

Primolut® N

Bayer (Schweiz) AG

Composition

Principes actifs

Norethisteronum.

Excipients

Lactosum monohydricum 70,2 mg, Maydis amylum, Magnesii stearas.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Chaque comprimé contient: Norethisteronum 5 mg.

Indications/Possibilités d'emploi

Hémorragies dysfonctionnelles, aménorrhée primaire et secondaire, décalage de la menstruation.

Posologie/Mode d'emploi

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un peu de liquide.

Si une contraception est souhaitée, des méthodes contraceptives (méthodes barrières) non hormonales devront être utilisées en plus.

Hémorragies dysfonctionnelles

1 comprimé de Primolut N doit être pris 3 fois par jour pendant 10 jours. Dans la majorité des cas, une hémorragie d'origine non organique est ainsi stoppée en 1 à 3 jours. Pour garantir le succès du traitement, Primolut N doit cependant être pris pendant la durée complète de 10 jours.

Il arrive occasionnellement qu'après un arrêt initial de l'hémorragie, de petites pertes sanglantes se produisent. Il ne faut pas interrompre la prise, même dans ces cas.

2 à 4 jours environ après la fin de la prise, il se produira une hémorragie de privation qui correspond en intensité et en durée à une menstruation normale.

Si, en dépit d'une prise régulière des comprimés, l'hémorragie ne cesse pas, il y a lieu de supposer qu'une cause organique (p.ex. myome, polypes, cancer du col de l'utérus ou de l'endomètre, grossesse extra-utérine, débris d'avortement) ou un trouble de la coagulation est à l'origine du saignement. Il en va de même dans le cas où, après un arrêt initial de l'hémorragie, des saignements plus forts reprennent pendant la prise des comprimés.

Pour éviter une récurrence des hémorragies dysfonctionnelles chez les patientes présentant des cycles anovulatoires, Primolut N peut être donné à titre prophylactique. Posologie: 1 comprimé 1 à 2 fois par jour du 16^e au 25^e jour du cycle (1^{er} jour du cycle = 1^{er} jour de la dernière hémorragie). L'hémorragie de privation commence quelques jours après la prise du dernier comprimé.

Aménorrhée primaire et secondaire

Le traitement hormonal d'une aménorrhée secondaire ne peut être entrepris qu'après avoir exclu une grossesse.

Avant de commencer le traitement par Primolut N, il faut procéder à une préparation de l'endomètre avec des œstrogènes (p.ex. pendant 14 jours). Un comprimé de Primolut N est ensuite donné 1 à 2 fois par jour pendant 10 jours. L'hémorragie de privation commence quelques jours après la prise du dernier comprimé.

Chez les patientes pour lesquelles on a obtenu une production endogène d'œstrogènes suffisante, on peut essayer d'arrêter l'œstrogène et de provoquer une hémorragie cyclique par l'administration d'un comprimé de Primolut N 2 fois par jour, du 16^e au 25^e jour du cycle.

Décalage de la menstruation

Grâce à l'utilisation de Primolut N, il est possible de retarder l'hémorragie menstruelle. Cette méthode doit cependant être limitée aux cas où il n'existe aucun risque de grossesse pendant le cycle de traitement.

Posologie: 1 comprimé 2 à 3 fois par jour sur une période n'excédant pas 10 à 14 jours, en commençant 3 jours environ avant la date attendue de la menstruation. L'hémorragie surviendra 2 à 3 jours après l'arrêt des comprimés.

Oubli de la prise des comprimés

L'efficacité de Primolut N peut être diminuée en cas d'oubli de la prise correcte. La patiente doit prendre le dernier comprimé omis, et uniquement celui-ci, dès qu'elle s'est aperçue de son oubli, puis poursuivre la prise de Primolut N le lendemain à l'heure habituelle.

Recommandations posologiques particulières:

Enfants/adolescents: La sécurité et l'efficacité d'emploi de comprimés Primolut N ont été étudiées chez des femmes à partir de 18 ans. Il n'existe aucune indication pour des jeunes femmes avant la ménarche. Les données disponibles ne signifient pas qu'une adaptation posologique serait nécessaire lors de l'utilisation de Primolut N chez des adolescentes.

Patientes plus âgées: Primolut N n'est pas indiqué après la ménopause.

Insuffisance rénale: Il n'existe pas de données relatives à l'utilisation de Primolut N chez des patientes ayant des troubles de la fonction rénale. Aucune recommandation posologique ne peut par conséquent être formulée.

Insuffisance hépatique: Primolut N n'a pas été étudié chez des patientes en insuffisance hépatique. Primolut N est cependant contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique grave, comme c'est le cas pour toutes les hormones sexuelles.

Contre-indications

- Aménorrhée hypogonadotrope
- Affections malignes actuelles ou présumées de l'appareil génital ou des seins dépendantes des hormones sexuelles
- Saignements vaginaux d'origine inexpliquée
- Affections thrombo-emboliques veineuses ou artérielles (p.ex. thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ou leurs prodromes (p.ex. angine de poitrine, accident ischémique transitoire), actuels ou présents dans l'anamnèse.
- Prédisposition héréditaire ou acquise à des événements thrombo-emboliques veineux ou artériels tels que résistance à la PCA, déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie et anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique)
- La présence d'un facteur de risque grave ou la rencontre concomitante de plusieurs facteurs à risque pour des thromboses veineuses ou artérielles peuvent également être jugées comme contre-indication (cf. «Mises en garde et précautions»)
- Migraines avec symptômes neurologiques focaux
- Diabète sucré avec participation vasculaire
- Affection hépatique grave actuelle ou antérieure, pour autant que la fonction hépatique ne s'est pas normalisée
- Utilisation simultanée avec l'association des principes actifs ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (médicament pour le traitement de l'hépatite C). L'administration peut être reprise au plus tôt 2 semaines après l'arrêt de ces médicaments (voir «Mises en garde et précautions» et «Interactions»)
- Tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes) actuelles ou antérieures
- Grossesse présumée ou actuelle, allaitement
- Hypersensibilité connue à l'un des composants de Primolut N

Mises en garde et précautions**Examen médical**

Un interrogatoire complet et un examen approfondi, général et gynécologique, devront être effectués avant de commencer ou de reprendre un traitement par Primolut N, en tenant compte des contre-indications et des précautions. Les contrôles doivent être répétés régulièrement pendant le traitement, le type et la fréquence des examens devant être adaptés au cas particulier de la patiente et ceux-ci devant spécialement inclure le contrôle de la tension artérielle, des seins, de l'abdomen et des organes pelviens, ainsi que la cytologie du col de l'utérus.

Raisons d'un arrêt immédiat de la médication:

- Premiers signes d'une manifestation thrombo-embolique (p.ex. gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la cage thoracique, dyspnée)
- Première apparition de douleurs migraineuses ou apparition plus fréquente de céphalées inhabituellement intenses
- Troubles soudains de la vue, de l'ouïe, du langage ou d'autres troubles sensoriels
- Augmentation des crises épileptiques
- Élévation accrue de la tension artérielle (lors de mesures répétées)
- Augmentation de la taille du foie, avec suspicion de développement d'une tumeur hépatique
- Apparition d'ictère, d'hépatite ou de prurit généralisé

- Grossesse
- Au minimum 4 semaines avant une opération prévue ainsi que pendant une immobilisation (p.ex. après un accident)

La noréthistérone est partiellement métabolisée en éthinylestradiol lors d'une administration orale (cf. «Pharmacocinétique»). En raison de cette conversion partielle de la noréthistérone en éthinylestradiol, il est attendu que l'administration de Primolut N conduise à des effets pharmacologiques similaires à ceux observés lors de la prise de contraceptifs hormonaux combinés (CHC). Il en résulte que les risques potentiels d'un traitement aux œstrogènes (resp. de l'utilisation d'un CHC) doivent être également pris en compte lors de l'utilisation de Primolut N (en particulier en cas de prescription en association avec un œstrogène pour traiter l'aménorrhée).

Si un des facteurs de risque ou une des situations mentionnés ci-dessous existe ou s'aggrave, une analyse individuelle du rapport bénéfices/risques doit être effectuée avant de commencer ou de poursuivre le traitement par Primolut N.

Facteurs de risque et complications vasculaires

Il est ressorti de travaux épidémiologiques que chez des femmes qui utilisent des CHC, un risque accru d'affections thrombo-emboliques veineuses et artérielles existe, comme une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Ces affections apparaissent rarement, mais elles peuvent être fatales. De plus, des thromboses dans d'autres vaisseaux sanguins, comme p.ex. des veines ou des artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes ainsi que de thromboses des veines sinusales ont très rarement été rapportées sous prise de CHC. Ce risque devrait être également pris en compte lors de la prescription de Primolut N, en particulier en présence d'autres facteurs de risque (voir ci-dessous).

Lors de l'évaluation du rapport bénéfices-risques relatif aux risques vasculaires, il devrait être également observé que le risque de thrombose relié à ceux-ci peut être amoindri par un traitement adapté de maladies existantes.

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

Chez des utilisatrices de CHC avec une faible dose d'œstrogènes (<50 µg d'éthinylestradiol), le risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) est deux à trois fois plus élevé que chez des femmes qui n'utilisent pas d'hormones sexuelles et qui ne sont pas enceintes.

Le risque de TEV est le plus élevé pendant la première année d'utilisation d'un CHC (en particulier pendant les trois premiers mois). Les données disponibles indiquent que ce risque accru existe autant lors de la première prise d'un CHC que lors de la prise renouvelée du même ou d'un autre CHC (après un intervalle minimal de 4 semaines sans prise).

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses lors de l'utilisation d'œstrogènes peut être considérablement accru si l'utilisatrice présente d'autres facteurs de risque, surtout s'ils sont multiples (voir tableau). Lors de l'évaluation du rapport bénéfices/risques, il est important de prendre en considération l'augmentation particulière du risque d'accident thrombo-embolique veineux en présence de plusieurs facteurs de risques concomitants, augmentation qui peut être supérieure à la seule somme des risques pris individuellement. Dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Primolut N est contre-indiqué chez les femmes présentant simultanément de multiples facteurs de risque qui les exposent globalement à un risque élevé de thrombose veineuse.

Les facteurs de risque de TEV sont:

- Adiposité (Indice de Masse Corporelle supérieur à 30 kg/m²) notamment en présence d'autres facteurs de risque.
- Anamnèse familiale positive (toute thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)
- Affections malignes, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse), lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, drépanocytose
- Âge avancé (>35 ans)
- Immobilisation prolongée, interventions chirurgicales majeures, toute intervention chirurgicale des jambes ou de la hanche, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Dans ces cas-là, Primolut N devrait être arrêté (au minimum 4 semaines avant en cas d'intervention chirurgicale planifiée) et la prise recommencée au plus tôt 2 semaines après la mobilisation complète.

L'immobilisation temporaire, par exemple les trajets aériens >4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.

De plus, le risque accru de thrombo-embolie pendant la phase puerpérale doit être pris en compte. Des données indiquent en effet que le risque de thrombose peut être encore augmenté jusqu'à 12 semaines après l'accouchement.

Aucun consensus n'existe au sujet d'un rôle possible des varices et des thrombophlébites superficielles dans l'apparition de thrombo-embolies veineuses.

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

Les symptômes suivants peuvent indiquer une thrombose veineuse profonde: gonflement unilatéral dans une jambe ou le long d'une veine de la jambe; sensation de tension ou douleur dans une jambe, même si celles-ci sont perceptibles uniquement en position debout ou en marchant; augmentation de la chaleur, rougeur ou décoloration de la peau au niveau de la jambe concernée.

Les symptômes suivants peuvent indiquer une embolie pulmonaire: dyspnée soudaine et inexplicable, respiration rapide ou insuffisance respiratoire; intolérance à l'effort; apparition soudaine de toux, éventuellement avec un crachat sanguinolent; forte douleur soudaine dans la cage thoracique, qui peut s'amplifier lors d'une respiration profonde; étourdissement important, vertige ou sensation d'angoisse; tachycardie ou arythmies.

Certains de ces symptômes (p.ex. l'essoufflement ou la toux) ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des affections fréquentes ou moins graves (p.ex. des infections des voies respiratoires).

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

De plus, des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire). Avant de décider de prescrire Primolut N, la patiente doit être informée de ce risque et, surtout, du fait que des facteurs de risque individuels préexistants sont susceptibles d'aggraver ce risque.

De très rares cas de thromboses dans d'autres vaisseaux sanguins (tels que les artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétinienes) ont été observés chez les utilisatrices de CHC.

Facteurs de risque de TEA

Le risque d'accident vasculaire cérébral ou d'autres complications thrombo-emboliques artérielles lors de l'utilisation d'œstrogènes est accru, en particulier chez les femmes présentant déjà des facteurs de risque de ces maladies. Lors de l'évaluation du rapport bénéfices/risques, il est important de prendre en considération l'augmentation particulière du risque d'accident thrombo-embolique artériel en présence de plusieurs facteurs de risques concomitants, augmentation qui peut être supérieure à la seule somme des risques pris individuellement. Dans ce cas, le risque global de TEA doit être pris en compte. Primolut N est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA.

Les facteurs de risque de TEA sont:

- Âge avancé (>35 ans)
- Tabagisme. Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles utilisent Primolut N.
- Hypertension artérielle
- Diabète (voir également «Contre-indications»)
- Dyslipoprotéïnémie
- Adiposité (Indice de Masse Corporelle supérieur à 30 kg/m²), notamment en présence d'autres facteurs de risque
- Anamnèse familiale positive (toute thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)
- Migraine. L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation de Primolut N peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire et constituer un motif d'arrêt immédiat de Primolut N.
- Fibrillation auriculaire, affections des valvules cardiaques
- Affections malignes, lupus érythémateux disséminé, hyperhomocystéïnémie, drépanocytose

Symptômes de TEA

Les symptômes suivants peuvent indiquer un accident vasculaire cérébral: surdité soudaine ou manque de tonus au niveau du visage, d'un bras ou d'une jambe, touchant notamment une moitié du corps; désorientation soudaine; élocution confuse ou problèmes de compréhension; troubles soudains de la vue au niveau d'un ou des deux yeux; troubles soudains de la locomotion; vertige; troubles de l'équilibre ou de la coordination; graves céphalées soudaines ou persistant longtemps d'origine inconnue; perte de connaissance ou évanouissement avec ou sans crises convulsives.

Les symptômes suivants peuvent indiquer un infarctus du myocarde: douleurs, malaise, sensation d'oppression, sensation de lourdeur, sensation de constriction ou de tension dans la poitrine, dans le bras

ou derrière le sternum; troubles irradiant dans le dos, la mâchoire, le cou, le bras ou l'estomac; sensation de réplétion, troubles gastriques ou haut-le-cœur; sueur, nausée, vomissement ou vertige; sensation de faiblesse ou d'angoisse extrême; essoufflement; tachycardie ou arythmies.

D'autres symptômes indiquant une occlusion vasculaire peuvent être: douleur soudaine, gonflement ou légère cyanose d'une extrémité; syndrome abdominal aigu.

Suspicion de prédisposition héréditaire ou acquise aux complications thrombo-emboliques.

En cas de suspicion de prédisposition héréditaire ou acquise aux complications thrombo-emboliques, un examen de la coagulation sanguine doit être effectué par un spécialiste, qui peut le cas échéant demander une analyse de certains paramètres hémostatiques.

Maladies tumorales

Un risque accru de cancer du col de l'utérus a été rapporté lors d'une utilisation au long cours des CHC (>5 ans) dans quelques études épidémiologiques. Néanmoins, ceci est toujours en discussion de façon controversée dans la mesure où ce résultat est influencé par d'autres facteurs, comme une infection par des papillomavirus humains (PVH) (facteur de risque le plus important), par la fréquence de la participation au screening du col de l'utérus ou par le comportement sexuel. On ne sait pas dans quelle mesure ces observations s'appliquent également au traitement par Primolut N.

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a révélé que le risque relatif (RR) pour le diagnostic d'un cancer du sein chez des femmes qui utilisent des CHC est légèrement accru (RR=1,24). Après l'arrêt du CHC, le risque accru diminue continuellement et n'est plus détectable après 10 ans. Puisque les cancers du sein sont rares avant 40 ans, par rapport au risque total de cancer du sein, le nombre supplémentaire de cancers du sein diagnostiqués est faible chez des femmes qui utilisent un CHC ou qui l'ont utilisé jusqu'à récemment. Ces études ne fournissent pas d'indices en faveur d'une causalité. L'augmentation du risque observé peut autant être attribuée à une identification précoce chez des utilisatrices de CHC qu'à des effets biologiques de CHC ou à une combinaison des deux facteurs. Les cancers du sein étaient tendanciellement moins avancés au moment de l'établissement du diagnostic chez des femmes ayant utilisé un CHC que chez des femmes n'ayant jamais utilisé de CHC.

On ne sait pas si le risque accru de cancer du sein s'applique également à Primolut N.

Dans de rares cas, des transformations bénignes ont été observées au niveau du foie lors de l'utilisation d'hormones sexuelles comme celles contenues dans Primolut N, et encore plus rarement des transformations malignes, dont les complications possibles incluent des hémorragies intra-abdominales potentiellement létales. En cas de troubles épigastriques importants, une augmentation de la taille du foie ou des indices d'une hémorragie intra-abdominale, une tumeur du foie devrait être incluse dans les réflexions relatives au diagnostic différentiel.

Autres mesures de précaution

- **Rétention liquidienne:** les progestatifs peuvent favoriser une rétention liquidienne. Les patientes ayant des maladies préexistantes qui peuvent ainsi être aggravées (comme l'asthme, l'épilepsie, la migraine, une insuffisance cardiaque ou rénale) devraient être étroitement surveillées.
- **Dépressions:** les patientes avec une affection dépressive dans leur anamnèse sont à surveiller soigneusement. En cas d'une réapparition d'une symptomatique dépressive grave, le médicament devrait être arrêté.
- **Fonction hépatique:** les patientes présentant une altération préexistante de la fonction hépatique, y compris une hyperbilirubinémie telle qu'un syndrome de Dubin-Johnson ou un syndrome de Rotor, doivent être étroitement surveillées. La fonction hépatique doit être régulièrement contrôlée. En cas d'aggravation des paramètres hépatiques, le traitement par Primolut N doit être arrêté.
- Des troubles aigus d'apparition récente ou des troubles chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'interruption de Primolut N, jusqu'à ce que les valeurs de la fonction hépatique se soient normalisées. La réapparition d'un ictère cholestatique, apparu une première fois lors d'une grossesse ou lors d'une utilisation antérieure de stéroïdes sexuels, exige l'arrêt permanent de Primolut N.
- Chez les patientes atteintes d'hépatite C et utilisant un CHC à base d'éthinylestradiol, une augmentation significativement plus fréquente de l'ALT (y compris les cas d'une augmentation de plus du quintuple, dans des cas isolés de plus de 20 fois la limite supérieure de la normale), que chez les patientes uniquement traitées par des principes antiviraux a été observée lors de l'administration de l'association des principes actifs ombitasvir/paritaprévir/ritonavir utilisée dans le traitement des infections au VHC (voir «Interactions»). La survenue d'effets comparables en cas d'utilisation simultanée de Primolut N et de cette association de principes actifs ne peuvent être exclues. Par conséquent, Primolut N doit être arrêté avant l'instauration d'un traitement par cette association de principes actifs. Si les paramètres hépatiques sont normaux, l'utilisation de Primolut N peut être reprise au plus tôt 2 semaines, mieux encore 4 semaines, après l'arrêt de l'association des principes actifs ombitasvir/paritaprévir/ritonavir.

Des phénomènes semblables ont également été rapportés avec l'association des principes actifs glécaprévir/pibrentasvir; les données sont cependant moins explicites.

- **Tension artérielle:** bien que de légères élévations de la tension artérielle aient été observées chez plusieurs patientes lors de la prise d'hormones sexuelles, des élévations cliniquement importantes sont rares. Si une élévation cliniquement importante et durable de la tension artérielle survient malgré tout, Primolut N devrait être arrêté et l'hypertension artérielle traitée. Si nécessaire, le médicament peut être réinstauré, lorsque des valeurs normo-tensives ont été atteintes sous traitement antihypertenseur.
- **Tolérance au glucose:** les hormones sexuelles influencent la tolérance au glucose. Il n'y a pourtant pas d'indication qu'un changement du schéma thérapeutique soit nécessaire en cas de dosages similaires à ceux contenus dans Primolut N. Les diabétiques devraient toutefois faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par Primolut N.
- Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, l'utilisation de CHC peut augmenter le risque de pancréatite.
- **Prolactinome:** une tumeur de l'hypophyse produisant de la prolactine devrait être exclue avant le début d'un traitement avec Primolut N, puisque il a été fait état, dans des cas isolés, d'un accroissement de la taille de prolactinomes lors d'une œstrogénothérapie.
- Les tableaux cliniques suivants peuvent apparaître aussi bien lors d'une grossesse que lors d'une thérapie avec des hormones sexuelles, bien que les données disponibles ne permettent pas de conclure univoquement à un rapport de cause à effet: ictère cholestatique et/ou prurit; cholélithiase; porphyrie; lupus érythémateux systémique; syndrome hémolytique-urémique; chorée de Sydenham; Herpes gestationis; perte auditive due à une otite chronique.
- Les œstrogènes peuvent augmenter la lithogénicité de la bile. Des cas de cholélithiase et d'autres affections de la vésicule biliaire (p.ex. cholécystite) ont été rapportés chez des femmes sous contraceptifs hormonaux.
- L'utilisation de CHC a en outre été mise en corrélation avec la survenue d'une rectocolite hémorragique ou d'une maladie de Crohn.
- **Angio-œdème:** des œstrogènes exogènes peuvent causer ou aggraver des symptômes correspondants chez des femmes avec un angio-œdème héréditaire.
- **Chloasma (hyperpigmentation):** occasionnellement, un chloasma peut apparaître, en particulier chez des femmes ayant un chloasma gravidarum dans leur anamnèse. Les femmes tendant à déclarer un chloasma devraient éviter la lumière du soleil et d'autres rayonnements UV, lorsqu'elles prennent Primolut N.
- Les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Interactions

Les interactions suivantes en lien avec l'utilisation des CHC, qui pourraient être pertinentes pour Primolut N, ont été décrites dans la littérature. Afin de connaître les éventuelles interactions, il est recommandé de consulter également l'information professionnelle des médicaments co-administrés.

Influence d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de la noréthistérone

Inducteurs enzymatiques

Une augmentation de la clairance des hormones sexuelles à la suite d'une induction des enzymes microsomiales peut conduire à une diminution de l'efficacité clinique et à des irrégularités de l'hémorragie menstruelle. Ceci vaut par exemple pour les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, le felbamate, le modafinil, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifabutine, la rifampicine et le topiramate ainsi que pour les médicaments contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Une induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours seulement. L'induction enzymatique maximale est généralement atteinte au bout de 2 à 3 semaines et peut persister pendant 4 semaines ou plus après l'arrêt de ces médicaments. On sait, en outre, que différents inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse peuvent entraîner une baisse ou une augmentation des concentrations plasmatiques en œstrogènes et progestatifs. Ces modifications peuvent être cliniquement significatives dans certains cas. Ceci vaut en particulier pour le cobicistat, un inhibiteur du CYP3A, utilisé comme booster.

Inhibiteurs enzymatiques

Les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A comme les antifongiques azolés (p.ex. itraconazole, voriconazole, fluconazole), les antibiotiques macrolides (clarithromycine, érythromycine), le diltiazem, le vérapamil et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les taux plasmatiques des œstrogènes et/ou des progestatifs et entraîner des effets indésirables plus nombreux.

Lorsqu'elles étaient administrées en même temps qu'un CHC contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol, des doses d'étoricoxib comprises entre 60 et 120 mg/jour ont induit une augmentation des concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol respectivement par un facteur de 1,4 et de 1,6. La pertinence clinique de cette variation n'est pas connue.

Influence de la noréthistérone sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Les concentrations plasmatiques et tissulaires d'autres médicaments peuvent être soit augmentées (p.ex. la cyclosporine) soit diminuées (p.ex. la lamotrigine, voir ci-dessous).

In vitro, l'éthinylestradiol, un métabolite de Primolut N, a révélé une inhibition des CYP1A1, CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2. Dans des études cliniques, l'utilisation d'un contraceptif hormonal contenant de l'éthinylestradiol a entraîné une augmentation modérée (p.ex. mélatonine et tizanidine) ou légère (p.ex. théophylline) des concentrations plasmatiques de substrats du CYP1A2, ainsi qu'une augmentation minime ou absente des concentrations plasmatiques de substrats du CYP3A4 (p.ex. midazolam).

La lamotrigine: Une étude interactionnelle impliquant la lamotrigine, un antiépileptique, et un contraceptif oral combiné (30 µg d'éthinylestradiol/150 µg de lévonorgestrel), a mis en évidence une augmentation cliniquement importante de la clairance de la lamotrigine avec une baisse significative correspondante de la concentration plasmatique de la lamotrigine, lorsque ces médicaments ont été administrés simultanément. Une baisse similaire des concentrations plasmatiques peut être accompagnée d'un contrôle réduit des crises d'épilepsie.

Des études sur le potentiel d'interaction éventuel de progestatifs en monothérapie (comme Primolut N) avec la lamotrigine ne sont pas disponibles. Cependant, il n'est pas à exclure que de telles préparations présentent un potentiel d'interaction comparable. Si un traitement avec Primolut N (en combinaison avec un œstrogène) est à nouveau débuté chez une patiente qui est sous lamotrigine, une adaptation de la dose de lamotrigine peut ainsi être nécessaire, et les concentrations de lamotrigine devraient être étroitement surveillées en début de traitement.

En revanche, il peut y avoir une élévation significative de la concentration de lamotrigine (éventuellement dans le domaine toxique), lorsque la patiente arrête Primolut N ou interrompt le traitement pour un certain temps (ainsi qu'éventuellement durant les pauses de prise du médicament). C'est pourquoi la patiente devrait être surveillée aussi dans cette phase et la dose de lamotrigine doit, le cas échéant, être réduite.

Interactions au mécanisme inconnu

Dans des études cliniques, une augmentation de l'ALT significativement plus fréquente (y compris les cas d'une augmentation de plus du quintuple, dans des cas isolés de plus de 20 fois la limite supérieure de la normale [LSN]), que chez les patientes uniquement traitées par des principes antiviraux a été observée lors de l'utilisation concomitante d'un CHC contenant de l'éthinylestradiol et de l'association des principes actifs ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir. Par conséquent, Primolut N doit être arrêté avant l'instauration d'un traitement par une telle association antivirale (voir également «Mises en garde et précautions»).

Des cas d'augmentation de l'ALT chez certaines femmes ont également été observés lors de l'utilisation concomitante de CHC contenant de l'éthinylestradiol et de l'association des principes actifs glécaprèvir/pibrentasvir. Primolut N ne doit donc pas être administré en même temps que cette association anti-VHC.

Grossesse, allaitement

Grossesse

La prise de Primolut N est contre-indiquée durant la grossesse.

Une grossesse est à exclure avant le début de l'utilisation du médicament. Si lors de l'utilisation une grossesse survient ou est suspectée, le médicament doit immédiatement être arrêté et le médecin doit être consulté.

Des données épidémiologiques ont montré que la noréthistérone à hautes doses peut conduire à une virilisation des fœtus féminins. Une masculinisation a été aussi montrée en expérimentation animale lors d'administration de noréthistérone à hautes doses (cf. «Données précliniques»).

Allaitement

La noréthistérone passe dans le lait maternel. En se basant sur une teneur maximale moyenne de noréthistérone de 16 ng/ml dans le plasma maternel et une absorption quotidienne de lait par le nourrisson, estimée à 600 ml, 1 µg au maximum (0,02% de la dose de la mère) peut atteindre le nourrisson. Primolut N ne devrait donc pas être utilisé pendant la période d'allaitement.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

Aucune influence sur l'aptitude à la conduite ou à l'utilisation de machines n'a été observée avec Primolut N.

Effets indésirables

En règle générale, les effets indésirables sont plus fréquents dans les premiers mois suivant le début du traitement et diminuent au fur et à mesure que la durée du traitement augmente.

Les effets indésirables les plus graves en lien avec l'utilisation de médicaments contenant des stéroïdes sexuels sont décrits dans la rubrique «Mises en garde et précautions» (voir cette rubrique).

Les effets indésirables décrits dans les études observationnelles menées avec Primolut N, pendant la surveillance du marché et/ou dans la littérature sont répertoriés ci-dessous en fonction des classes d'organes selon le schéma MedDRA et la fréquence.

Données concernant la fréquence

Très fréquents: $\geq 1/10$; fréquents: $\geq 1/100$, $< 1/10$; occasionnels: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rares: $\geq 1/10'000$, $1/1000$; très rares: $< 1/10'000$; fréquence inconnue (reposant essentiellement sur des rapports spontanés issus de la surveillance du marché, la fréquence exacte ne peut pas être estimée).

Affections du système immunitaire:

Rares: réactions d'hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition:

Rare: altération de la tolérance au glucose.

Affections du système nerveux:

Fréquents: céphalées.

Occasionnels: migraine, états dépressifs.

Affections oculaires:

Très rares: troubles visuels.

Fréquence inconnue: intolérance aux lentilles de contact.

Affections fonctionnelles de l'oreille et du labyrinthe:

Fréquence inconnue: troubles auditifs.

Affections cardiaques:

Rare: élévation de la tension artérielle.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Très rare: dyspnée.

Affections gastro-intestinales:

Fréquents: nausées.

Occasionnels: vomissements.

Affections hépato-biliaires:

Rares: troubles de la fonction hépatique, troubles de la sécrétion biliaire, ictère cholestatique, cholestase.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Rares: urticaire, éruption, prurit.

Fréquence inconnue: acné, chloasma (en partie persistant à l'arrêt), mélasma.

Affections des organes de reproduction et du sein:

Très fréquent: saignement utérin ou vaginal.

Fréquence inconnue: sensation de tension mammaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Fréquent: rétention liquidienne (œdèmes).

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Etant donné la faible toxicité de la noréthistérone, il n'y a pas lieu de craindre d'effets toxiques aigus lors d'un surdosage. Lors d'un surdosage, un traitement symptomatique peut être indiqué si un ou plusieurs des effets indésirables susmentionnés surviennent de manière prononcée.

Propriétés/Effets

Code ATC

G03DC02

Mécanisme d'action

La noréthistérone est un progestatif de synthèse puissant. Une transformation complète de l'endomètre, d'un stade prolifératif à un stade sécrétoire, peut être obtenue chez des femmes traitées au préalable par des œstrogènes, avec des doses de 100–150 mg de noréthistérone, administrées par voie orale pendant une période appropriée du cycle. Le traitement des hémorragies dysfonctionnelles et de l'aménorrhée primaire et secondaire repose sur les effets progestatifs de la noréthistérone sur l'endomètre.

La prise quotidienne de 0,5 mg de noréthistérone permet d'obtenir une inhibition de la sécrétion de gonadotropine et une anovulation.

En raison de l'effet stabilisateur de la noréthistérone sur l'endomètre, Primolut N peut être utilisé pour décaler la menstruation dans le temps.

Comme la progestérone, la noréthistérone est thermogène et modifie la température corporelle basale.

Pharmacodynamique

Voir «Mécanisme d'action».

Efficacité clinique

Voir «Mécanisme d'action».

Pharmacocinétique

Absorption

Prise par voie orale, la noréthistérone est rapidement et complètement absorbée sur une grande fourchette posologique. Des concentrations sériques maximales d'environ 16 ng/ml sont atteintes en l'espace de 1,5 heure après administration d'un comprimé de Primolut N. En raison d'un effet de premier passage notable, la biodisponibilité de la noréthistérone est d'environ 64% après une prise orale.

Distribution

La noréthistérone est liée à l'albumine sérique dans une proportion d'environ 61% et à la sex hormone binding globulin (SHBG) dans une proportion d'environ 35%. Lorsque des substances induites par la SHBG, comme l'éthinylestradiol, sont administrées simultanément, il peut se produire une élévation de la concentration de noréthistérone, en raison de la liaison de la noréthistérone à la SHBG. Seuls 3-4% environ de la concentration sérique totale sont sous forme de stéroïde libre. Le volume de distribution de la noréthistérone est de $4,4 \pm 1,3$ l/kg.

La noréthistérone passe dans le lait maternel; les concentrations dans le lait maternel se sont élevées à d'environ 10% des concentrations plasmatiques maternelles, quelle que soit la voie d'administration.

Métabolisme

La noréthistérone est dégradée essentiellement par une saturation de la double liaison dans le cycle A et une réduction du groupe 3-céto en groupe hydroxyl, suivies d'une conjugaison, en sulfates et glucuronides correspondants.

La noréthistérone est métabolisée partiellement en éthinylestradiol après administration orale. Cette conversion conduit à une dose équivalente d'environ 4-6 µg d'éthinylestradiol par 1 mg de noréthistérone/acétate de noréthistérone administré oralement.

Élimination

Les taux sériques de noréthistérone diminuent selon un processus biphasique, avec une demi-vie terminale de 5 à 13 heures. La noréthistérone n'est éliminée qu'en faibles quantités sous forme inchangée. Les métabolites réduits dans le cycle A et hydroxylés ainsi que leurs conjugués sont essentiellement éliminés sous forme de glucuronides et de sulfates par les urines et les fèces dans un rapport d'environ 7:3. Certains de ces métabolites sont éliminés très lentement du plasma avec une demi-vie d'environ 67 heures et peuvent donc s'accumuler dans le plasma pendant un traitement à long terme comportant une administration orale quotidienne de noréthistérone.

Les conjugués de la noréthistérone inchangée peuvent contribuer à la prolongation de l'action de la noréthistérone, par le cycle entérohépatique.

Cinétique dans des groupes particuliers de patientes

Enfants/adolescents: la pharmacocinétique de la noréthistérone n'a pas été étudiée chez les enfants et adolescents.

Insuffisance rénale: la pharmacocinétique de la noréthistérone n'a pas été étudiée chez des patientes en insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique: la pharmacocinétique de la noréthistérone n'a pas été étudiée chez des patientes en insuffisance hépatique.

Il est cependant connu que le métabolisme d'autres progestatifs est ralenti en cas de troubles de la fonction hépatique (cf. «Mises en garde et précautions»).

Données précliniques

Les données précliniques tirées des études habituelles relatives à la toxicité, à la génotoxicité et au potentiel oncogène de la noréthistérone et de ses esters n'ont révélé aucun indice clair de risques particuliers pour l'être humain qui n'auraient été déjà évoqués dans d'autres paragraphes.

Des études de toxicologie de la reproduction ont montré un effet virilisant des embryons de sexe féminin après l'administration de doses élevées au moment du développement des organes génitaux externes. Des études épidémiologiques ont démontré que cet effet est significatif chez l'être humain après l'administration de doses élevées. Primolut N peut donc favoriser une virilisation des embryons de sexe féminin s'il est administré au moment de la différenciation sexuelle somatique sensible aux hormones, c'est-à-dire dès le jour 45 de la grossesse. Par ailleurs, les études n'ont montré aucun indice d'effet tératogène.

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostic

Lors d'un traitement par la noréthistérone, les paramètres suivants peuvent être perturbés: gonadotropine, progestérone, prégnandiol, testostérone, œstrogènes, cortisol, glucose, hormones thyroïdiennes, acide folique, facteurs de la coagulation sanguine (augmentation du temps de prothrombine, élévation des facteurs VII, VIII, IX et X; diminution de l'antithrombine III, élévation de l'agrégation plaquettaire induite par la norépinéphrine). En outre, certains tests hépatiques et le test à la métyrapone peuvent être perturbés.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 30 °C.

Conserver hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

25167 (Swissmedic).

Présentation

Emballage de 30 comprimés (B).

Titulaire de l'autorisation

Bayer (Schweiz) AG, Zurich.

Mise à jour de l'information

Août 2020.