

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **NORLUTATE**[®]

Comprimés d'acétate de noréthindrone U.S.P
Comprimés, 5 mg, pour administration orale

Agent progestatif

Searchlight Pharma Inc.
1600 Notre-Dame Ouest, suite 312
Montréal, QC
H3J 1M1

Date d'approbation initiale:
12 octobre 2022

Date de révision:
5 avril 2024

Numéro de contrôle de la présentation: 281063

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

N/D	
-----	--

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché	13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	13

9.3	Interactions médicament-comportement	13
9.4	Interactions médicament-médicament	14
9.5	Interactions médicament-aliment	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	16
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
10.1	Mode d'action.....	16
10.2	Pharmacodynamie	17
10.3	Pharmacocinétique	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	18
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
	PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUES	19
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	19
14	ESSAIS CLINIQUES.....	19
14.1	Essais cliniques par indication	19
14.2	Résultats de l'étude	20
15	MICROBIOLOGIE.....	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	22

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NORLUTATE (comprimés d'acétate de noréthindrone U.S.P.) 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

NORLUTATE ne doit être prescrit qu'aux femmes dont l'utérus est intact.

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans): Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées: Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

- L'acétate de noréthindrone est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à tout ingrédient de sa formulation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du récipient. Pour une liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- 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).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

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 rétiniens, 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).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 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.

4.2 Dose recommandée et modification 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.

4.4 Administration

NORLUTATE est destiné à une administration orale uniquement.

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

Une étude a démontré que l'exposition systémique de 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.

4.5 Dose oubliée

Si la patiente oublie une dose, celle-ci devrait être prise dès qu'elle y pense. Si c'est presque le moment de prendre la dose suivante, sauter la dose manquée et prendre la suivante. Il ne faut pas doubler la dose pour rattraper la dose manquée.

5 SURDOSAGE

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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentration, composition et emballage

Voie d'administration	Formes posologique / Concentration/Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 5 mg	Acacia, amidon de maïs, AD&C rouge n° 3, AD&C jaune n° 10, lactose, stéarate de magnésium, sucre et talc

Comprimé cannelé, rose saumoné, légèrement tacheté, comportant une inscription "PD" sur un côté.

Sodium: 0,30 mg. Sans gluten, parabène, sulfite ni tartrazine. Énergie: 1,4 kJ (0.34 kcal).

NORLUTATE est disponible en flacons de 30 comprimés de 5 mg.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir la section **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**.

Cancérogénèse et mutagénèse

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 augmente similairement le risque. Les femmes souffrant d'un cancer du sein ne devraient pas utiliser NORLUTATE 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 **2 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 œstrogènes, 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 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.

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. 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.

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).

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.

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'œstrogènes 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 atteints 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.

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.

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.

Endocrinien/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 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 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-tests de laboratoire).

Autres affections

NORLUTATE 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. Ces patientes doivent faire l'objet d'un suivi étroit.

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'œstrogènes 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.

Hématologique

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 d'être susceptibles d'être prédisposée à des troubles thrombotiques.

Hépatique/biliaire/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.

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 tests 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.

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.

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'œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétinienne, cesser le traitement.

Psychiatrique

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

Rénal

Rétention aqueuse

NORLUTATE 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.

Santé reproductive: Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Aucune donnée n'est disponible.

- **Fonction**

- 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.

Surveillance et tests de laboratoire

Avant d'administrer NORLUTATE, la patiente doit subir un examen médical complet, incluant la mesure de sa tension artérielle. Un examen des seins et un examen pelvien doivent être fait de manière appropriée, 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.

L'importance de l'auto-examen régulier des seins devrait être discutée avec la patiente.

7.1 Populations particulières**7.1.1 Femmes enceintes**

NORLUTATE 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 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.

7.1.2 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.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans): Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées: Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Voir [7 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire).
Troubles cardiaques	Palpitations, élévation de la tension artérielle (voir 7 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 (augmentation ou diminution) 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 mentale, nervosité, irritabilité.
Troubles rénaux et urinaires	Cystite, dysurie, rétention sodique, œdème.
Troubles de l'appareil génital et troubles mammaires	Métrorragie, microrragie, 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, œdème 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.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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.

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.

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'œstrogènes et de progestatifs.

9.3 Interactions médicament-comportement

Le risque de TEV augmente avec le tabagisme.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Anticonvulsivants, tels que la carbamazépine, l'éthosuximide, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la lamotrigine	T	Peut diminuer l'efficacité de NORLUTATE	La prudence est de mise et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
Antifongiques, comme le griséofulvine	T	Peut diminuer l'efficacité de NORLUTATE	La prudence est de mise et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
Sédatifs et hypnotiques comme les benzodiazépines, les barbituriques, l'hydrate de choral, le gluthéthimide, le méprobamate	T	Peut diminuer l'efficacité de NORLUTATE	La prudence est de mise et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
Anti-infectieux, tels que la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, l'efavirenz, les tétracyclines, l'ampicilline, l'oxacilline, le cotrimaxazole	T	Peut diminuer l'efficacité de NORLUTATE	La prudence est de mise et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
Bosentan	T	Peut diminuer l'efficacité de NORLUTATE	La prudence est de mise et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
Cyclosporine	É	On a rapporté que l'administration concurrente de cyclosporine et NORLUTATE provoquait l'augmentation des concentrations plasmatiques de cyclosporine et(ou) la diminution des taux concentrations plasmatiques de NORLUTATE.	La prudence est de mise et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée

Nom propre/commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Noréthistérine	É	Des cas d'interaction médicamenteuse possible avec NORLUTATE ont été décrits.	La prudence est de mise
Linézolide	C	Des cas d'interaction médicamenteuse possible avec NORLUTATE ont été décrits.	La prudence est de mise
Inhibiteurs de la protéase du VIH et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, tels que le ritonavir et le nelfinavir	T	Peut augmenter ou diminuer les taux plasmatiques de progestatifs	La prudence est de mise et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
Médicaments cytotoxiques	T	Il est possible que les progestatifs réduisent la toxicité hématologique de la chimiothérapie	La prudence est de mise et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
AINS	T	Effet cumulatif sur la rétention aqueuse	Porter une attention particulière lorsque des progestatifs sont administrés concurremment à d'autres médicaments pouvant causer de la rétention aqueuse
Vasodilatateurs	T	Effet cumulatif sur la rétention aqueuse	Porter une attention particulière lorsque des progestatifs sont administrés concurremment à d'autres médicaments pouvant causer de la rétention aqueuse

Légende: É = étude de cas; EC = étude clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante 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'œstrogènes et de progestatifs.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les produits à base de progestatifs peuvent modifier les résultats de certains 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; concentration inchangées d'hormones libres ou biologiquement actives;
- augmentation de la concentration sérique de triglycérides et de phospholipides.

De plus, l'emploi concomitant d'œstrogènes 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 en laboratoire.

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

L'endométriose est un trouble œstrogène-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 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'œstrogènes en circulation.

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

10.2 Pharmacodynamie

NORLUTATE peut également démontrer une certaine activité œstrogénique, anabolique ou antiandrogénique mais il ne faudrait pas se fier à ses 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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

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

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 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, suivi 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.

Élimination

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 est d'environ 9 heures.

Populations particulières et états pathologiques

- **Grossesse et allaitement**

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). 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 fœtus exposés soit quelque peu inférieur à 1 sur 1 000.

- **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 modifiés comparativement aux concentrations des femmes non ménopausées dont la fonction rénale est normale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

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

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Non applicable.

PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

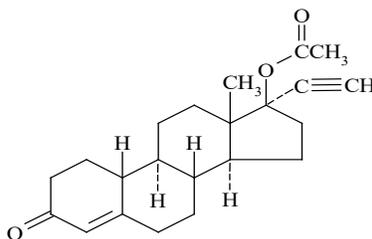
Substance pharmaceutique

Nom propre: Acétate de noréthindrone

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

Formule moléculaire et masse moléculaire: C₂₂H₂₈O₃ 340,46 g/mol

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.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement de l'aménorrhée, de l'endométriose et des saignements utérins anormaux

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 œstrogènes 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 3 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 3. 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.

Tableau 3 – Nombre de patientes traitées

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

14.2 Résultats de l'étude

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.

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.

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 une 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.

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'en 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 5 mg, augmentée de 2,5 mg jusqu'à 20 mg/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.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale: 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, de sorte qu'il faut être prudent lors de l'extrapolation des résultats aux expositions humaines. 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **NORLUTATE**[®]

comprimés d'acétate de noréthindrone U.S.P.

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **NORLUTATE** et chaque fois que vous obtenez un renouvellement. Cette notice est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NORLUTATE**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Troubles oculaires:** NORLUTATE peut causer des troubles oculaires tels qu'une perte soudaine partielle ou complète de la vue, un gonflement soudain des yeux, une vision double ou des migraines. Cessez de prendre NORLUTATE et **consultez immédiatement** votre professionnel de la santé si vous ressentez ces symptômes.
- **Caillots sanguins:** Ils peuvent survenir lors de l'utilisation de NORLUTATE. Des caillots sanguins peuvent apparaître dans vos veines, en particulier dans les jambes (thrombophlébite) ou dans vos poumons (embolie pulmonaire). Cessez de prendre NORLUTATE et **consultez immédiatement de l'aide médical** si vous ressentez l'un des symptômes suivants :
 - Gonflement et rougeur le long d'une veine, extrêmement sensibles ou douloureuses au toucher.
 - Essoufflement soudain, douleur thoracique pouvant s'accroître avec une respiration profonde, une toux ou des crachats de sang.

Pour quoi NORLUTATE est-il utilisé?

NORLUTATE est utilisé uniquement chez les femmes adultes dont l'utérus est intact pour traiter :

- l'absence de menstruation (aménorrhée).
- des saignements anormaux de l'utérus causés par un déséquilibre hormonal. Pour ces patientes, le saignement n'est pas causé par d'autres maladies tels qu'une excroissance bénigne de l'utérus (appelée fibrome) ou un cancer de l'utérus.
- l'endométriose, une maladie dans laquelle le tissu qui forme la muqueuse de l'utérus (endomètre) se développe dans d'autres parties du corps. Cela peut provoquer des douleurs lors de vos menstruations, à d'autres moments du mois ou pendant des relations sexuelles.

NORLUTATE n'est pas destiné à une utilisation comme traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes chez les femmes ménopausées ou post-ménopausées.

Comment NORLUTATE agit-il?

NORLUTATE est un type d'hormone appelée progestatif. Il est similaire aux hormones de progestérone produites naturellement par le corps. Cela fonctionne par :

- arrêter la croissance normale de l'endomètre pendant le cycle menstruel. Cela aide à traiter l'endométriose en rétrécissant les tissus semblables à l'endomètre trouvés à l'extérieur de l'utérus.
- signaler les changements hormonaux dans l'utérus pour rétablir des périodes menstruelles normales. Cela permet de traiter l'absence de menstruations ou les saignements anormaux de l'utérus dus à un déséquilibre hormonal.

Quels sont les ingrédients dans NORLUTATE?

Ingrédients médicinaux: 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

NORLUTATE est disponible sous les formes posologiques suivantes:

Comprimés; 5 mg.

Ne prenez pas NORLUTATE si:

- vous êtes allergique à l'acétate de noréthindrone ou à tout autre ingrédient de NORLUTATE.
- vous avez ou avez eu des caillots sanguins dans les jambes, les poumons, les yeux ou toute autre partie du corps, ou souffrez actuellement d'une inflammation des veines (thrombophlébite).
- vous avez ou avez eu 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 ou pensez avoir une tumeur associée à l'utilisation de produits contenant des œstrogènes ou des progestatifs (par exemple, cancer de la muqueuse de l'utérus ou des ovaires).
- vous avez, avez eu ou pensez avoir un cancer du sein.
- vous avez des saignements vaginaux non diagnostiqués.
- vous avez une perte partielle ou complète de la vue à cause d'une maladie des vaisseaux sanguins des yeux.
- vous êtes enceinte ou pensez l'être.
- vous souffrez d'un avortement raté (également appelé fausse couche manquée). Il s'agit d'une fausse couche dans laquelle le fœtus n'est plus en vie, mais le corps ne reconnaît pas la fausse couche et n'expulse pas les tissus de la grossesse.

Afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NORLUTATE. Mentionnez à votre professionnel de la santé de toute condition ou problème de santé, notamment si vous :

- avez des facteurs de risque du cancer du sein tels que:
 - vous n'avez jamais donné naissance à un enfant.
 - vous êtes en surpoids.

- vous avez eu vos premières règles très jeune.
- vous avez eu votre premier enfant plus tard dans la vie.
- vous êtes ménopausée (vous n'avez pas eu vos règles depuis plus d'un an).
- vous êtes ménopausée (vous n'avez pas eu vos règles depuis plus d'un an).
- souffrez d'une maladie cardiaque.
- souffrez d'hypertension artérielle.
- êtes diabétique ou avez un taux de sucre dans le sang élevé. NORLUTATE peut aggraver votre tolérance au glucose (sucre).
- avez des taux sanguins élevés de cholestérol ou de triglycérides, y compris si vous souffrez d'hyperlipidémie familiale (un trouble dans lequel des taux élevés de graisses dans le sang se transmettent d'une famille à l'autre).
- souffrez de porphyrie (une maladie sanguine rare transmise de génération en génération). NORLUTATE peut provoquer une crise de porphyrie.
- avez des problèmes rénaux.
- avez des problèmes osseux (p. ex. ostéoporose, tumeurs osseuses) ou d'autres affections pouvant affecter le taux de calcium et de phosphore dans le sang.
- avez des problèmes de thyroïde.
- souffrez de l'une des maladies héréditaires rares suivantes puisque NORLUTATE contient du lactose:
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase
 - malabsorption du glucose et du galactose
- avez des excroissances bénignes dans votre utérus (appelées fibromes).
- avez des antécédents familiaux ou présentez des facteurs de risque de caillot sanguin (thromboembolie veineuse) tels que :
 - vous êtes en surpoids sévère (indice de masse corporelle supérieur à 30).
 - votre sang forme facilement des caillots (thrombophilie).
 - vous avez des problèmes cardiaques ou vasculaires.
 - vous souffrez du lupus (une maladie auto-immune).
 - vous avez eu un alitement prolongé ou une immobilité.
 - votre âge.
 - vous êtes fumeuse.
- avez des problèmes de foie ou de vésicule biliaire.
- avez des antécédents de migraines.
- souffrez de démence.
- souffrez d'épilepsie (convulsions). NORLUTATE peut aggraver votre état.
- avez ou avez des antécédents de dépression.
- souffrez d'asthme.
- vous allaitez ou envisagez d'allaiter.

Autres mises en garde à connaître:

Contrôles et examens: NORLUTATE ne doit être administré que sous la surveillance d'un professionnel de la santé, avec des suivis réguliers pour déceler tout effet indésirable associé à la prise du médicament. Avant de commencer à prendre NORLUTATE, votre professionnel de la santé vous posera quelques questions sur vos antécédents médicaux personnels et ceux de vos proches. Ils procéderont également à un examen physique complet, qui comprend :

- une vérification de la tension artérielle.
- Un examen des seins, incluant une mammographie.
- Un examen pelvien, y compris un test de Papanicolaou.
- Une biopsie de la muqueuse utérine, si nécessaire.
- Des analyses de sang pour surveiller:
 - Votre taux de glycémie (sucre)
 - Votre taux sanguin de cholestérol et de triglycérides (types de graisses)
 - Votre taux de calcium dans le sang
 - La santé de votre thyroïde ou de votre foie, si nécessaire

La première visite de suivi devrait avoir lieu dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement par NORLUTATE. Après cela, les examens doivent être effectués au moins une fois par année.

Cancer du sein: Certaines études 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 contenant à la fois des œstrogènes et des progestatifs. On ne sait pas si l'utilisation de pilules progestatives telles que NORLUTATE peut présenter des risques similaires.

Discutez avec votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils et des instructions sur la technique d'auto-examen de vos seins. Vérifiez régulièrement vos seins pendant que vous prenez NORLUTATE. Consultez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements tels que :

- Capitonage ou affaissement de la peau
- Modifications du mamelon
- Toute bosse que vous pouvez voir ou sentir

Si vous détectez de nouvelles masses sur vos seins pendant que vous prenez NORLUTATE, vous devez également parler à votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé devrait procéder à un examen des seins au moins une fois par année.

Cancer de l'ovaire: Selon certaines études, le risque de cancer de l'ovaire augmente chez les femmes recevant un traitement hormonal substitutif (THS), en particulier pendant 5 ans ou plus. Ces études incluait des traitements aux œstrogènes seuls et aux œstrogènes et progestatifs.

Votre professionnel de la santé devrait effectuer un examen pelvien au moins une fois par an. Lorsque le cancer de l'ovaire se développe pour la première fois, il peut ne provoquer aucun symptôme visible. Si vous ressentez certains des symptômes suivants, consultez immédiatement votre professionnel de la santé :

- Ballonnements ou gonflements abdominaux
- Se sentir rapidement rassasié en mangeant
- Perte de poids

- Inconfort dans la région pelvienne
- Manque d'énergie
- Mal de dos
- Modifications des selles
- Besoin fréquent d'uriner

Saignements vaginaux inhabituels: Informez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous avez des saignements vaginaux inhabituels pendant que vous prenez NORLUTATE. Ceci comprend :

- Saignements irréguliers ou tacheture (saignements inattendus pouvant survenir entre vos menstruations normales)
- Périodes menstruelles plus longues ou plus abondantes que d'habitude

Il peut s'agir de signes d'une croissance bénigne dans votre utérus (appelée fibrome) ou d'un cancer de l'utérus.

Vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé du traitement progestatif et des facteurs de risque de la muqueuse utérine et de cancer de l'utérus. Si votre utérus vous a été retiré, vous ne risquez pas de développer ces conditions. Un traitement progestatif, tel que NORLUTATE, n'est généralement pas nécessaire chez les femmes qui ont subi une hystérectomie (chirurgie visant à retirer l'utérus).

Cardiopathies et accident vasculaire cérébral: Il n'a pas été établi clairement si une pilule progestative seule, comme NORLUTATE, augmente le risque de maladies cardiovasculaires et d'accident vasculaire cérébral. Cependant, si vous développez des changements de la vue, des migraines ou une aggravation de celles-ci, des problèmes d'élocution temporaires, une perte de fonction musculaire (paralysie) ou des évanouissements, arrêtez de prendre NORLUTATE et informez **immédiatement** votre professionnel de la santé. Cela peut indiquer que votre cerveau ne reçoit pas suffisamment de sang ou que vous avez un accident vasculaire cérébral.

Problèmes de la vésicule biliaire: NORLUTATE peut causer des problèmes de la vésicule biliaire, tels que des calculs biliaires et des problèmes de motilité biliaire (la vésicule biliaire ne se contracte pas et n'éjecte pas la bile comme elle le devrait).

Démence: Il n'a pas été déterminé si un progestatif seul, comme NORLUTATE, augmente le risque de démence.

Grossesse: Vous ne devez pas prendre NORLUTATE pendant la grossesse. Il peut y avoir un risque accru de malformations congénitales chez les enfants dont les mères ont pris ce médicament pendant les quatre premiers mois de grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez NORLUTATE, informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé. Ils discuteront avec vous des risques potentiels pour votre enfant à naître.

Allaitement: NORLUTATE passe dans le lait maternel. Il n'a pas été déterminé si cela peut nuire à l'enfant allaité. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'allaiter pendant que vous prenez NORLUTATE. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre enfant durant cette période.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NORLUTATE :

- Autres médicaments contenant de la noréthindrone (également appelée noréthistérone)
- Médicaments appelés « corticostéroïdes », utilisés pour traiter l'inflammation
- Médicaments utilisés pour traiter le VIH/SIDA (par exemple, ritonavir, nelfinavir, névirapine, efavirenz)
- Médicaments pouvant provoquer une rétention aqueuse tels que:
 - Médicaments inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour traiter la douleur, l'inflammation et la fièvre (par exemple, l'ibuprofène, le naproxène, l'acide acétylsalicylique)
 - Médicaments qui ouvrent les vaisseaux sanguins, utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, les douleurs thoraciques et d'autres maladies cardiaques.
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (par exemple, carbamazépine, éthosuximide, phénobarbital, phénytoïne, primidone, lamotrigine)
- Médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (par exemple, griséofulvine)
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (par exemple, rifampicine, rifabutine, tétracyclines, ampicilline, oxacilline, triméthoprime/sulfaméthoxazole, linézolide)
- Médicaments pouvant accroître la somnolence ou utilisés pour faciliter le sommeil, tels que les sédatifs et les hypnotiques (par exemple, benzodiazépines, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate)
- Médicaments cytotoxiques, utilisés pendant la chimiothérapie dans le traitement du cancer
- Cyclosporine, utilisée pour supprimer le système immunitaire
- Bosentan, utilisé pour traiter l'hypertension pulmonaire
- Tabagisme
- Certains produits naturels ou à base de plantes comme le millepertuis

Comment prendre NORLUTATE:

- Prenez NORLUTATE par la bouche avec des aliments ou après un repas pour prévenir les troubles d'estomac.
- Prenez NORLUTATE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.

Dose habituelle:

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

- **Pour traiter l'absence de menstruations ou des saignements anormaux de l'utérus:**

2,5 à 10 mg par jour, à partir du 5^e jour au 25^e jour du cycle menstruel.

- **Pour traiter l'endométriose:**

La dose initiale est de 5 mg par jour pendant les 2 premières semaines de traitement. Votre dose quotidienne sera augmentée de 2,5 mg/jour toutes les 2 semaines jusqu'à ce que vous atteigniez une dose quotidienne de 15 mg. Le traitement peut se poursuivre durant 6 à 9 mois ou jusqu'à l'arrêt des saignements intermenstruels (tacheture).

Surdosage:

Si vous prenez trop de NORLUTATE, vous pourriez souffrir:

- d'humeurs dépressives
- de fatigue
- d'acné
- d'une croissance excessive de poils sur certaines parties de votre corps

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez avez trop prise de NORLUTATE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

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 doublez pas la dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NORLUTATE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez NORLUTATE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure:

- Nausées ou vomissements
- Crampes d'estomac, pression, douleur ou ballonnements
- Manque d'énergie
- Changements dans l'appétit et/ou du poids
- Changements de la libido
- Douleur dans la jambe
- Maux de tête ou aggravation des migraines
- Avoir le vertige
- Sentiment de nervosité ou irritable, sautes d'humeur
- Miction brûlante ou douloureuse
- Infection de la vessie
- Seins gonflés ou sensibles
- Menstruations douloureuses
- Démangeaisons ou écoulements vaginaux
- Douleur génitale pendant ou après les relations sexuelles
- Absence de menstruation
- Pigmentation du visage
- Perte de cheveux sur le cuir chevelu ou croissance excessive de poils sur certaines parties de votre corps
- Acné
- Lait maternel qui s'assèche

Les effets secondaires énumérés ci-dessus devraient disparaître au fur et à mesure que votre corps s'adapte à NORLUTATE. S'ils persistent, s'ils deviennent gênants ou si leur gravité augmente, informez-en votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Dépression: humeur triste persistante accompagnée de difficultés à dormir, faiblesse, manque d'énergie, fatigue		✓	
Hypothyroïdie (thyroïde sous-active): prise de poids, fatigue, perte de cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid, peau sèche, constipation, visage gonflé, menstruations plus abondantes ou irrégulières, hypertrophie de la glande thyroïde		✓	
Saignements vaginaux inhabituels: saignements irréguliers ou tacheture (saignements inattendus pouvant survenir entre vos menstruations normales), flux menstruel plus abondant ou plus léger, périodes menstruelles inhabituellement longues. Peut être accompagné de douleurs, de sensibilité ou d'enflure dans le bas de l'abdomen		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique: difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, avoir mal au ventre et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Bosses sur les seins		✓	
Thrombose coronaire (caillot de sang à l'intérieur d'un vaisseau sanguin du cœur) : douleur soudaine, inconfort, pression, lourdeur, sensation de compression ou de plénitude au			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
niveau de l'épaule, de la poitrine, du bras ou sous le sternum; une gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, le ventre, des sueurs, des nausées, des vomissements ou des étourdissements; faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement, battements de cœur rapides ou irréguliers			
Thrombose veineuse (caillot de sang dans les jambes) ou thrombophlébite (inflammation d'une veine souvent dans la jambe): gonflement ou soudaine de la jambe; rougeur, chaleur, sensibilité et douleur dans la zone touchée			✓
Érythème polymorphe (réaction allergique cutanée): plaques cutanées rouges ou violettes en relief, éventuellement avec une ampoule ou une croûte au centre, lèvres éventuellement enflées, légères démangeaisons ou sensation de brûlure			✓
Troubles oculaires: vision double ou floue, perte soudaine, complète ou partielle de la vision des yeux, yeux exorbités, douleur oculaire, migraine			✓
Calculs biliaires: une crise survient souvent après un repas gras. Il peut y avoir une douleur intense dans le haut de l'abdomen, une douleur à l'épaule droite, entraînant des nausées et des vomissements		✓	
Hyperglycémie (haut taux de sucre dans le sang): soif accrue, mictions fréquentes, peau sèche, maux de tête, vision floue et fatigue		✓	
Hypertension (pression artérielle élevée): essoufflement, fatigue, étourdissements ou		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
évanouissements, douleur ou pression dans la poitrine, gonflement des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques			
Ictère: jaunissement de la peau ou des globules oculaires, accompagné fréquemment de fièvre, de fatigue, de perte d'appétit, d'urines foncées ou de selles claires			✓
Palpitations (battements rapides, palpitations cardiaques ou cœurs battant) : battements sautés, battements trop rapides, palpitations cardiaques, battements rapides		✓	
Œdème périphérique (gonflement des jambes ou des mains provoqué par une rétention aqueuse) : jambes ou mains enflées ou gonflées, sensation de lourdeur, de douleur ou de raideur		✓	
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans le poumon): douleur aiguë dans la poitrine, toux sanglante ou essoufflement soudain			✓
Accident vasculaire cérébral: maux de tête ou vomissements soudains, sévères ou qui s'aggravent, migraine, étourdissements ou évanouissements, troubles de la vision ou de l'élocution, ou faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe, ou engourdissement du visage.			✓
Aggravation de l'épilepsie chez les personnes atteintes de cette maladie			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE: Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage:

- Conserver à température ambiante (15°C - 30°C).
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez plus d'informations sur NORLUTATE:

- Discutez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produitspharmaceutiques.html>) sur le site web du fabricant www.searchlightpharma.ca, ou en appelant le 1-855-331-0830.

Le présent dépliant a été rédigé par Searchlight Pharma Inc.

Dernière révision: le 05 avril 2024

NORLUTATE® est une marque déposée de Searchlight Pharma Inc.