Cholécystopathies, altération asymptomatique de la fonction hépatique, ictère cholestatique.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs

Douleur musculo-squelettique, incluant des douleurs à la jambe non reliées à une thromboembolie (habituellement transitoire; durée de trois à six semaines).

Troubles du système nerveux

Aggravation des migraines, maux de tête, étourdissements, névrite.

Troubles psychiatriques

Dépression, nervosité, irritabilité.

Troubles rénaux et urinaires

Cystite, dysurie, rétention sodique, oedème.

Troubles de l'appareil génital et troubles mammaires

Métrorragie, microorragie, fluctuation du flux menstruel, dysménorrhée, démangeaisons ou pertes vaginales, dyspareunie, hyperplasie endométriale, symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel, reprise évolutive de l'endométriose, modifications de l'érosion cervicale et de la quantité de sécrétions cervicales, oedème et sensibilité mammaires.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Chloasma ou mélasme pouvant persister après l'arrêt du médicament, érythème polymorphe, érythème noueux, éruptions hémorragiques, alopecie, hirsutisme et acné.

Troubles vasculaires

Cas isolés de thrombophlébite, troubles thromboemboliques.

Effets indésirables du médicament déterminés pendant la période de post-commercialisation

Les effets indésirables suivants du médicament ont été documentés : infarctus cérébral, palpitations, réactions d'hypersensibilité, suppression de la lactation, infarctus du tronc cérébral, arrêt cardiaque, hausse de la prolactine sanguine, ischémie transitoire, hypercholestérolémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les médecins et pourvoyeurs de soins de santé devraient être mis au courant d'autres produits médicamenteux utilisés en concomitance par la patiente, y compris les produits à base d'herbe et autres produits naturels.

Interactions médicament-médicament

Le métabolisme des progestatifs peut être augmenté par l'administration concomitante de composés connus pour induire des enzymes qui métabolisent les médicaments, notamment les enzymes du cytochrome P450. Voir le Tableau 1 pour la liste des médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité de NORLUTATE (acétate de noréthindrone) :

Tableau 1 : médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité des progestatifs

Classe de composé	Médicament
Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Phénobarbital Phénytoïne Primidone Lamotrigine
Antifongiques	Griséofulvine
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Hydrate de chloral Gluthéthimide Méprobamate
Anti-infectieux	Rifampicine Rifabutine Névirapine Efavirenz Tétracyclines Ampicilline Oxacilline Cotrimaxazole
Autres médicaments	Bosentan

On a décrit des cas d'interaction médicamenteuse possible entre NORLUTATE (acétate de noréthindrone) et la cyclosporine ainsi que la noréthistérine et la linézolide.

Les inhibiteurs de la protéase du VIH et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par ex. Ritonavir et Nelfinavir) peuvent faire augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques d'un progestatif.

On a rapporté que l'administration concurrente de cyclosporine et NORLUTATE (acétate de noréthindrone) provoquait l'augmentation des concentrations plasmatiques de cyclosporine

et(ou) la diminution des concentrations plasmatiques de NORLUTATE (acétate de noréthindrone).

Utilisés en association avec des médicaments cytotoxiques, il est possible que les progestatifs réduisent la toxicité hématologique de la chimiothérapie.

Porter une attention particulière lorsque des progestatifs sont administrés concurremment à d'autres médicaments pouvant causer de la rétention aqueuse, tels que les AINS et les vasodilatateurs.

Voir Oral Contraceptives 1994, Santé Canada (adaptation de Dickey RP, ed.: Managing Contraceptive Pill Patients, 5th edition, EMIS Inc. Medical Publishers 1987), pour d'autres interactions médicamenteuses possibles avec les produits à base d'oestrogènes et de progestatifs.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Il a été déterminé que certains produits à base d'herbes médicinales offerts en vente libre, comme le millepertuis, peuvent nuire au métabolisme des stéroïdes et altérer de ce fait l'efficacité et l'innocuité des produits à base d'oestrogènes et de progestatifs.

Interactions médicament-examens de laboratoire

Les produits à base de progestatifs peuvent modifier les résultats de certaines épreuves fonctionnelles endocriniennes et hépatiques :

- prolongation du temps de prothrombine et du temps de thromboplastine partielle; augmentation des taux de fibrinogène et de l'activité du fibrinogène; augmentation des facteurs de coagulation VII, VIII, IX, X; hyperagrégabilité plaquettaire provoquée par la noradrénaline et diminution de l'antithrombine III;
- élévation du taux sérique d'autres protéines fixatrices, par exemple la globuline fixant les corticostéroïdes (CBG) et la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), entraînant respectivement une élévation des taux de corticostéroïdes et des stéroïdes sexuels en circulation; concentrations inchangées d'hormones libres ou biologiquement actives;

- augmentation de la concentration sérique de triglycérides et de phospholipides.

De plus, l'emploi concomitant d'oestrogènes et de progestatifs peut modifier les résultats des épreuves de laboratoire suivantes : fonction hépatique; épreuves de coagulation et augmentation de l'iode protidique (PBI) et de l'iode extractible au butanol (BEI).

Les résultats des essais en laboratoire précités ne doivent être considérés comme fiables que si le traitement est interrompu depuis deux à quatre semaines.

Le pathologiste doit être informé que la patiente reçoit des progestatifs lorsque les spécimens en question sont envoyés au laboratoire.

Le dosage du prégnandiol peut être altéré par l'utilisation de progestatifs.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Adapter la posologie aux indications spécifiques et à la réponse thérapeutique de chaque patiente. Ce régime posologique tient compte d'un intervalle de 28 jours entre les menstruations.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Aménorrhée, saignement utérin anormal causé par un déséquilibre hormonal en l'absence d'états pathologiques : 2,5 à 10 mg, du 5^e au 25^e jour du cycle menstruel.

Endométriose : la dose d'attaque journalière est de 5 mg durant 2 semaines; on l'augmente ensuite de 2,5 mg/jour toutes les deux semaines, jusqu'à 15 mg/jour. Le traitement peut se poursuivre à cette dose durant 6 à 9 mois ou jusqu'à ce qu'une métrorragie nécessite l'interruption temporaire du traitement.

Prendre avec des aliments ou après le repas pour prévenir les troubles d'estomac.

Une étude a démontré que l'exposition systémique à l'acétate de noréthindrone augmentait de 27 % lorsque le produit est administré avec un repas à forte teneur lipidique mais on n'en connaît pas l'importance clinique.

Dose oubliée

Si la patiente oublie de prendre une dose à l'heure habituelle, celle-ci devrait être prise dès qu'elle y pense. Si c'est presque le moment de prendre la dose suivante, passer la dose manquée et prendre la suivante. Il ne faut pas prendre deux doses simultanément.

Administration

NORLUTATE (acétate de noréthindrone) est destiné à une administration orale uniquement.

SURDOSAGE

<p>Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné du médicament, communiquez avec le centre antipoisons de votre région.</p>

Symptômes de surdosage

L'absorption d'une surdose de progestatifs (p. ex. acétate de noréthindrone) a été associée à une humeur dépressive, de la fatigue, de l'acné et de l'hirsutisme.

Traitement du surdosage

Le traitement doit être symptomatique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

NORLUTATE (acétate de noréthindrone) prépare l'endomètre en vue du passage de la phase de prolifération à la phase de sécrétion.

L'endométriose est un trouble oestrogène-dépendant chez les femmes en âge de procréer, caractérisé par la présence de tissu similaire à l'endomètre hors de la paroi utérine. Le mode d'action putatif de NORLUTATE (acétate de noréthindrone) dans le traitement de l'endométriose se fait par l'inhibition de la production de la gonadotrophine, ce qui diminue par conséquent la sécrétion de gonadotrophine et mène à la décidualisation endométriale, à l'atrophie des implants endométriotiques et à la diminution des niveaux d'oestrogènes en circulation.

Les composés à base de progestatifs rehaussent la différenciation cellulaire et s'opposent aux actions des oestrogènes en réduisant les taux des récepteurs des oestrogènes, en augmentant le métabolisme des oestrogènes en métabolites moins actifs ou en causant des produits géniques qui atténuent la réponse cellulaire aux oestrogènes.

NORLUTATE (acétate de noréthindrone) peut également démontrer une certaine activité oestrogénique, anabolique ou antiandrogénique mais il ne faudrait pas se fier à ces activités.

Toute influence possible d'un traitement prolongé à base de progestatifs sur les fonctions hypophysaire, ovarienne, surrénale, hépatique ou utérine doit faire l'objet d'autres études.

Pharmacocinétique

Absorption

L'acétate de noréthindrone est absorbé rapidement, avec des concentrations plasmatiques maximales de noréthindrone apparaissant normalement 2 heures après la prise.¹⁶

Distribution

L'acétate de noréthindrone circule lié à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) (36 %) et à l'albumine (61 %). Le volume de distribution de l'acétate de noréthindrone est d'environ 4 L/kg.

Métabolisme

L'acétate de noréthindrone est rapidement et complètement désacétylé en noréthindrone après administration orale et l'élimination de l'acétate de noréthindrone ne se distingue pas de celle de la noréthindrone administrée oralement. L'acétate de noréthindrone subit une importante biotransformation, principalement par réduction, suivie d'une sulfo et d'une glucuroconjugaison. La majorité des métabolites en circulation sont des sulfates, et les glucuronides représentent l'essentiel des métabolites urinaires.¹⁷

Excrétion

Les valeurs de la clairance plasmatique pour l'acétate de noréthindrone sont d'environ 0,4 l/h/kg). L'acétate de noréthindrone est excrété dans l'urine et dans les selles, principalement sous

forme de métabolites. La demi-vie d'élimination au plateau de l'acétate de noréthindrone suivant l'administration d'une dose unique de NORLUTATE (acétate de noréthindrone) est d'environ 9 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance rénale

Chez les femmes non ménopausées, souffrant d'insuffisance rénale chronique, sous dialyse péritonéale et ayant reçu de multiples doses d'un contraceptif oral contenant de l'éthinyl estradiol et de l'acétate de noréthindrone, les concentrations plasmatiques d'acétate de noréthindrone n'étaient pas modifiées comparativement aux concentrations des femmes non ménopausées dont la fonction rénale est normale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer dans un endroit où la température est contrôlée (15 - 30°C).

Garder dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Un comprimé cylindrique, plat, chanfreiné, avec barette de cassure, de couleur saumon contient : 5 mg d'acétate de noréthindrone.

Chaque comprimé cannelé, rose saumoné, légèrement tacheté, comportant une inscription "PD" sur un côté contient : 5 mg d'acétate de noréthindrone.

Ingrédients non médicinaux : acacia, amidon de maïs, AD&C rouge n° 3, AD&C jaune n° 10, lactose, stéarate de magnésium, sucre et talc. Sodium : 0,30 mg. Sans gluten, parabène, sulfite ni tartrazine. Énergie : 1,4 kJ (0.34 kcal).

NORLUTATE (acétate de noréthindrone) est destiné à une administration orale uniquement.

NORLUTATE (acétate de noréthindrone) est disponible en flacons de 30 comprimés de 5mg.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

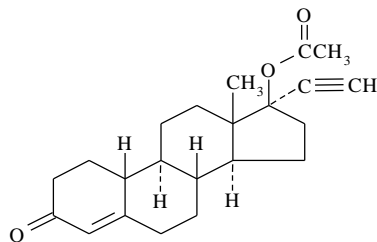
Nom propre : Acétate de noréthindrone

Nom chimique : 19-Norpregn-4-en-20-yn-3-one, 17-(acetyloxy)-, (17 ∇).

Formule moléculaire : $C_{22}H_{28}O_3$

Masse moléculaire : 340.46

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : agent progestatif synthétique, actif oralement qui est l'ester d'acide acétique de la noréthindrone. Poudre cristalline blanche ou blanc crème.

ESSAIS CLINIQUES

L'acétate de noréthindrone a été développé par Junkmann en 1959. Une dose cumulative de 10 à 40 mg d'acétate de noréthindrone a été administrée à des femmes castrées sensibilisées aux oestrogènes durant une période de 10 jours afin de produire un endomètre en phase de sécrétion complète.

Dans le cadre de l'essai réalisé par Foss *et al*, on a traité à la noréthindrone et à l'acétate de noréthindrone 90 patientes présentant diverses pathologies, incluant l'aménorrhée primaire et

secondaire, l'oligoménorrhée, certains cas de dysménorrhée et une série plus vaste de cas de ménométrorragie. Le Tableau 2 indique le nombre de patientes traitées dans chaque groupe.

Au total, la noréthindrone a été administrée à 69 patientes, tandis que l'acétate de noréthindrone a été administré à 56 femmes, tel qu'indiqué au Tableau 2. Certaines patientes ont reçu de la noréthindrone seule ou de l'acétate de noréthindrone seul, tandis que d'autres ont été traitées avec les deux stéroïdes à des moments différents. L'acétate de noréthindrone a été administré à 10 patientes atteintes d'aménorrhée secondaire pendant un total de 22 cycles pour toutes les patientes. L'acétate de noréthindrone a été administré à des doses de 2, 4, ou 6 mg par jour, durant 10 jours. On a observé une phase sécrétoire de l'endomètre chez toutes les patientes, à l'exception d'une.

Dans le groupe total des 38 cas de ménométrorragie traités à l'acétate de noréthindrone à des doses variées durant une période de 10 jours, la maîtrise des pertes menstruelles est survenue dans 75 % de 205 cycles pour toutes les patientes. L'essai mené par Foss *et al* conclut que la maîtrise de menstruations excessives prolongées, régulières ou irrégulières, a été efficace avec la noréthindrone et l'acétate de noréthindrone.¹⁰

Tableau 2 : Nombre de patientes traitées¹⁰

Noréthindrone			Acétate de noréthindrone		
	Nbre de patientes	Nbre de cycles		Nbre de patientes	Nbre de cycles
Ménorragie	26	101	Ménorragie	38	205
Aménorrhée primaire	7	76	Aménorrhée secondaire	10	22
Aménorrhée secondaire	25	320	Autres	8	20
Oligoménorrhée	5	23			
Dysménorrhée	6	15			
Total	69	535	Total	56	247

L'essai de Snaith *et al* a étudié 41 patientes atteintes d'endométriose pelvienne. Dans 18 cas, le diagnostic initial avait été posé par laparotomie, sans traitement hormonal ou chirurgie antérieurs : le traitement post-laparotomie et post-chirurgie conservatrice variait de 800 à 6 000 mg d'acétate de noréthindrone au total, sur une période de 7 à 8 semaines. Tous les cas se sont

améliorés mais la proportion d'amélioration attribuable à la chirurgie conservatrice (avec l'extirpation d'autant d'endométriose que possible) est discutable.¹¹

Bishop *et al* décrit l'emploi d'acétate de noréthindrone administré à 20 femmes dysménorrhéiques dans 102 cycles pour toutes les patientes, avec l'objectif d'inhiber l'ovulation et ainsi causer un saignement utérin indolore. La douleur a été inhibée chez 73 % à 90 % des patientes à des doses d'acétate de noréthindrone variant de 15 mg à 20 mg quotidiennement.¹²

Dans une étude visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité d'une association oestroprogestative par rapport à une faible dose d'acétate de noréthindrone pour le traitement de douleur endométriotique rectovaginale symptomatique post-chirurgicale persistante, Vercellini *et al.* a observé 90 femmes présentant une douleur récurrente modérée à sévère après une chirurgie conservatrice ratée pour une endométriose rectovaginale symptomatique. Les patientes ont reçu de l'acétate de noréthindrone à raison de 2,5 mg/jour, ou un traitement continu à l'éthinyl oral E2 en association avec l'acétate de cyprotérone. Cinq patientes du groupe traité à l'acétate de noréthindrone ont été exclues du traitement à cause d'effets indésirables, six patientes à cause d'inefficacité du traitement et une patiente à cause de la perte du suivi. Selon une analyse du projet thérapeutique, 28 patientes sur 45 (62 %) du groupe traité par un association d'éthinyl E2 et d'acétate de cyprotérone, et 33 patientes sur 45 (73 %) du groupe traité à l'acétate de noréthindrone ont été satisfaites du traitement reçu. Vercellini *et al.* conclut que l'acétate de noréthindrone à faible dose pourrait être considéré comme une alternative médicale de premier choix efficace, tolérable et abordable à la chirurgie répétitive dans le traitement des lésions endométriotiques rectovaginales symptomatiques.¹³

Dans une étude menée par Muneyyirci-Delale *et al*, 52 femmes atteintes d'endométriose symptomatique et confirmée par laparoscopie ont reçu de l'acétate de noréthindrone afin d'évaluer l'efficacité. Le traitement à l'acétate de noréthindrone s'est poursuivi durant 6 mois à > 1 an. Il avait été instauré au début du cycle menstruel à une dose quotidienne de 5mg, augmentée de 2,5 mg jusqu'à 20mg/jour, jusqu'à l'atteinte de l'aménorrhée. La douleur pelvienne chronique et la dysménorrhée ont régressé chez 89 % et 92 % des patientes respectivement. À la fin du traitement, 94 % des femmes éprouvaient peu ou pas de symptômes. On a observé une métrorragie chez 30 des 52 patientes. Trois patientes ont abandonné le traitement en raison de son inefficacité et une autre en raison de sensibilité aux seins.¹⁸

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Consulter la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** pour plus d'information.

TOXICOLOGIE

Études sur les animaux

On a démontré que l'administration de fortes doses de divers agents oestrogéniques et progestogéniques, seuls ou en association, à des lignées vulnérables de rongeurs, augmentait l'incidence de tumeurs spécifiques dans l'hypophyse, l'utérus, le sein, l'ovaire et le foie. L'administration d'acétate de noréthindrone seul à des rongeurs, à des doses plusieurs fois supérieures à la dose humaine, n'a entraîné aucune mortalité, modification hématologique ou comportementale liée au traitement. Cependant, l'acétate de noréthindrone semble causer de la cholestase chez les rats. Les rats ayant reçu de l'acétate de noréthindrone à 40 mg/kg/jour durant 5 jours ont présenté une diminution de 34 % du débit biliaire total.

Certains chiens beagle traités à l'acétate de médroxyprogestérone ont développé des nodules mammaires. Bien que des nodules aient apparu occasionnellement chez les animaux de contrôle, ils étaient intermittents tandis que les nodules observés chez les animaux traités étaient plus volumineux, plus nombreux et persistants. Le chien de laboratoire, en particulier le beagle, possède des propriétés endocrines uniques telles que l'extrapolation quantitative des animaux aux humains doit être effectuée avec grande prudence. Les progestatifs stimulent la production de l'hormone de croissance, ce qui, à son tour, mène à une augmentation du nombre de tumeurs mammaires palpables. Leur importance en ce qui concerne les humains n'a pas été établie.

Les résultats à long terme des études sur les singes indiquent que dans l'ensemble, le traitement à long terme avec des doses élevées de progestatifs ne produit pas de signe de toxicité systémique ou de développement de tumeur. On n'a observé aucune anomalie hématologique ou aux organes cibles attribuable au traitement stéroïdien. Un nodule mammaire ou une hyperplasie mammaire locale ont été observées occasionnellement chez des singes ayant reçu des doses élevées de progestatifs durant une période de 5 à 10 ans.¹⁹

Études sur les humains

Plusieurs rapports suggèrent un lien entre une exposition intrautérine aux hormones sexuelles femelles et des anomalies congénitales, dont des anomalies cardiaques congénitales et des malformations atrophiques des membres. Une étude a estimé un risque 4,7 fois plus élevé d'anomalies réductionnelles des membres chez les nourrissons ayant été exposés aux hormones sexuelles dans l'utérus (contraceptifs oraux, test de grossesse par suppression hormonale, ou traitement tenté pour un avortement imminent).²⁰ Certaines de ces périodes d'exposition étaient très courtes, comprenant seulement quelques jours de traitement. Selon les données, il semble que le risque de malformations atrophiques des membres chez les foetus exposés soit quelque peu inférieur à 1 sur 1 000.

RÉFÉRENCES

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(3):321-333.
2. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(14):1701 – 1712.
3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. The Women's Health Initiative randomized trial. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2003; 289(24):3243-3253.
4. William T Creasman, MD J Marion Sims Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of South Carolina. Endometrial Carcinoma. *Emedicine*, article last updated: Jul 9, 2007.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280(7):605-613.
6. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288(1):49-57.
7. Tierney S, Nakeeb A, Wong O, Lipsett PA, Sostre S, Pitt HA, Lillmoe KD. Department of Surgery, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA. Progesterone alters biliary flow dynamics. *Ann Surg*. 1999 Feb; 229(2): 205-9.
8. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289(20):2651-2662.
9. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291(24):2947-2958.
10. Foss GL, Clinical experience with noresthisterone and Norethindrone Acetate. *British Medical Journal*. 1960;2(5207):1187-91.

11. Snaith L. The treatment of endometriosis by oral progestogens. *Proc R Soc Med.* 1968;61(4):358-60.
12. Bishop PM, Cabral De Almeida JC. Treatment of functional menstrual disorders with norethisterone. *Br Med J.* 1960 ;1(5179):1103-5.
13. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1375-87.
14. Beral V, Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2007;369(9574):1703-10.
15. Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(19):1397-405.
16. Chu MC, Zhang X, Gentschein E, Stanczyk FZ, Lobo RA. Formation of ethinyl estradiol in women during treatment with norethindrone acetate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 ;92(6):2205-7.
17. Orme ML, Back DJ, Breckenridge AM. Clinical pharmacokinetics of oral contraceptive steroids. *Clin Pharmacokinet.* 1983; 8(2):95-136
18. Muneyyirci-Delale, O. and Karacan, M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int. J. Fertil. Women's Med.,* 1998; 43: 24-27.
19. Maier WE, Herman JR. Pharmacology and toxicology of ethinyl estradiol and norethindrone acetate in experimental animals. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2001;34(1):53-61.
20. Wilson JG, Brent RL. Are female sex hormones teratogenic? *Am J Obstet Gynecol.* 1981;141(5):567-80.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA
CONSOUMMATRICE**

**NORLUTATE
(ACÉTATE DE NORÉTHINDRONE)
COMPRIMÉS, USP**

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie qui a été publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de NORLUTATE et il s'adresse tout particulièrement aux consommatrices. Le présent document n'est toutefois qu'un résumé et il ne contient pas tous les renseignements sur NORLUTATE. Pour toute question concernant ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Norlutate est indiqué dans les situations suivantes :

- absence de menstruation (aménorrhée);
- saignements anormaux de l'utérus causés par un déséquilibre hormonal (si vous n'avez pas d'autres maladies et si vous n'avez pas de cancer de l'utérus);
- endométriose.

Norlutate doit être prescrit uniquement aux femmes dont l'utérus est intact.

Norlutate ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin, qui devra prévoir des suivis réguliers au moins une fois par année, afin de déceler tout effet indésirable associé à la prise du médicament. La première visite de suivi devrait avoir lieu dans les trois à six mois suivant le début du traitement. Durant cette visite, le médecin pourrait vérifier votre tension artérielle et effectuer un examen des seins, un test de Papanicolaou et un examen pelvien. Le médecin pourrait aussi recommander des analyses de sang.

Norlutate n'est pas destiné à une utilisation comme traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes chez les femmes périménopausées ou postménopausées.

Effets du médicament :

NORLUTATE est similaire aux hormones de progestérone produites naturellement par le corps.

Circonstance où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas NORLUTATE si :

- Vous avez une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses composants.
- Vous avez, ou avez eu des problèmes tels qu'un AVC, une crise cardiaque, ou une maladie cardiaque coronarienne.
- Vous avez une maladie du foie et les tests de la fonction hépatique ne se sont pas normalisés.
- Vous avez un cancer de l'endomètre ou tout autre cancer confirmé ou soupçonné qui est sensible aux oestrogènes ou progestatifs.
- Vous avez un cancer du sein confirmé ou soupçonné, ou vous avez des antécédents de cancer du sein.
- Vous avez des saignements génitaux non diagnostiqués.
- Vous êtes enceinte ou pourriez l'être.
- Vous avez eu ou avez une thromboembolie veineuse confirmée (caillots sanguins) ou une thrombophlébite évolutive (inflammation des veines).
- Vous avez eu une perte partielle ou complète de la vue à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins des yeux.
- Vous souffrez d'une rétention fœtale (avortement dans lequel le fœtus meurt mais demeure dans l'utérus).

Ingrédient médicamenteux :

Acétate de noréthindrone

Ingrédients non médicamenteux :

Acacia, amidon de maïs, AD&C rouge n° 3, AD&C jaune n° 10, lactose, stéarate de magnésium, sucre et talc

Formes posologiques :

Chaque comprimé cylindrique, plat, chanfreiné, avec barette de cassure, de couleur saumon contient : 5 mg d'acétate de noréthindrone.

Chaque comprimé cannelé, rose saumoné, légèrement tacheté, comportant une inscription "PD" sur un côté contient : 5 mg d'acétate de noréthindrone.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement votre médecin si vous avez une perte soudaine partielle ou complète de la vue, ou en cas d'apparition soudaine d'exophtalmie (saillie des yeux), de diplopie (vision double), ou de migraine.

Vous pourriez avoir un risque accru de thrombophlébite et d'embolie pulmonaire pendant que vous prenez ce médicament.

Cancer du sein

Certaines études épidémiologiques sur les utilisatrices de contraceptifs oraux ont signalé un risque relatif accru de cancer du sein, particulièrement à un âge plus précoce et apparemment en rapport avec la durée d'utilisation. Ces études portaient principalement sur des contraceptifs oraux en association et les données sont insuffisantes pour déterminer si l'utilisation de progestatifs seuls tels que Norlutate augmente

similairement le risque. Si vous avez déjà souffert, ou souffrez d'un cancer du sein, vous ne devriez pas utiliser NORLUTATE avant d'avoir consulté votre médecin puisque le rôle des hormones féminines dans le cancer du sein n'a pas été entièrement déterminé.

Il est conseillé à toutes les femmes de pratiquer régulièrement l'auto-examen des seins et de les faire examiner régulièrement par un médecin. Vous devriez revoir la technique d'auto-examen des seins avec votre médecin.

Hypertrophie de la muqueuse de l'utérus et cancer de l'utérus

Vous devriez discuter avec votre médecin du traitement progestatif et des facteurs de risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre. Vous devriez également lui signaler tout saignement vaginal inhabituel ou imprévu.

Les femmes qui ont subi une hystérectomie ne sont pas à risque de souffrir d'une hyperplasie ou d'un carcinome de l'endomètre et n'ont donc pas besoin, en général, d'un traitement progestatif.

Cancer de l'ovaire

Selon certaines études, les traitements aux *oestrogènes seuls* et aux *oestrogènes et progestatifs* pendant 5 ans ou plus ont été associés à un risque accru de cancer de l'ovaire.

Cardiopathies et accident vasculaire cérébral

Selon les études, il n'a pas été établi clairement si un progestatif seul augmente le risque de maladies cardiovasculaires.

Coagulation anormale

Les résultats de l'essai de la WHI ont révélé que le risque de formation de caillots sanguins dans les poumons et les grosses veines était plus élevé chez les femmes postménopausées traitées par association oestroprogestative que chez les sujets placebo.

Les données disponibles révèlent que le risque de formation de caillots sanguins était plus élevé chez les femmes postménopausées traitées avec un progestatif.

Ce risque augmente également avec l'âge, les antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins, le tabagisme et les surplus de poids importants. Ce risque sanguins augmente aussi temporairement chez les personnes qui restent immobiles durant de longues périodes ou qui ont subi une intervention chirurgicale majeure. Il est recommandé de discuter avec son médecin des risques de caillots de sang car ceux-ci peuvent mettre la vie en danger ou causer de graves invalidités.

Démence

Il n'a pas été déterminé si un progestatif seul augmente le risque de démence.

Consultez votre médecin ou pharmacien AVANT d'utiliser NORLUTATE :

- si vous souffrez d'une allergie ou d'une intolérance à d'autres médicaments ou substances;
- si vous avez des antécédents personnels de pathologies mammaires (y compris de masses) ou des antécédents familiaux de cancer du sein, ou si vous avez déjà subi une biopsie mammaire;
- si vous avez souffert de saignements vaginaux inhabituels ou non diagnostiqués;
- si vous avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose;
- si vous avez des antécédents de maladies du foie, d'ictère (jaunissement des yeux ou de la peau) ou de démangeaisons reliées à la prise d'oestrogènes ou à une grossesse;
- si vous avez des antécédents de migraine;
- si vous avez des antécédents d'hypertension;
- si vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins ou des antécédents personnels de cardiopathies ou d'accident vasculaire cérébral;

- si vous avez des antécédents de maladie du rein, d'asthme ou d'épilepsie; (convulsions);
- si vous avez des antécédents de maladie osseuse (incluant certains troubles métaboliques ou cancers pouvant avoir une incidence sur les taux sanguins de calcium et de phosphore);
- si vous souffrez de diabète;
- si vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (maladie des pigments du sang);
- si vous avez des antécédents de taux élevés de cholestérol ou de triglycérides;
- si vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- si vous avez subi une hystérectomie (ablation de l'utérus);
- si vous fumez;
- si vous avez le lupus;
- si vous avez, ou avez déjà fait une dépression;
- si vous avez, ou avez déjà eu des troubles de la vésicule biliaire;
- si vous allaitez.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Mentionnez à votre médecin ou votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments prescrits ou en vente libre, de vitamines ou de produits à base d'herbes médicinales.

Les médicaments susceptibles d'interagir avec Norlutate comprennent :

- les médicaments utilisés pour le traitement de l'épilepsie;
- les médicaments utilisés pour le traitement des infections;
- les médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension pulmonaire (bosentan);
- les sédatifs et hypnotiques (benzodiazépines, barbituriques);
- la cyclosporine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Prenez NORLUTATE par la bouche avec des aliments ou après un repas pour prévenir les malaises d'estomac.

Suivez les indications de votre médecin et le mode d'emploi sur l'étiquette.

Le programme posologique tient compte d'un intervalle de 28 jours entre vos cycles menstruels.

Aménorrhée ou saignement utérin anormal :
2,5 à 10 mg, du 5^e au 25^e jour du cycle menstruel.

Endométriose :

Dose d'attaque journalière : 5 mg durant 2 semaines; on l'augmente ensuite de 2,5 mg/jour toutes les 2 semaines jusqu'à 15 mg/jour. Le traitement peut se poursuivre durant 6 à 9 mois ou jusqu'à l'arrêt des saignements intermenstruels.

Surdosage

Si vous prenez trop de NORLUTATE, vous pourriez souffrir d'humeurs dépressives, de fatigue, d'acné et d'hirsutisme.

En cas de surdose soupçonnée, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé ou votre centre antipoison.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre votre dose au moment habituel, prenez-la dès que vous vous en rappelez. Si c'est presque le moment de prendre votre dose

suivante, passez la dose manquée et prenez la suivante.

Ne prenez pas deux doses à la fois.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Les effets indésirables comprennent l'enflure des chevilles et des pieds, le saut d'un cycle menstruel et de légers maux de tête. Ces effets devraient disparaître au fur et à mesure que votre organisme s'adapte au médicament. S'ils persistent, s'ils deviennent gênants ou si leur gravité augmente, informez-en votre médecin. Si l'arrêt d'un cycle menstruel persiste, veuillez consulter votre médecin.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet indésirable possible		Consulter le médecin ou le pharmacien		Cesser la prise du médicament et appeler le médecin ou pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Douleurs abdominales, nausées ou vomissements		✓	
	Maux de tête	✓		
	Humeur triste persistante			✓
	Saignements intermenstruels, changement du débit menstruel, pertes ou saignements vaginaux imprévus		✓	

	Changement de poids (augmentation ou perte), rétention aqueuse	✓		
Rare	Changement de la pigmentation de la peau, démangeaison, rash			✓
	Insomnie ou irritabilité	✓		
	Jaunissement de la peau ou des yeux (ictère)			✓
	Douleur constrictive ou lourdeur dans la poitrine			✓
	Douleur ou enflure des jambes			✓
	Masses mammaires		✓	
	Douleur vive dans la poitrine, expectorations sanglantes ou essoufflement soudain			✓
	Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue			✓
	Maux de tête intenses et soudains ou aggravation de maux de tête, vomissements, étourdissements, évanouissements, troubles de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe			✓

COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

Conserver à la température ambiante contrôlée (15 - 30°C).

Garder hors de la portée des enfants.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous ressentez un effet inattendu durant la prise de NORLUTATE, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance :

- En ligne :
www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, au numéro sans frais : 866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site web de MedEffect^{MC} Canada à :
www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : *Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de signaler ces effets à Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

PLUS D'INFORMATION

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à <http://www.ECI2012.net> ou en communiquant avec le promoteur, ERFA Canada 2012 Inc. au 1-888-922-3133.

Ce feuillet a été préparé par ERFA Canada 2012 Inc.

Date de révision interne : 11-Mar-2015

Numéro de référence interne : 141237.02 (PCR-15-008)