ANSM - Mis à jour le : 14/09/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CHLORMADINONE SANDOZ 10 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de chlormadinone..... 10 mg

Pour un comprimé.

Excipients à effet notoire : lactose et saccharose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...).
- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.
- Endométriose.
- Cycle artificiel en association avec un estrogène.
- Dysménorrhée.

L'utilisation de CHLORMADINONE SANDOZ 10 mg, comprimé dans les indications susmentionnées est limitée aux situations où d'autres interventions sont considérées comme inappropriées.

4.2. Posologie et mode d'administration

En raison du risque de méningiome, au-delà de la première année de traitement, CHLORMADINONE SANDOZ 10 mg, comprimé doit être prescrit et dispensé sous réserve du recueil de l'attestation d'information de la patiente qui devra être renouvelée une fois par an (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L’intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes. Dans la mesure où le risque de méningiome augmente en fonction de la posologie et de la durée d'utilisation, le traitement par CHLORMADINONE SANDOZ 10 mg, comprimé doit être limité à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte.

Posologie

Réservé à l'adulte.

- Troubles liés à une insuffisance en progestérone du corps jaune : 10 mg par jour en une ou deux prises, du 16ème au 25ème jour du cycle inclus.

Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

- Cycle artificiel en association avec un estrogène : en règle générale, 10 mg par jour pendant les 12 à 14 derniers jours de traitement estrogénique.

Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

- Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes : 4 à 10 mg par jour pendant 10 jours du 16ème au 25ème jour.

- Endométriose (traitement continu) : 10 mg par jour.

Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

- Dysménorrhée : 10 mg par jour en une ou deux prises, du 16ème au 25ème jour du cycle inclus.

Dans cette indication, la spécialité à 5 mg ou à 10 mg est la plus adaptée.

Mode d’administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Accidents thrombo-emboliques en évolution.
- Altérations graves de la fonction hépatique.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Existence ou antécédents de méningiomes (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Les études pharmaco-cliniques n'ont pas permis de démontrer un effet anti-gonadotrope complet chez toutes les patientes.

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Bien que des risques métaboliques n'aient jamais été signalés avec la chlormadinone, ils ne peuvent être totalement écartés.

Evènements thrombo-emboliques

Des cas d'évènements thromboemboliques ont été recensés chez des patients recevant un traitement par chlormadinone en monothérapie administré par voie orale.

La prescription et la délivrance de ce médicament doit être examinée avec prudence pour les patients présentant des antécédents d'évènements thromboemboliques ou des facteurs de risque.

La thérapeutique doit être interrompue en cas de survenue insolite des troubles suivants :

- troubles oculaires, tels que perte de la vision unilatérale, diplopie, scotomes, lésions vasculaires de la rétine,
- accidents thrombo-emboliques,
- céphalées importantes.

Anxiété et dépression

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes de dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Méningiomes

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de chlormadinone, en particulier à des doses élevées et pendant une durée prolongée (plusieurs mois à plusieurs années).

Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes et symptômes de méningiomes conformément à la pratique clinique, à savoir : réaliser une imagerie cérébrale par IRM à l'issue de la première année de traitement si celui-ci est poursuivi, afin d'éliminer l'existence d'un méningiome (voir rubrique 4.3). En cas d'antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou de neurofibromatose de type 2, une IRM est à réaliser dès l'initiation du traitement. Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une imagerie cérébrale par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première imagerie, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale.

Le prescripteur doit s'assurer que la patiente a été informée des risques de méningiome et de ses symptômes tels que maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat et une faiblesse, paralysie.

Le prescripteur doit s'assurer également que la patiente a été informée de la surveillance nécessaire et qu'elle a reconnu avoir compris cette information (au-delà de la première année de traitement, attestation annuelle d'information co-signée par le prescripteur et la patiente).

Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par CHLORMADINONE SANDOZ 10 mg, comprimé, tout traitement contenant de l'acétate de chlormadinone devra être arrêté par mesure de précaution et un avis neurochirurgical sera requis (voir rubrique 4.3). Certaines données montrent que le risque de méningiome peut diminuer après l'arrêt du traitement par CHLORMADINONE SANDOZ 10 mg, comprimé.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients 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.

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Précautions d'emploi

- En cas d'hémorragies utérines, il convient de ne pas prescrire ce traitement, avant d'avoir vérifié le diagnostic.

- En cas de métrorragies sous traitement hormonal substitutif, la vérification de l'absence d'une pathologie organique s'impose.

- En l'absence de lésion, une adaptation de la posologie de l'estrogène ou de la séquence du progestatif peut s'avérer nécessaire.

- Avant le début du traitement, le médecin doit s'assurer de l'absence d'adénocarcinome du sein ou de l'endomètre.

- Une prudence d'utilisation s'impose en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocardique, d'hypertension artérielle sévère ou de diabète.

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

+ Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, efavirenz, fosphénytoïne, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine)

Diminution de l'efficacité du progestatif. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'inducteur et après son arrêt.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Compte tenu de l'absence d'effet malformatif ou fœtotoxique particulier décrit à ce jour avec ce médicament sur un nombre limité de grossesses, des résultats des nombreuses études épidémiologiques menées avec d'autres progestatifs, et du pouvoir androgénomimétique faible voire inexistant de ce progestatif, un risque malformatif (en particulier virilisation de la petite fille) n'est pas attendu en cas d'administration fortuite en cours de grossesse. Toutefois, des données complémentaires seraient nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Allaitement

La prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement, en raison du passage des stéroïdes dans le lait maternel.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Affections des organes de reproduction et du sein

- Modification des règles, aménorrhées, saignements intercurrents.

Affections vasculaires

- Majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs.

- Fréquence indéterminée : événements thromboemboliques.

Investigations

- Exceptionnellement : prise de poids.

Affections gastro-intestinales

- Exceptionnellement : troubles gastro-intestinaux

Affections hépatobiliaires

- Cas isolés d'atteintes hépatiques réversibles à l'arrêt du traitement (possibilité d'ictère cholestatique et de prurit).

Affections psychiatriques

- Exceptionnellement : insomnie

- Fréquence indéterminée : dépression, anxiété

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :

- Méningiomes (fréquence rare) : (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Le surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatif, code ATC : G03DB06 (G : Système Génito-urinaire et hormones sexuelles).

L'acétate de chlormadinone est un progestatif de synthèse dérivé de la 17 hydroxy-progestérone dont le profil hormonal a les caractéristiques suivantes :

- action lutéomimétique obtenue à une dose 35 fois plus faible que celle de la progestérone naturelle,
- comme les autres progestatifs de cette classe, action anti-estrogène,
- administré à la dose habituelle de 10 mg par jour en 2 prises, action anti-gonadotrope modérée,
- l'acétate de chlormadinone, administré du 5ème au 25ème jour du cycle à la dose de 10 mg par jour en une seule prise, supprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue le taux d'estrogènes circulants et empêche la sécrétion de progestérone. Cependant, l'effet anti-gonadotrope n'est pas complet chez toutes les patientes,
- absence d'effet androgénique.

Méningiome

D'après les résultats d'une étude de cohorte épidémiologique française, une association dose cumulée-dépendante entre l'acétate de chlormadinone et la survenue de méningiome a été observée. Cette étude a été réalisée à partir des données de l'Assurance Maladie (SNDS - Système National des Données de Santé) et a porté sur une population de femmes : 828 499 utilisant des comprimés de 2 - 10 mg d'acétate de chlormadinone. L'incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie a été comparée entre les femmes exposées à l'acétate de chlormadinone (dose cumulée >0,36 g) et les femmes très faiblement exposées à l'acétate de chlormadinone (dose cumulée ?0,36 g). Une relation dose cumulée-réponse a été observée.

Dose cumulée d'acétate de chlormadinone	Taux d'incidence (en années-patientes)	HR ajusté (IC à 95%)[a]
Légèrement exposé (?0,36 g)	6,8/100 000	Ref.
Exposé à > 0,36 g	18,5/100 000	4,4 [3,4-5,8]
De 1,44 à 2,88 g	11,3/100 000	2.6 [1.4-4.7] 2,6 [1,4-4,7]
De 2,88 à 5,76 g	12,4/100 000	2.5 [1.5-4.2] 2,5 [1,5-4,2]
De 5,76 à 8,64 g	23,9/100 000	3,8 [2,3-6,2]
Plus de 8,64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8-9,2]

a Rapport de risque ajusté (HR) en fonction de l'âge ; dose cumulée et âge considérés comme des variables dépendantes du temps.

Une dose cumulée de 1,44 g par exemple peut correspondre à environ 5 mois de traitement avec 10 mg/jour.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'acétate de chlormadinone est bien absorbé par voie orale. L'étude pharmacocinétique réalisée après administration d'une prise unique indique que le taux plasmatique maximal est atteint entre 2 et 3 heures. La demi-vie d'élimination est en moyenne de 36 heures.

Les données de la pharmacocinétique réalisée chez la femme par voie injectable prouvent l'existence d'un cycle entéro-hépatique.

L'incubation in vitro d'acétate de chlormadinone et de microsomes hépatiques humains conduit à la formation d'un métabolite principal 3 ?-hydroxylé.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Saccharose, polysorbate 80, amidon prégélatinisé, lactose monohydraté, povidone K30, stéarate de magnésium, colorant rose [lactose monohydraté, carmin (E120)].

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ou 12 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANDOZ
49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 366 475 2 7 : 12 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 366 638 9 3 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :

Pour toute antériorité de traitement inférieure à 1 an, la prescription nécessite la mention « traitement inférieur à 1 an » sur l'ordonnance ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié la présence de cette mention.

Pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, la prescription nécessite la signature annuelle par le médecin et la patiente d'une attestation d'information ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que l'attestation a été co-signée.