Noristerat®

200 mg
solution for injection

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Noristerat 200 mg solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Active substance: norethisterone enantate

1 mL contains 200 mg norethisterone enantate in oily solution.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Oily solution for intramuscular injection

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Contraception of prolonged duration (2-3 months) only in women with a normal biphasic cycle for whom other methods are unsuitable, e.g. due to disturbances of gastrointestinal absorption, oestrogen intolerability or erratic use.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Use in impaired hepatic function

Noristerat is contraindicated in patients suffering or having suffered from severe hepatic disorders and whose liver function tests have not returned to normal. In cases of impaired liver function, Noristerat should only be used after careful benefit-risk assessment.

Use in impaired renal function

No dose adjustment required.

Paediatric population

Noristerat is only indicated for use in women after their first menstruation (see section 4.4, Influence on bone density).

Method of administration

Noristerat is to be administered as a deep intramuscular injection only (preferably intragluteal; alternatively, also into the upper arm); in particular, intravascular injection must be avoided. Based on experience, the transient reactions occurring in individual cases during or immediately after the injection of oily solutions (tickly throat, coughing fits, dyspnoea) can be avoided by extremely slow injection.

Starting use

▶ *No previous use of hormonal contraceptives:*

The first intramuscular injection is performed within the first five days of a cycle, i.e. in the first five days of menstrual bleeding.

▶ *Switching from a combined oral contraceptive (COC):*

Noristerat should preferably be started immediately on the day after the last active tablet of the previous COC. If starting any later, a barrier method of contraception should be additionally used for the first seven days after the injection.

▶ *Switching from a progestogen-only product (minipill, injection, implant) or a progestogen-releasing intra-uterine device:*

Transfer from the minipill to Noristerat can take place at any time without a break (from an implant or intrauterine device on the day of its removal; from another injectable when the next injection would be due). However, in all cases, a barrier method of contraception should be additionally used for the first seven days after the injection.

▶ *Following abortion or delivery:*

Noristerat can be used immediately after an abortion or delivery, provided there are no medical concerns (for lactation, see section 4.6).

▶ *Follow-up injections*

The next three injections are to be administered at intervals of every 8 weeks, regardless of the bleeding pattern. Thereafter, a further injection is required every 12 weeks (84 days). Otherwise, contraceptive protection is no longer adequate from week 13 onwards.

Under special circumstances (e.g. travelling, holidays), the injection interval can be shortened by one week.

In this case, each of the subsequent injections should be given only if menstruation-like bleeding has occurred within the last 8 or 12 weeks. Otherwise, pregnancy must be excluded before any further Noristerat injections (see section 4.4 and section 5.1).

Duration of use

Noristerat can - in common with oral contraceptives - be used over several years.

4.3 Contraindications

Noristerat must not be used if any of the following conditions is present. Should any of these conditions occur during the use of Noristerat, no further injections must be given.

- ▶ Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients,
- ▶ Existing pregnancy or suspicion thereof,
- ▶ Vaginal bleeding of unclear origin,
- ▶ Existing venous thromboembolic disease (e.g. leg vein thrombosis),
- ▶ Previous or existing arterial and cardiovascular disease (e.g. myocardial infarction, cerebrovascular events, ischaemic heart disease),
- ▶ Pathologically increased blood pressure,
- ▶ Previous or existing severe hepatic disease with and without jaundice, as long as liver function values have not normalised,
- ▶ Known or suspected sex hormone-dependent malignant tumours (e.g. tumours of the genital organs, existing or treated breast cancer or uterine cancer),
- ▶ Diabetes mellitus with vascular changes,
- ▶ Previous or existing hepatic tumours (benign or malignant),
- ▶ Lipid metabolism disorders.

4.4 Special warnings and precautions for use

With regard to the special warnings and precautions for use of Noristerat, general experience with progestogen-only products must be taken into account.

Noristerat should be used only after a careful benefit-risk assessment

- ▶ during breastfeeding, especially during the first 6 weeks (see section 4.6),
- ▶ in women with a history of ectopic pregnancy,
- ▶ in the presence of only one tube,
- ▶ in women with porphyria,
- ▶ in all forms of impaired hepatic function,
- ▶ in women with previous thromboembolic disease (e.g. deep vein thrombosis, pulmonary embolism), as well as conditions that increase susceptibility to thromboembolic disease (e.g. deep vein thrombosis, pulmonary embolism, stroke, myocardial infarction).

Further injections should not be given in the following cases:

- ▶ migrainous headache occurring for the first time or recurrent and/or unusually severe headache,
- ▶ acute sensory disturbances, perceptual disorders (visual or auditory disturbances) and dyskinesias, especially paralysis (possible first sign of a stroke),
- ▶ first signs of arterial or venous thromboembolic manifestations or suspicion thereof,
- ▶ onset of jaundice or generalised pruritus,
- ▶ increase in epileptic fits,
- ▶ moderately severe increase in blood pressure,
- ▶ onset of endogenous depressions and
- ▶ pathological changes in liver function and hormone levels.

All further injections are contraindicated if pregnancy occurs whilst on Noristerat.

Note

Due to the benzyl benzoate content, hypersensitivity reactions in the form of skin, eye and mucous membrane irritation may occur in predisposed patients. In newborn infants, there is increased occurrence of jaundice.

Gynaecological and general investigations

Prior to using Noristerat, a thorough general examination (including blood pressure measurement, urine glucose test and, if necessary, special liver diagnostic tests) and a gynaecological examination (including the breasts and a cytological smear of the ecto- and endocervix) should be performed and a careful family history taken, in order to determine conditions contraindicating its use and, above all, to be able to exclude pregnancy. During use, for the detection of adverse reactions, the general and gynaecological investigation should be repeated initially after 2 months and then at half-yearly intervals.

Circulatory disorders

From epidemiological studies, there is little evidence of any association between the use of progestogen-only pills and an increased risk of myocardial infarction and cerebral thromboembolism. The risk of cardiovascular and cerebral events tends to be related to increasing age, hypertension and smoking. For women with hypertension, the risk of stroke may be slightly increased by the use of progestogen-only products.

Some recent studies indicate that there may be a slightly increased risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis, pulmonary embolism) associated with the use of progestogen-only contraceptives. The risk of venous thromboembolisms (VTE) increases during therapy with Noristerat in patients with recognised risk factors such as:

- ▶ a positive personal or family history (VTE in siblings or parents at a relatively young age),
- ▶ age,
- ▶ obesity,
- ▶ prolonged immobilisation, major surgery or major injury.

In the event of prolonged immobilisation, it is advisable to discontinue the use of Noristerat (if there is a possibility of selecting the date of surgery, 12 weeks in advance) and not to continue until after two weeks of complete remobilisation. If possible, care should be taken to discontinue Noristerat use in good time, especially in women with known risk factors for thrombosis, or in abdominal surgery and lower limb surgery.

The increased risk of thromboembolism in the puerperium must be taken into account (see also section 4.6).

Cycle pattern

Individually different disturbances in the cycle pattern may occur during treatment with Noristerat. However, if women are told before use that the normal bleeding pattern may change, this concomitant event is rarely a reason for discontinuation of Noristerat. If persistent or serious bleeding disorders occur, appropriate investigation and treatment by the physician must be performed.

Cyclical bleeding:

The proportion of women whose cycle does not significantly change (bleeding interval between 26 and 35 days, duration of bleeding 1-7 days) is 50-70%. With increasing duration of use, there is a tendency for the cycle to stabilise.

Intermenstrual bleeding:

Intermenstrual bleeding can appear either as spotting or as heavy bleeding. From a medical viewpoint, there is no reason for discontinuing Noristerat, provided that organic causes of such bleeding can be excluded with the help of appropriate diagnostic procedures.

Amenorrhoea:

During clinical testing over several years, 8-25% of the women experienced amenorrhoea, which was generally of short duration and resolved during the course of further use. The amenorrhoea rate did not increase with prolonged use of Noristerat.

If administration has been discontinued due to amenorrhoea, further diagnostic measures are needed to clarify the cause. If there is no pregnancy and amenorrhoea persists, treatment of the amenorrhoea may be required.

Breast cancer

In several epidemiological studies, no increased risk was found in women who were ever-users of injectable depot progestogens compared to women who had never used injectable depot progestogens. However, an increased relative risk was shown in certain subgroups, including for women who had used injectable depot progestogens for the first time in the five years preceding their breast cancer diagnosis (RR 2.0; 95% CI 1.5-2.8). Within this group, the risk was highest for women who had been given only one injection (RR 3.1; 95% CI 1.8-5.2). One possible explanation for these results with injectable depot progestogens might be that a pre-existing tumour may be induced to grow to a detectable size more quickly.

Liver

After viral hepatitis, Noristerat can be used as soon as the liver function parameters have returned to normal.

Partial androgenic effect

The norethisterone enantate contained in Noristerat has partial androgenic effects (see also section 4.6). Signs of androgenisation may therefore occur in individual cases.

Influence on carbohydrate metabolism

Progestogens, depending on the type and amount, can lead to reduced glucose tolerance with excessive plasma insulin levels, especially upon oral glucose exposure, as well as an effect on peripheral insulin resistance. The changes are generally reversible after discontinuation. As the effect on carbohydrate metabolism cannot be predicted, women with diabetes mellitus or susceptibility thereto, including those with diabetes mellitus during a previous pregnancy, should be carefully monitored. The need for insulin or oral antidiabetics may both increase and decrease.

Influence on bone density

During the use of Noristerat, there may be a reduction in bone density and reduced attainment of peak bone mass. This loss in bone density is of particular significance in adolescence and early adulthood, as this is a decisive phase in bone growth. Thus, among women in this age group, Noristerat should be used for contraception over prolonged periods (e.g. more than 2 years) only if other contraceptive methods are not indicated. In patients at risk of osteoporosis (e.g. metabolic bone disease, chronic alcohol and/or nicotine consumption, anorexia nervosa, family history of osteoporosis, long-term use of medicinal products that can reduce bone mass, such as anticonvulsants or corticosteroids), Noristerat treatment can further increase this risk. Other contraceptive methods should therefore be considered in women at increased risk of osteoporosis. During long-term use of Noristerat, checks should be made at regular intervals to ascertain whether determination of bone density is indicated. Sufficient calcium and vitamin D intake is recommended.

Other

Minor blood pressure elevations have been reported in women who were taking combined oral contraceptives, as well as in women receiving injectable contraceptives as part of one study. If persistent hypertension develops during the use of Noristerat, or a significant rise in blood pressure cannot be adequately treated by antihypertensives, Noristerat should be discontinued.

The following diseases can occur or deteriorate both in pregnancy and during the use of oral contraceptives. This should be considered when using progestogen-only contraceptives.

- ▶ Jaundice and/or pruritus in association with cholestasis,
- ▶ Gallstone formation,
- ▶ Systemic lupus erythematosus,
- ▶ Haemolytic-uraemic syndrome,
- ▶ Sydenham's chorea minor.

Recurrence of cholestatic jaundice and/or pruritus that first occurred during a pregnancy or with previous use of sex hormones necessitates discontinuation of Noristerat use.

Chloasma may occasionally occur, especially in women with a history of chloasma gravidarum. Women with a predisposition for chloasma should avoid direct sunlight or ultraviolet radiation during the use of Noristerat.

If previous depression recurs during treatment, no further injections should be given.

Women should be informed that progestogen-only contraceptives do not protect against HIV infections (AIDS) and other sexually transmitted diseases.

Partial metabolisation of norethisterone to ethinylestradiol

Following intramuscular administration in humans, norethisterone is partly metabolised to ethinylestradiol (EE). Average EE plasma concentrations are approx. 20% of the systemic exposure following oral administration of a contraceptive containing 20 µg EE (see section 5.2). Based on these findings, a systemic oestrogen effect cannot be ruled out. See section 4.8 for Noristerat side effects and section 4.4, paragraph "Circulatory disorders" for information on the risk of thromboembolism.

Reduced efficacy

The efficacy of Noristerat may be reduced in the case of a prolonged injection interval (see section 4.2) or concomitant medication (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Note: For each co-prescribed medicinal product, the Summary of Product Characteristics should be consulted to identify possible interactions.

There are no known data on interactions between progestogen-only injectables and other medicinal products. The following interactions are based on experience with combined oral contraceptives.

Effect of other medicinal products on Noristerat

Interactions can occur with medicinal products that induce microsomal enzymes. This may increase the clearance of sex hormones and lead to changes in the uterine bleeding profile and/or contraceptive failure.

Enzyme induction can already be observed after a few days of treatment. Maximal enzyme induction is usually seen within a few weeks. After cessation of therapy, enzyme induction may be sustained for up to 4 weeks.

Women treated with any such medicinal products should temporarily use a barrier method or other non-hormonal method of contraception in addition to Noristerat during this time. The additional method must be used throughout the period whilst taking the co-medication and for a further 28 days thereafter.

Substances that increase the clearance of sex hormones (reduced effectiveness due to enzyme induction) such as, for example:

Phenytoin, barbiturates, primidone, carbamazepine, rifampicin and possibly also oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin and products containing St. John's wort (*Hypericum perforatum*).

Substances with various effects on the clearance of sex hormones:

During concomitant use, many HIV/HCV protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors can lead to an increase or decrease in the plasma concentrations of progestogen. These changes may be clinically relevant in some cases.

The Summaries of Product Characteristics of concomitantly prescribed HIV/HCV medicinal products should therefore be consulted to identity possible interactions and any associated recommendations. If in doubt, women should use an additional barrier method of contraception during treatment with protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

Substances that reduce the clearance of sex hormones (enzyme inhibitors):

Strong and moderate CYP3A4 inhibitors such as azole antifungals (e.g. fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole), verapamil, macrolides (e.g. clarithromycin, erythromycin), diltiazem and grapefruit juice can increase the plasma concentration of the progestogen.

Effect of Noristerat on other medicinal products:

Hormonal contraceptives can impair the metabolism of other medicinal products. As a result, their plasma and tissue concentrations may in turn be affected (e.g. of ciclosporin).

The need for antidiabetics may be altered.

Other forms of interaction

Laboratory tests

The use of contraceptive steroids may affect the results of certain laboratory tests, including biochemical markers of hepatic, thyroid, adrenal and renal function, as well as plasma levels of certain (carrier) proteins, e.g. of corticosteroid-binding globulin and/or lipid/lipoprotein fractions, markers of carbohydrate metabolism and markers of coagulation and fibrinolysis. However, these changes generally remain within the normal range.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

At very high dosages, norethisterone or norethisterone ester has an intrauterine virilisation potential (reproductive toxicology studies, earlier clinical use over long periods to maintain pregnancy). For Noristerat, this effect is not anticipated due to the significantly lower dosage. Clinical experience to date confirms this assumption.

Pregnancy

Noristerat must not be used during pregnancy (see section 4.3). The existence of pregnancy must be excluded before the start of treatment.

Breastfeeding

Noristerat should not be used during breastfeeding, as norethisterone is excreted in human milk. However, progestogen-only contraceptives are regarded as the next best choice after non-hormonal contraceptive methods during breastfeeding. No adverse effects on infant growth or development seem to occur when progestogen-only contraceptives are used from six weeks after delivery.

Noristerat, as a progestogen-only product, does not impair the quantity or quality of milk production. Moreover, a longer duration of use even seems to promote and prolong lactation.

However, small amounts of the steroid and/or its metabolites are excreted with the milk. As with other steroids, there is hence a theoretical possibility of bilirubin degradation being affected in newborn infants, especially in the first week of life. If, in the event of severe or prolonged neonatal jaundice, medical treatment of the infant is required, breastfeeding must be discontinued.

Fertility

In accordance with the mechanism of action of Noristerat, whereby ovulation is possible towards the end of each injection interval, the first administration-free cycle is often again biphasic after discontinuation.

In a study of this, over half the women had a normal cycle immediately after the end of Noristerat use. Cycle disturbances were observed in one-third of cases and - this is of particular note - amenorrhoea in 7.9% of cases, but these never persisted for more than 6 months.

In addition, the ability to conceive is rapidly restored in most cases. Out of 48 women, 15 became pregnant within 6 months after discontinuation.

However, if no physiological cycle pattern occurs by 4-5 months after the last injection, several months of treatment according to the Kaufmann regimen or with medications to stimulate ovulation are recommended for women wishing to conceive.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Noristerat has no influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

The following categories are used for the evaluation of undesirable effects:

Very common	(≥1/10)
Common	(≥1/100 to <1/10)
Uncommon	(≥1/1,000 to <1/100)
Rare	(≥1/10,000 to <1/1,000)
Very rare	(<1/10,000)
Not known	cannot be estimated from the available data

The most serious undesirable effects associated with the use of hormonal contraceptives are listed in section 4.4. Other undesirable effects reported by Noristerat users are (post-marketing data):

System organ class	Very common	Common	Uncommon
Immune system disorders		Hypersensitivity reactions	
Metabolism and nutrition disorders		Weight gain	
Psychiatric disorders			Nervousness; depressive moods
Nervous system disorders		Headache; dizziness	
Gastrointestinal disorders		Nausea	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Various skin complaints	Acne; local skin reactions
Reproductive system and breast disorders	Uterine/vaginal bleeding, including spotting and intermenstrual bleeding of varying intensity; amenorrhoea, hypermenorrhoea and irregular cycles		
General disorders and administration site conditions		Injection site reactions	

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Based on experience, the transient reactions occurring in individual cases during or immediately after the injection of oily solutions (tickly throat, coughing fits, dyspnoea) can be avoided by extremely slow injection.

Rarely, benzyl alcohol-related hypersensitivity reactions may occur.

If obscure lower abdominal pain occurs in association with an irregular cycle pattern (especially amenorrhoea followed by persistent bleeding), an ectopic pregnancy must be considered.

Diabetics and women susceptible to diabetes mellitus should be carefully observed (see also "Influence on carbohydrate metabolism").

Cases of breast cancer have been reported with the use of depot progestogens for contraception (see section 4.4).

In rare cases after use of steroid hormones, benign and, even more rarely, malignant hepatic tumours that have led to life-threatening intraabdominal bleeding in isolated cases have been observed. If severe epigastric discomfort, hepatomegaly or signs of intraabdominal bleeding occur, a hepatic tumour should be included in the differential diagnostic considerations.

Based on the present state of knowledge, a connection between the use of progestogen-only hormonal contraceptives and an increased risk for venous and arterial thromboembolic disorders cannot be excluded.

The relative risk for arterial thrombosis (stroke, myocardial infarction) seems to be greater still when smoking, increasing age and the use of hormonal contraceptives are combined.

Minor blood pressure elevations have been reported in women who were taking combined oral contraceptives, as well as in women receiving injectable contraceptives as part of one study. If persistent hypertension develops during the use of Noristerat, or if a significant rise in blood pressure cannot be adequately treated by antihypertensives, Noristerat should be discontinued.

When using depot progestogens such as Noristerat for contraception, there may be a reduction in bone density (see section 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions to their health authorities.

4.9 Overdose

Administration as an injectable for single use and administration by a physician minimise the risk of an overdose. There are no reports of any serious harmful effects on health as a result of an overdose. There are no known antidotes. Treatment should be guided by the symptoms.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: progestogens,
ATC code: G03AC

Mechanism of action

Following intramuscular injection, norethisterone enantate acts as a potent depot progestogen. With this ester, norethisterone, which is derived from 19-nortestosterone, is the active substance released upon cleavage of carboxylic acid.

The contraceptive effect of Noristerat is based on the interaction of central and peripheral mechanisms. In the first 5-7 weeks post-injection, or even longer in some women, ovulation is inhibited and only in this way is pregnancy prevented.

Additional antifertility effects are changes in cervical mucus (inhibition of spermatozoa penetration), in tube motility (impairment of ovum transport) and in the endometrium (impaired nidation).

After this 5- to 7-week ovulation-free interval after the Noristerat injection, ovulation returns in most women, as has been demonstrated by ovarian biopsies and hormone assays. While the pituitary and ovary start to resume their normal cyclical function during this time, the peripheral progestogenic effects of Noristerat mentioned form the basis of further contraception until the end of week 12.

Effect on cervical mucus

Cervical mucus is constantly under the influence of progestogen throughout the entire 12-week period when Noristerat is active. The mucus has no elasticity (spinnbarkeit), nor does it crystallise upon exposure to air (ferning phenomenon), as occurs at the time of ovulation in the uninfluenced cycle. As a result, sperm ascension into the uterine cavity is considerably impeded. Although still-mobile spermatozoa can be detected in the cervical canal, they penetrate the uterus only in very rare cases before week 12.

Effect on the endometrium and tube mucosa

Under the influence of Noristerat, the endometrium shows a multifaceted picture that does not exhibit the typical changes known from the various phases of the normal cycle. A secretory transformation takes place in the first month post-injection or even later, followed by alternating stages of incomplete proliferation and transformation. In addition, towards the end of the first injection interval, histological endometrial changes correlating to the physiological cycle are seen once again.

Following a duration of more than 6 months' use, the endometrium is mainly described as "quiescent" with hypoplastic gland ducts, although no marked atrophy of the endometrium was found. These changes are regarded as having the effect of impeding nidation and hence as an additional contraceptive component. In addition, the tube mucosa also undergoes morphological changes, so that ovum transport is probably impeded.

Contraceptive efficacy

When Noristerat is used as directed, contraceptive protection starts on the day of the injection.

In the various publications, between 0 and 2.3 pregnancies per 100 years of use (= Pearl Index) have been described. If the 12-week period is exceeded, the failure rate rises considerably. Based on a multicentre study by the WHO over a period of 2 years' use, a pregnancy rate of 1.4 per 100 women was calculated according to the life-table method with 8-weekly injection intervals during the first 6 months, followed by 12-weekly intervals.

The contraceptive reliability of Noristerat is lower than that of combined oral contraceptives, as ovulation can resume towards the end of each injection interval.

Reliability increased with increasing duration of use. Thus, the failure rates in short-term studies were higher than in long-term studies. The pregnancies observed with Noristerat mainly occurred during the first two injection intervals. For this reason, it is recommended that the first three injection intervals be shortened to 8 weeks.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Norethisterone enantate was completely absorbed following intramuscular injection. The ester was rapidly and eventually completely hydrolysed into its pharmacologically active component norethisterone, after it was released from the depot.

Distribution

Peak norethisterone levels were measured about 3-10 days after intramuscular administration. On average, they were 13.4 ± 5.4 ng/mL and 12.2 ± 2.7 ng/mL seven days (median) after intramuscular administration of 200 mg norethisterone enantate in 2 mL and 1 mL oily solution, respectively.

The plasma levels of norethisterone declined in two disposition phases with half-lives of 4 to 5 days and 15-20 days, respectively, which were due to biphasic release of norethisterone enantate from the depot.

Biotransformation

Norethisterone enantate is completely metabolised. Cleavage of norethisterone enantate by enzymatic hydrolysis into norethisterone and heptanoic acid takes place mainly in the liver. Whilst the fatty acid is metabolised by means of β-oxidation, conversion of norethisterone mainly takes place via the reduction of the C4-C5 double bond and the C3 keto group. The majority of metabolites found in urine were present as conjugated compounds (mainly as sulphates), which are considered to be inactive.

Following intramuscular administration in humans, norethisterone is partly metabolised to ethinylestradiol (EE). This conversion results in systemic EE exposure with an average AUC of 7200 ng·h/L, which is equivalent to an average oral dose of approx. 4 µg EE per day over 8 weeks and which does not exceed the equivalent of an average oral maximum dose of 20 µg EE per day. The observed average maximum concentrations of EE are 27.1 ng/L, occur 6 days after the injection of Noristerat and then drop continuously thereafter. The mean oral dose equivalent per day lies at roughly 10 µg EE during the first 2 weeks after the injection of Noristerat and drops to approx. 5 µg EE in the third week and approx. 2 µg EE from the 5th week onwards. Based on these findings, a systemic oestrogen effect cannot be ruled out (see section 4.4).

Elimination

Within 30 days, up to 85% of the absorbed norethisterone enantate dose was excreted with the urine (40%) and faeces (60%). No unchanged norethisterone enantate was found in either urine or faeces. During the observation period of 30 days, similar excretion half-lives of 6 to 9 days were estimated in the urine and faeces for radio-labelled substances. Furthermore, as part of another study, an excretion half-life of 20-30 days was measured in urine between days 30 and 80 after intramuscular administration of 200 mg of ^{3}H-norethisterone enantate. Based on animal studies, retention of the medicinal product within the body is not expected.

In women, 96% of norethisterone is bound to plasma proteins. The respective proportions bound to SHBG and albumin are approximately 35% and 61%, provided the SHBG levels are within the normal range.

Due to the half-life of the terminal degradation phase from plasma (about 2.5 weeks) and the initial dosage schedule (one injection every two months), slight accumulation of the medicinal product is expected to occur after multiple administration. Steady state will be reached as early as after the second administration.

Passage of norethisterone into breast milk is negligible. Based on the assumption that the infant consumes 600 mL milk daily, the daily intake of norethisterone with breast milk has been estimated to range between 0.5 µg and 2.4 µg during the first week after intramuscular administration of 200 mg norethisterone enantate.

Although no reports are available with regard to direct investigation of the bioavailability of norethisterone after intramuscular administration of norethisterone enantate, total availability can be assumed by comparing the AUC values for norethisterone that have been determined in various studies after IV injection of norethisterone and after IM injection of norethisterone enantate.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, toxicity to reproduction, and carcinogenic potential which have not already been taken into account in other relevant sections of this Information for Healthcare Professionals.

Mutagenic and tumorigenic potential

Studies on genotoxicity, especially mutagenicity, showed no indications of relevant mutagenic or other genotoxic effects of norethisterone (acetate).

In long-term animal studies, no indication of any tumorigenic potential of relevance for humans was seen for norethisterone or its ester. Nevertheless, it must generally be borne in mind that sex steroids can stimulate the growth of certain tissues and tumours.

Local tolerability/sensitisation

The local tolerability of the active substance has been studied during the course of systemic tolerability tests, in which only indications of a mild irritant effect alone were found. The good local tolerability of Noristerat has also been confirmed by many years of clinical experience.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Benzyl benzoate.
Castor oil for injections.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Special precautions for storage

Keep the ampoules in the outer carton in order to protect from light.

6.4 Nature and contents of container

Brown or colorless ampul of 1 ml, glass type I

or

colorless disposable syringes, glass type I.
Piston: chlorinated butyl rubber, colored, type I
Flanged cap: pure aluminum with internal and external lacquer, with colorless cover disk of chlorinated butyl rubber

or

colorless glass syringe, glass type I
Plunger stopper: chloro-butyl isoprene blend, colored, type I
Tip cap: chloro-butyl isoprene blend, colored, type I

6.5 Instructions for use / handling

Store all drugs properly and keep them out of reach of children.

7. MANUFACTURED BY

Bayer AG

Physical address
Muellerstr. 178,
13353 Berlin

Postal address
13342 Berlin
Germany

8. DATE OF REVISION OF THE TEXT

September 2017

(BEC 9585, CCDS version 07)

88346343

Bayer

Noristerat®

Packaging Technology Berlin SGPV page 1 Bayer AG
client: 0021.6V15 material-no.: 88346343 PZ: 26570-3 code-no.:
name: LF-INS-Noristerat 200MG AMP country: FPL/ENG-FRE/BAG
colors: Black Restricted Document dimension: 296 x 610 mm
version: 21.06.2021/01

Juliane Ulrich Digital unterschrieben von Juliane Ulrich Datum: 2021.06.28 05:39:59 +02'00'

88346343_01.indd 1 6/21/2021 12:41:06 PM

Noristerat®

200 mg
solution pour injection

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Noristerat 200 mg, solution pour injection

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : énanthate de noréthistérone

1 ml contient 200 mg d'énanthate de noréthistérone sous forme de solution huileuse.
Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution huileuse pour injection intramusculaire

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Domaines d'utilisation

Contraception de longue durée (2 à 3 mois) uniquement chez les femmes ayant un cycle biphasique normal et pour lesquelles d'autres méthodes ne sont pas adéquates, p. ex. en raison de troubles de l'absorption gastro-intestinale, en raison d'une intolérance aux œstrogènes ou d'une utilisation irrégulière.

4.2 Posologie et mode d'administration

<u>Posologie</u>

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique

Noristerat est contre-indiqué chez les patientes souffrant ou ayant souffert de maladies hépatiques graves et dont les paramètres hépatiques ne se sont pas normalisés. En cas d'insuffisance hépatique, Noristerat ne doit être utilisé qu'après avoir effectué une analyse soigneuse des bénéfices et des risques.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale

Pas d'ajustement de la dose nécessaire.

Enfants et adolescents

Noristerat est seulement indiqué chez les femmes après la ménarche (voir rubrique 4.4, Influence sur la densité osseuse).

<u>Mode d'administration</u>

Noristerat doit exclusivement être injecté par voie intramusculaire profonde (de préférence par voie intraglutéale, en alternative dans le bras) ; en particulier, il faut éviter toute injection intravasculaire. Comme l'expérience le montre, les réactions de courte durée apparaissant dans des cas isolés pendant ou immédiatement après l'injection de solutions huileuses (besoin de tousser, quintes de toux, détresse respiratoire) peuvent être évitées grâce à une injection particulièrement lente.

<u>Début du traitement</u>

- *En l'absence de contraception hormonale antérieure :*

La première injection intramusculaire est effectuée au cours des cinq premiers jours d'un cycle, c'est-à-dire au cours des cinq premiers jours des règles.

- *En relais d'un contraceptif oral combiné (COC) :*

De préférence, le traitement avec Noristerat doit commencer le jour suivant la prise du dernier comprimé du COC utilisé jusqu'ici. Si le traitement est commencé plus tard, il convient d'avoir recours à une méthode de contraception barrière supplémentaire pendant les sept premiers jours suivant l'injection.

- *En relais d'une contraception par un progestatif seul (minipilule, injection, implant) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) libérant un progestatif :*

Il est possible de passer de la minipilule à Noristerat sans interruption n'importe quel jour ; (le jour du retrait s'il s'agit d'un implant ou d'un dispositif intra-utérin ; le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une autre forme injectable). Cependant, il convient d'avoir recours dans tous les cas à une méthode de contraception barrière supplémentaire pendant les sept premiers jours suivant l'injection.

- *Après une fausse couche ou un accouchement :*

Noristerat peut être utilisé immédiatement après une fausse couche ou un accouchement, dans la mesure où il n'y a pas d'objections médicales (concernant l'allaitement, voir la rubrique 4.6).

<u>Injections suivantes</u>

Les trois prochaines injections doivent être effectuées à intervalles de huit semaines, indépendamment du cycle des règles. Ensuite, il doit être procédé à une nouvelle injection toutes les douze semaines (84 jours). Dans le cas contraire, l'efficacité contraceptive n'est plus suffisamment assurée à partir de la treizième semaine.

Dans des circonstances particulières (p. ex. voyages, jours fériés), l'intervalle entre les injections peut être raccourci d'une semaine.

Il ne doit être procédé à une nouvelle injection que si des saignements similaires à ceux des règles ont eu lieu au cours des huit à douze dernières semaines. Dans le cas contraire, il faudra exclure l'éventualité d'une grossesse avant d'effectuer une nouvelle injection de Noristerat (voir les rubriques 4.4 et 5.1).

<u>Durée du traitement</u>

Noristerat peut – tout comme les contraceptifs oraux – être utilisé pendant plusieurs années.

4.3 Contre-indications

Noristerat ne doit pas être utilisé si l'une des conditions mentionnées ci-dessous s'applique. Au cas où l'une de ces conditions devait apparaître pendant l'utilisation de Noristerat, il ne doit pas être procédé à une nouvelle injection.

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des autres excipients,
- grossesse ou suspicion d'une grossesse,
- saignements vaginaux dont l'origine n'a pas été décelée,
- présence de maladies thrombo-emboliques veineuses (p. ex. : thrombose veineuse dans une jambe),
- antécédents ou présence de maladies artérielles et cardio-vasculaires (p. ex. infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, maladie cardiaque ischémique),
- hypertension pathologique,
- antécédents ou présence de maladies hépatiques graves avec ou sans ictère, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne se sont pas normalisées,
- tumeurs malignes connues ou soupçonnées qui sont influencées par les hormones sexuelles (p. ex. tumeurs des organes génitaux, présence ou antécédents de cancer du sein ou de carcinome de l'utérus),
- diabète sucré avec lésions vasculaires,
- antécédents ou présence de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes),
- troubles du métabolisme lipidique.

4.4 Mises en garde et précautions d'emploi particulières

Concernant les mises en garde et précautions d'emploi particulières de Noristerat, les expériences générales faites avec les contraceptifs à progestatif seul doivent être prises en compte.

Noristerat ne doit être utilisé qu'après avoir évalué précisément le rapport bénéfice/risque

- pendant l'allaitement, en particulier pendant les six premières semaines (voir la rubrique 4.6),
- en cas de grossesse extra-utérine dans l'anamnèse,
- en présence d'une seule trompe de Fallope,
- en cas de porphyrie,
- dans tous les cas d'insuffisance hépatique,
- en cas d'antécédents de maladies thrombo-emboliques (p. ex. thromboses veineuses profondes, embolie pulmonaire) de même qu'en cas d'états de santé augmentant la disposition aux maladies thrombo-emboliques (p. ex. thromboses veineuses profondes, embolie pulmonaire, apoplexie, infarctus du myocarde).

Il ne doit pas être procédé à une nouvelle injection dans les cas suivants :

- maux de tête apparaissant pour la première fois sous forme de migraine et/ou maux de tête inhabituellement forts apparaissant plus fréquemment,
- troubles sensoriels, troubles de la perception (vue, audition) et troubles moteurs aigus, en particulier paralysies (premiers signes possibles d'un accident vasculaire cérébral),
- premiers signes ou suspicion de troubles thrombo-emboliques artériels ou veineux,
- survenue d'un ictère ou d'un prurit généralisé,
- augmentation du nombre de crises d'épilepsie,
- augmentation plus importante de la tension artérielle,
- survenue de dépressions endogènes et
- modifications pathologiques de la fonction hépatique et du taux d'hormones.

Si une grossesse survient pendant le traitement avec Noristerat, toute nouvelle injection est contre-indiquée.

<u>Remarques importantes</u>

En raison de la teneur en benzoate de benzyle, des réactions d'hypersensibilité sous forme d'irritations au niveau de la peau, des yeux et des muqueuses peuvent survenir chez les patientes prédisposées. Le risque d'apparition de jaunisse est plus élevé chez les nouveau-nés.

<u>Examens médicaux généraux et gynécologiques</u>

Avant d'utiliser Noristerat, il convient d'effectuer un examen médical approfondi de l'état général (entre autres prise de la tension artérielle, contrôle de la présence de glucose dans l'urine, le cas échéant également diagnostic spécial du foie) ainsi qu'un examen gynécologique (comprenant un examen des seins et un frottis cytologique de la portion vaginale de l'utérus et du cervix) et de procéder à une anamnèse familiale complète afin de déterminer les états qui pourraient s'opposer à une utilisation mais aussi et avant tout afin de pouvoir exclure l'éventualité d'une grossesse. Pendant l'utilisation, l'examen médical général et gynécologique devra être répété la première fois au bout de deux mois et ensuite tous les six mois afin de pouvoir déceler d'éventuels effets indésirables.

<u>Maladies cardiovasculaires</u>

Des études épidémiologiques ont démontré dans peu de cas une relation entre l'utilisation de pilules qui ne contiennent qu'un progestatif et le risque plus élevé d'infarctus du myocarde et de thrombo-embolie cérébrale. Le risque d'apparition d'accidents cardiovasculaires et cérébraux est plutôt lié à des facteurs comme l'âge, l'hypertension et le tabagisme. Chez les femmes souffrant d'hypertension, l'utilisation de préparations contenant un progestatif seul peut accroître légèrement le risque d'accident vasculaire cérébral.

D'après quelques études récentes, l'utilisation de contraceptifs oraux exclusivement à base de progestatifs peut être liée à un risque léger de thrombo-embolies veineuses (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire). Le risque de thrombo-embolies veineuses (TEV) sous Noristerat augmente chez les patientes avec des facteurs de risque comme :

- anamnèse positive chez la patiente ou chez des membres de sa famille (TEV chez les frères et sœurs ou parents à un âge relativement jeune),
- âge,
- adiposité,
- immobilisation prolongée, opérations importantes ou blessures graves.

Dans le cas d'une immobilisation prolongée, il est recommandé d'interrompre l'utilisation de Noristerat (en cas d'opération pour laquelle il est possible de choisir la date : douze semaines au préalable) et de ne poursuivre le traitement que deux semaines après la remobilisation complète. Si possible, l'utilisation de Noristerat doit être interrompue à temps, en particulier chez les femmes ayant des facteurs de risque connus de thrombose ou en cas d'interventions chirurgicales au niveau de l'abdomen et des membres inférieurs.

Le risque plus élevé de thrombo-embolies pendant les suites de couches doit être pris en compte (voir également la rubrique 4.6).

<u>Cycle</u>

Dans des cas individuels, le traitement avec Noristerat peut perturber le cycle de différentes manières. Cependant, si les patientes sont informées avant l'utilisation que le cycle habituel des règles peut être modifié, l'apparition de tels effets secondaires constitue rarement une raison d'arrêter l'utilisation de Noristerat. En cas de saignements persistants ou sévères, un examen médical et un traitement adéquats doivent avoir lieu.

Saignements cycliques :

La part des femmes dont le cycle n'est pas nettement modifié (26 à 35 jours d'intervalle entre les règles, durée des saignements de 1 à 7 jours) se situe entre 50 et 70 %. Lorsque la durée d'utilisation augmente, le cycle a tendance à se stabiliser.

Saignements intermenstruels :

Les saignements intermenstruels peuvent avoir le caractère de spottings ou de saignements similaires à ceux des règles. D'un point de vue médical, il n'y a pas de raison d'arrêter le traitement avec Noristerat, tant qu'il est possible d'exclure, à l'aide de procédures diagnostiques adéquates, que les saignements sont d'origine organique.

Aménorrhée :

Lors d'une étude clinique effectuée pendant plusieurs années, une aménorrhée a été observée chez 8 à 25 % des femmes. De manière générale, celle-ci était de courte durée et disparaissait avec la poursuite du traitement. Le taux d'aménorrhée n'a pas augmenté en cas d'utilisation prolongée de Noristerat.

Au cas où le traitement a été interrompu en raison d'une aménorrhée, d'autres mesures diagnostiques doivent être prises afin d'en déceler l'origine. Si une grossesse a été exclue et que l'aménorrhée persiste, un traitement de cette dernière peut être nécessaire.

<u>Cancer du sein</u>

Plusieurs études épidémiologiques réalisées n'ont pas révélé de risque plus élevé chez les femmes ayant déjà utilisé des progestatifs retard injectables que chez les femmes qui n'en ont jamais utilisés. Toutefois, un risque relatif plus élevé a été décelé dans certains sous-groupes, entre autres chez les femmes ayant utilisé des progestatifs retard injectables pour la première fois au cours des cinq années précédant le diagnostic du cancer du sein (RR : 2,0 ; IC à 95 % : 1,5-2,8). Au sein de ce groupe, le risque était le plus élevé chez les femmes n'ayant reçu qu'une seule injection (RR : 3,1 ; IC à 95 % : 1,8-5,2). Ces résultats concernant les progestatifs retard injectables pourraient s'expliquer par le fait qu'une tumeur déjà existante peut être amenée à atteindre une taille détectable plus rapidement.

<u>Foie</u>

Après une hépatite virale, Noristerat peut être utilisé dès que les valeurs de la fonction hépatique sont redevenues normales.

<u>Effet androgénique partiel</u>

L'énanthate de noréthistérone contenu dans Noristerat exerce des effets androgéniques partiels (voir également rubrique 4.6). Ainsi, des cas isolés de manifestations d'androgénisation peuvent apparaître.

<u>Influence sur le métabolisme des glucides</u>

Les progestatifs peuvent, en fonction de la quantité et du mode d'administration, entraîner une réduction de la tolérance au glucose ainsi qu'une concentration plasmatique excessive de l'insuline et influencer la résistance périphérique à l'insuline, notamment en cas de surcharge orale de glucose. De telles modifications sont en règle générale réversibles après l'arrêt du traitement. Étant donné que l'influence sur le métabolisme des glucides n'est pas prévisible, les femmes souffrant de diabète sucré ou ayant une prédisposition au diabète sucré, et également celles ayant souffert de diabète sucré lors d'une grossesse précédente, doivent être surveillées de près. Le besoin en insuline ou en antidiabétiques oraux peut augmenter tout comme diminuer.

<u>Influence sur la densité osseuse</u>

L'utilisation de Noristerat peut entraîner une diminution de la densité osseuse et un développement réduit du pic de la masse osseuse. Cette perte de densité osseuse est d'une importance particulière dans l'adolescence et au début de l'âge adulte étant donné qu'il s'agit d'une phase décisive pour la croissance osseuse. Chez les femmes de cette tranche d'âge, il est donc recommandé de n'utiliser Noristerat comme méthode de contraception de longue durée (p. ex. plus de deux ans) que si d'autres méthodes de contraception ne sont pas appropriées. Chez les patientes présentant un risque d'ostéoporose (p. ex. maladie osseuse métabolique, consommation chronique d'alcool et/ou de nicotine, anorexie mentale, ostéoporose dans l'anamnèse familiale, utilisation prolongée de médicaments pouvant réduire la masse osseuse comme les anticonvulsifs ou les corticostéroïdes), le traitement avec Noristerat peut accroître encore plus ce risque. C'est pourquoi il convient d'envisager d'autres méthodes de contraception chez les femmes présentant un risque accru d'ostéoporose. En cas d'utilisation à long terme de Noristerat, il est conseillé de contrôler à intervalles réguliers la nécessité d'une mesure de la densité osseuse. Un apport suffisant en calcium et en vitamine D est recommandé.

<u>Autres</u>

De légères augmentations de la tension artérielle ont été rapportées chez des femmes ayant pris des contraceptifs oraux combinés ainsi que chez des femmes ayant obtenu des contraceptifs injectables dans le cadre d'une étude. Si une hypertension continue se développe pendant l'utilisation de Noristerat ou si une augmentation significative de la tension artérielle ne peut être suffisamment traitée par des antihypertenseurs, il est recommandé d'arrêter le traitement avec Noristerat.

Les maladies suivantes peuvent survenir ou s'aggraver pendant la grossesse de même que pendant l'utilisation de contraceptifs oraux. Ceci doit être pris en considération lors de l'utilisation de contraceptifs à progestatif seul.

- Ictère et/ou prurit en relation avec une cholestase,
- Formation de calculs biliaires,
- Lupus érythémateux systémique,
- Syndrome hémolytique et urémique,
- Chorée de Sydenham.

En cas de réapparition d'un ictère et/ou d'un prurit cholestatique, qui sont survenus pour la première fois pendant une grossesse ou lors d'une utilisation antérieure d'hormones sexuelles, l'utilisation de Noristerat doit être interrompue.

Un chloasma peut apparaître dans des cas peu fréquents, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gestationnel. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma doivent éviter de s'exposer à la lumière directe du soleil ou aux rayons ultra-violets lors de l'utilisation de Noristerat.

Si des dépressions survenues antérieurement réapparaissent pendant le traitement, il ne doit pas être procédé à une nouvelle injection.

Il convient de signaler aux patientes que les contraceptifs à progestatif seul ne protègent pas contre les infections provoquées par le VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles.

<u>Métabolisation partielle de la noréthistérone en éthinylestradiol</u>

La noréthistérone est, après une administration intramusculaire chez l'homme, partiellement métabolisée en éthinylestradiol (EE). Les concentrations plasmatiques moyennes en EE sont égales à environ 20 % de l'exposition systémique après administration orale d'un contraceptif contenant 20 µg d'EE (voir rubrique 5.2). À partir de cette information, un effet œstrogénique systémique ne peut pas être exclu. Concernant les effets indésirables de Noristerat, voir rubrique 4.8, concernant le risque de thromboembolies, voir rubrique 4.4, paragraphe « Maladies cardiovasculaires ».

<u>Diminution de l'efficacité</u>

L'efficacité de Noristerat peut être diminuée en cas d'intervalle prolongé entre deux injections (voir la rubrique 4.2) ou en cas de médication concomitante (voir la rubrique 4.5).

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

Information : les informations professionnelles des médicaments prescrits simultanément doivent être lues pour se renseigner sur d'éventuelles interactions.

Il n'existe aucune donnée relative à des interactions entre les préparations injectables qui ne contiennent qu'un progestatif et d'autres médicaments. Les interactions suivantes se basent sur les expériences faites avec les contraceptifs oraux combinés.

<u>Influence d'autres médicaments sur Noristerat</u>

Des interactions peuvent survenir avec d'autres médicaments qui induisent les enzymes microsomales. Ce phénomène peut avoir pour conséquence une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et conduire à des modifications dans le profil de saignement utérin et/ou un échec de la contraception.

Une induction enzymatique peut être observée déjà après quelques jours de traitement. L'effet d'induction enzymatique maximal est en général atteint en quelques semaines. Après la fin du traitement, l'effet d'induction enzymatique peut encore persister jusqu'à 4 semaines.

Les femmes traitées par l'un de ces médicaments, doivent utiliser de manière passagère une méthode contraceptive barrière ou une autre méthode non hormonale en plus de Noristerat. Cette méthode supplémentaire doit être utilisée pendant toute la durée de l'utilisation concomitante des médicaments et jusqu'à 28 jours après l'arrêt du traitement.

Molécules augmentant la clairance des hormones sexuelles (diminution de l'efficacité par induction enzymatique) comme p ex. :

phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine, et peut-être oxcarbazépine, topiramate, felbamate, griséofulvine et préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Molécules avec différents effets sur la clairance des hormones sexuelles :

De nombreux inhibiteurs de protéase du VIH/VHC et inhibiteurs non nucléosidiques de la rétrotranscriptase peuvent augmenter ou diminuer la concentration plasmatique du progestatif administré simultanément. Ces modifications peuvent être cliniquement importantes dans certains cas.

C'est pourquoi il convient de lire les informations professionnelles des médicaments anti-VIH/VHC prescrits simultanément pour se renseigner sur les interactions possibles et les recommandations correspondantes. En cas de doute, il convient de recommander aux femmes d'utiliser une méthode contraceptive barrière supplémentaire pendant le traitement par des inhibiteurs de protéase ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la rétrotranscriptase.

Molécules qui diminuent la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques) :

Des inhibiteurs puissants et modérés de la CYP3A4 comme les antimycosiques azolés (p. ex. fluconazole, itraconazole, kétoconazole, voriconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex. clarithromycine, érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations de progestatif.

Influence de Noristerat sur les autres médicaments :

Les contraceptifs hormonaux peuvent influencer le métabolisme d'autres médicaments. En conséquence, leurs concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent à leur tour être influencées (p. ex. celles de la ciclosporine).

Le besoin en antidiabétiques peut être modifié.

<u>Autres interactions</u>

Tests en laboratoire

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains tests en laboratoire, entre autres les paramètres biochimiques de la fonction du foie, de la thyroïde, des glandes surrénales et des reins ainsi que les concentrations plasmatiques de certaines protéines (porteuses), comme p. ex. de la globuline liant les corticostéroïdes et/ou des fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des glucides ainsi que les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. En règle générale, ces modifications restent néanmoins dans la norme.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

À très hautes doses, la noréthistérone ou l'ester de noréthistérone induisent un effet de virilisation intra-utérin (études sur la toxicologie de reproduction, utilisation clinique antérieure pendant de longues périodes pour la poursuite de la grossesse). Cet effet n'est pas à craindre avec Noristerat en raison de son dosage largement plus faible. L'expérience clinique acquise jusqu'ici confirme cette supposition.

<u>Grossesse</u>

Noristerat ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir la rubrique 4.3). Avant le début du traitement, il faudra exclure l'éventualité d'une grossesse.

<u>Allaitement</u>

Noristerat ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement étant donné que la noréthistérone passe dans le lait maternel. Cependant, pendant l'allaitement, les contraceptifs qui ne contiennent qu'un progestatif sont le premier choix après les méthodes de contraception non hormonales. Des effets défavorables sur la croissance ou le développement du nourrisson ne semblent pas survenir lorsque les contraceptifs qui ne contiennent qu'un progestatif sont utilisés à partir de la sixième semaine suivant l'accouchement.

En tant que préparation à progestatif seul, Noristerat n'affecte pas la quantité ni la qualité de la production de lait. Au contraire, il semble même que son utilisation prolongée favorise et prolonge la lactation.

Toutefois, des quantités faibles du stéroïde et/ou de ses produits de dégradation sont éliminées avec le lait. Comme dans le cas des autres stéroïdes, il se peut donc théoriquement que la dégradation de la bilirubine du nouveau-né soit influencée, notamment dans la première semaine de vie. En cas d'ictère marqué ou persistant nécessitant un traitement médical du nouveau-né, il convient d'interrompre l'allaitement.

<u>Fertilité</u>

Selon le mécanisme d'action de Noristerat, d'après lequel les ovulations sont déjà possibles vers la fin de chaque intervalle d'injection, le premier cycle sans utilisation est souvent biphasique après l'arrêt de la préparation.

Au cours d'une étude correspondante, plus de la moitié des femmes ont eu un cycle normal immédiatement après la fin de l'utilisation de Noristerat. Dans un tiers des cas, des troubles du cycle ont été notés et, ce qui doit être particulièrement souligné, des aménorrhées dans 7,9 % des cas mais qui n'ont jamais duré plus de 6 mois.

La capacité de conception est généralement rapidement rétablie. Sur 48 femmes, 15 sont tombées enceintes dans les 6 mois qui ont suivi l'arrêt de la préparation.

Si cependant le déroulement physiologique du cycle n'est pas rétabli dans les 4 à 5 mois après la dernière injection, il est recommandé aux femmes souhaitant tomber enceintes de suivre une thérapie de plusieurs mois selon le schéma de Kaufmann ou avec des médicaments provoquant l'ovulation.

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

Noristerat n'a pas d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences suivantes sont utilisées lors de l'évaluation des effets indésirables :

Très fréquents	(≥ 1/10)
Fréquents	(≥ 1/100 à < 1/10)
Peu fréquents	(≥ 1/1000 à < 1/100)
Rares	(≥ 1/10 000 à < 1/1000)
Très rares	(< 1/10 000)
Inconnus	La fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles.

Les effets indésirables les plus graves qui ont été mis en relation avec l'utilisation de contraceptifs hormonaux sont répertoriés à la rubrique 4.4. Des utilisatrices de Noristerat ont observé les autres effets indésirables suivants (données relevées après la mise en circulation) :

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Affections du système immunitaire		réactions d'hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de l'alimentation		prise de poids	
Affections psychiatriques			nervosité ; humeurs dépressives
Affections du système nerveux		maux de tête ; vertiges	
Affections gastro-intestinales		nausées	
Affections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané		différents troubles cutanés	acné ; réactions cutanées locales
Affections des organes génitaux et des glandes mammaires	saignements utérins/vaginaux, y compris spottings et métrorragies d'abondance variable ; aménorrhées, hyperménorrhées et cycles irréguliers		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		réactions au point d'injection	

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Comme l'expérience le montre, les réactions de courte durée apparaissant dans des cas isolés pendant ou immédiatement après l'injection de solutions huileuses (besoin de tousser, quintes de toux, détresse respiratoire) peuvent être évitées grâce à une injection particulièrement lente.

Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité à l'alcool benzylique peuvent apparaître.

En présence de douleurs inhabituelles dans le bas-ventre survenant en relation avec un cycle irrégulier (en particulier une aménorrhée suivie d'hémorragies continues), une grossesse extra-utérine devra être prise en considération.

Les femmes diabétiques et celles ayant une prédisposition au diabète sucré doivent être observées de près (voir également la rubrique « Influence sur le métabolisme des glucides »).

Des cas de cancer du sein ont été observés chez des femmes ayant utilisé des progestatifs retard injectables (voir la rubrique 4.4).

Dans de rares cas, on a observé, suite à l'utilisation d'hormones stéroïdiennes, des tumeurs hépatiques bénignes et, plus rarement encore, des tumeurs hépatiques malignes, qui ont conduit dans des cas isolés à des hémorragies intra-abdominales pouvant être mortelles. Si de fortes douleurs épigastriques, une hépatomégalie ou des signes d'hémorragie intra-abdominale se manifestent, il faudra inclure l'éventualité d'une tumeur hépatique dans le diagnostic différentiel.

L'état actuel des connaissances ne permet pas d'exclure une relation entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux uniquement progestatifs et un risque plus élevé de maladies thrombo-emboliques veineuses et artérielles.

Le risque relatif de thromboses artérielles (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) semble augmenter d'autant plus en cas d'utilisation de contraceptifs hormonaux associée au tabagisme et au fur et à mesure que l'âge avance.

De légères augmentations de la tension artérielle ont été rapportées chez des femmes ayant pris des contraceptifs oraux combinés ainsi que chez des femmes ayant obtenu des contraceptifs injectables dans le cadre d'une étude. Si une hypertension continue se développe pendant l'utilisation de Noristerat ou si une augmentation significative de la tension artérielle ne peut être suffisamment traitée par des antihypertenseurs, il est recommandé d'arrêter le traitement avec Noristerat.

L'utilisation de progestatifs retard injectables, comme p. ex. Noristerat, peut entraîner une diminution de la densité osseuse (voir la rubrique 4.4).

<u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u>

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via leurs autorités de santé.

4.9 Surdosage

La présentation sous forme injectable à usage unique et l'administration par un médecin minimisent le risque d'un surdosage. Il n'a pas été observé d'effets graves pour la santé en raison d'un surdosage. Il n'existe pas d'antidote. Le traitement doit s'orienter sur les symptômes.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : progestatifs ; code ATC : G03AC

<u>Mécanisme d'action</u>

L'énanthate de noréthistérone agit après injection intramusculaire comme progestatif retard puissant. Dans cet ester, la noréthistérone, qui est un dérivé de la 19-nortestostérone, représente la substance active qui est libérée après dissociation de l'acide carboxylique.

L'effet contraceptif de Noristerat repose sur l'interaction de mécanismes centraux et périphériques. Dans les 5 à 7 premières semaines suivant l'injection, et chez certaines femmes pendant une plus longue durée, l'ovulation est bloquée, empêchant ainsi une grossesse.

Des modifications de la glaire cervicale (bloquant la pénétration des spermatozoïdes), de la motilité des trompes (empêchant le transport de l'ovule) et de l'endomètre (empêchant la nidation) ont également un effet contraceptif.

Après cet intervalle de 5 à 7 semaines suivant l'injection de Noristerat sans ovulation, les ovulations reprennent chez la plupart des femmes, comme cela a pu être démontré par des biopsies ovariennes et des procédés de détermination des hormones. Tandis que l'hypophyse et l'ovaire commencent à reprendre leur fonction cyclique normale pendant cette phase, les effets progestatifs périphériques de Noristerat mentionnés ci-dessus constituent la base de la contraception jusqu'à la fin de la douzième semaine.

Effet sur la glaire cervicale

Pendant toute la durée d'action de Noristerat, qui s'étend sur douze semaines, la glaire cervicale est constamment sous l'influence du progestatif. La glaire n'est pas filante et ne cristallise pas après dessèchement (phénomène de cristallisation en feuilles de fougères) comme c'est le cas au moment de l'ovulation dans le cycle non influencé. Ainsi, une ascension des spermatozoïdes dans la cavité utérine est nettement plus difficile. Des spermatozoïdes mobiles sont certes encore présents dans le canal cervical mais ils ne parviennent que très rarement jusqu'à l'utérus jusqu'à la douzième semaine.

Effet sur l'endomètre et sur la muqueuse des trompes

Sous l'influence de Noristerat, l'endomètre est d'apparence variée et ne présente pas les modifications typiques telles qu'elles sont connues des différentes phases du cycle normal. Au cours du premier mois suivant l'injection ou plus tard encore, une transformation des sécrétions a lieu. S'ensuivent des phases variables de transformation et de prolifération incomplète. Vers la fin du premier intervalle d'injection, on observe de nouveau des modifications histologiques de l'endomètre correspondant au cycle physiologique.

Après une durée d'utilisation supérieure à six mois, l'endomètre est décrit comme étant essentiellement « au repos » avec des glandes tubuleuses hypoplasiques. Une atrophie marquée de l'endomètre n'a cependant pas été constatée. Ces modifications doivent être considérées comme ayant un effet antinidatoire et donc comme étant des composants contraceptifs supplémentaires. De plus, la morphologie de la muqueuse des trompes est également modifiée, rendant probablement le transport de l'ovule plus difficile.

<u>Efficacité contraceptive</u>

En cas d'utilisation conforme de Noristerat, la protection contraceptive est assurée dès le jour de l'injection.

Dans les différentes publications existantes, entre 0 et 2,3 grossesses sur 100 années d'utilisation (= indice de Pearl) ont été décrites. Si l'intervalle de douze semaines est dépassé, le taux d'échec augmente considérablement. Dans le cadre d'une étude multicentrique réalisée par l'OMS pendant une période d'utilisation de deux ans, un taux de grossesse d'1,4 sur 100 femmes a été calculé selon la méthode des tables de survie, avec des intervalles d'injection de huit semaines au cours des six premiers mois, suivis d'intervalles de douze semaines.

La sécurité contraceptive de Noristerat est plus faible que celle des contraceptifs oraux combinés, étant donné que des ovulations peuvent survenir de nouveau vers la fin de chaque intervalle d'injection.

La sécurité augmentait en cas d'utilisation prolongée. C'est pourquoi les taux d'échec des études à court terme étaient plus élevés que ceux des études de longue durée. Les grossesses observées sous Noristerat sont principalement survenues pendant les deux premiers intervalles d'injection. C'est pourquoi il est recommandé de raccourcir les trois premiers intervalles d'injection à huit semaines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

<u>Absorption</u>

Après l'injection intramusculaire, l'énanthate de noréthistérone a été entièrement résorbé. Après avoir été libéré de la préparation retard, l'ester a été hydrolysé rapidement puis intégralement en noréthistérone, sa substance pharmacologiquement active.

<u>Distribution</u>

Les concentrations maximales de noréthistérone ont été mesurées environ 3 à 10 jours après l'administration intramusculaire. Environ sept jours (médiane) après l'administration intramusculaire de 200 mg d'énanthate de noréthistérone dans une solution huileuse de 2 ml ou d'1 ml, elles s'élevaient en moyenne à 13,4 ± 5,4 ng/ml ou 12,2 ± 2,7 ng/ml.

Les concentrations plasmatiques de noréthistérone ont baissé en deux phases de distribution avec des demi-vies de 4 à 5 jours et de 15 à 20 jours, attribuables à la libération en deux phases de l'énanthate de noréthistérone de la préparation retard.

<u>Biotransformation</u>

L'énanthate de noréthistérone est métabolisé dans son intégralité. La scission de l'énanthate de noréthistérone par hydrolyse enzymatique en noréthistérone et en acide heptanoïque a lieu principalement dans le foie. Tandis que l'acide gras est métabolisé par bêta-oxydation, la transformation de la noréthistérone a lieu essentiellement par réduction de la liaison double C4-C5 et du groupe des cétones C3. La majeure partie des métabolites trouvés dans l'urine étaient présents sous forme de liaisons conjuguées (principalement sous forme de sulfates) qui sont considérées comme inactives.

La noréthistérone est partiellement métabolisée en éthinylestradiol (EE) après injection intramusculaire chez l'homme. Cette transformation conduit à une exposition systémique à l'EE avec une ASC moyenne de 7200 ng·h/l, ce qui correspond à une dose orale d'environ 4 µg d'EE par jour pendant 8 semaines. Cette administration ne dépasse pas l'équivalent d'une dose maximale orale moyenne de 20 µg d'EE par jour. Les concentrations d'EE maximales moyennes observées sont de 27,1 ng/l, surviennent 6 jours après l'injection de Noristerat et diminuent ensuite de manière continuelle. Les équivalents de dose orale moyenne par jour sont environ de 10 µg d'EE pendant les 2 premières semaines après l'injection de Noristerat et diminuent à environ 5 µg d'EE à la 3^{e} semaine et à environ 2 µg d'EE à la 5^{e} semaine. À partir de cette information, un effet œstrogénique systémique ne peut pas être exclu (voir rubrique 4.4).

<u>Élimination</u>

En l'espace de 30 jours, jusqu'à 85 % de la dose d'énanthate de noréthistérone administrée a été éliminée avec l'urine (40 %) et les selles (60 %). Il n'a pas été trouvé d'énanthate de noréthistérone inchangé dans l'urine ni dans les selles. Pendant la période d'observation de 30 jours, on a présumé dans l'urine et les selles des demi-vies d'élimination semblables de 6 à 9 jours pour les substances marquées radioactivement. De plus, dans le cadre d'une autre étude, une demi-vie d'élimination de 20 à 30 jours a été mesurée dans l'urine entre le 30^{e} et le 80^{e} jour suivant l'administration intramusculaire de 200 mg ^{3}H-énanthate de noréthistérone. D'après des expérimentations faites sur des animaux, on ne s'attend pas à une rétention du médicament dans le corps.

Chez la femme, 96 % de la noréthistérone est liée aux protéines dans le plasma. Les fractions correspondantes liées à la SHBG et à l'albumine s'élèvent à environ 35 % et 61 %, dans la mesure où les concentrations en SHBG sont normales.

En raison de la demi-vie de la phase d'élimination terminale du plasma (environ 2,5 semaines) et du plan de dosage initial (une injection tous les deux mois), on s'attend à une légère accumulation du médicament suite à une application multiple. Un état d'équilibre est atteint après la deuxième administration.

La quantité de noréthistérone passant dans le lait maternel est négligeable. En supposant que le nourrisson prenne 600 ml de lait par jour, il a été calculé que l'absorption quotidienne de noréthistérone avec le lait maternel variait entre 0,5 µg et 2,4 µg pendant la première semaine suivant l'administration intramusculaire de 200 mg d'énanthate de noréthistérone.

Bien qu'aucun rapport n'ai été établi concernant une étude directe de la biodisponibilité de la noréthistérone après administration intramusculaire d'énanthate de noréthistérone, la comparaison des valeurs ASC de la noréthistérone, qui ont été déterminées au cours de différentes études après injection intraveineuse de noréthistérone et après injection intramusculaire d'énanthate de noréthistérone, permet de supposer une entière disponibilité.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sur la base des études conventionnelles portant sur la pharmacologie de sécurité, sur la toxicité en cas d'administration répétée, sur la toxicité de reproduction, sur la génotoxicité et sur le potentiel cancérigène, les données précliniques ne révèlent pas de dangers particuliers pour l'être humain autres que ceux déjà mentionnés dans les autres rubriques correspondantes de cette information professionnelle.

<u>Potentiel mutagène et tumorigène</u>

Les études portant sur la génotoxicité et en particulier sur la mutagénicité de la noréthistérone (ou de l'acétate de noréthistérone) n'ont pas révélé de signes pertinents d'effets génotoxiques mutagènes ou autres.

Lors d'expérimentations de longue durée effectuées sur des animaux, aucun signe de potentiel tumorigène significatif pour l'être humain n'a été décelé concernant la noréthistérone ou ses esters. Cependant, il faut tenir compte de manière générale du fait que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et de certaines tumeurs.

<u>Tolérance locale / sensibilisation</u>

La tolérance locale de la substance active a été analysée au cours des tests de tolérance systémique. Ceux-ci n'ont révélé que des signes d'une légère irritation. La bonne tolérance locale de Noristerat a également été confirmée par l'expérience clinique acquise depuis de nombreuses années.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Benzoate de benzyle.
Huile de ricin pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Étant donné qu'il n'a été procédé à aucune étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

6.3 Précautions particulières de conservation

Ampoule incolore: conserver à l'abri de la lumière.Seringue incolore jetable: à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver à l'abri de la lumière.

6.4 Nature et contenu de l'emballage

Ampoule brune ou transparente de 1 ml, verre de type I

ou

Seringues à usage unique, verre de type I
Piston: caoutchouc butyle chloré, coloré de type I
Capuchon à rebord: aluminium pur avec laque intérieure et extérieure avec un disque de couverture transparent
en caoutchouc butyle chloré.

Ou

Seringue en verre transparent, verre de type I

Tampon de piston: combinaison de chlorobutyle et isoprène, coloré, type I

Capuchon: combinaison de chlorobutyle et isoprène, coloré, type I

6.5 Précautions d'emploi / de manipulation

Conserver tous les médicaments correctement et hors de portée des enfants.

7. FABRIQUÉ PAR

Bayer AG
Adresse physique: Muellerstr. 178, 13353 Berlin
Boite postale: 13342 Berlin
Allemagne

Uniquement sur Ordonnance

8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Septembre 2017
(BEC 9585, CCDS version 07)

Bayer
88346343

Packaging Technology Berlin SGPFV page 2 Bayer AG
client: 0021,GV15 material-no.: 88346343 PZ: 2657D-3 code-no.:
name: LF-INS-Noristerat 200MG AMP country: FPL/ENG-FRE/BAG
colors: Black
version: 21.06.2021/01 Restricted Document dimension: 296 x 610 mm
88346343_01.indd 2
6/21/2021 12:41:07 PM