

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EVRA 203 microgrammes/24 heures + 33,9 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dispositif transdermique de 20 cm² contient 6 mg de norelgestromine (NGMN) et 600 microgrammes d'éthinylestradiol (EE).

Chaque dispositif transdermique libère une quantité moyenne de 203 microgrammes de NGMN et 33,9 microgrammes d'EE par 24 heures. L'exposition au médicament est décrite avec plus de précisions par le profil pharmacocinétique (voir rubrique 5.2).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique.

Dispositif transdermique mince, de type matriciel, composé de trois couches.

L'inscription « EVRA » est portée sur la face externe beige de la couche de support par tampon à chaud.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception féminine

EVRA est indiqué chez les femmes en âge de concevoir. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez des femmes âgées de 18 à 45 ans.

La décision de prescrire EVRA doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à EVRA en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Afin d'obtenir une efficacité contraceptive maximale, il convient d'informer les patientes de se conformer strictement aux instructions d'utilisation d'EVRA. Pour les instructions de départ, se reporter à la rubrique « comment commencer à utiliser EVRA » ci-dessous.

Un seul dispositif transdermique doit être porté à la fois.

Chaque dispositif transdermique usagé est retiré et immédiatement remplacé par un nouveau à un jour fixe de la semaine (jour de changement), aux 8^{ème} et 15^{ème} jours du cycle. Le changement de dispositif transdermique peut être effectué à tout moment du jour de changement prévu. La quatrième semaine à partir du 22^{ème} jour est un intervalle libre sans dispositif transdermique.

Un nouveau cycle de contraception débute le jour suivant la semaine d'intervalle libre sans dispositif transdermique; le dispositif transdermique suivant d'EVRA doit être appliqué même si aucune hémorragie de privation n'est intervenue ou si l'hémorragie de privation n'est pas encore terminée.

La période sans dispositif transdermique entre deux cycles d'administration ne doit en aucune circonstance dépasser 7 jours. Si cette période sans dispositif transdermique dépasse 7 jours, il est possible que l'utilisatrice ne soit pas protégée contre le risque de grossesse. Un contraceptif non hormonal doit alors être utilisé simultanément pendant 7 jours. Le risque d'ovulation augmente chaque jour au-delà de la période recommandée sans contraceptif. Si un rapport sexuel a eu lieu au cours d'une telle période prolongée sans dispositif transdermique, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

Populations particulières

Poids corporel supérieur ou égal à 90 kg

L'efficacité contraceptive peut être diminuée chez les femmes pesant 90 kg ou plus.

Insuffisance rénale

EVRA n'a pas été étudié chez les femmes présentant une insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, mais comme il est suggéré dans la littérature que la fraction libre de l'éthinylestradiol est plus élevée, une surveillance médicale accrue est nécessaire lors de l'utilisation d'EVRA dans cette population.

Insuffisance hépatique

EVRA n'a pas été étudié chez les femmes présentant une insuffisance hépatique. EVRA est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3).

Femmes ménopausées

EVRA n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées et n'est pas destiné à être utilisé comme traitement hormonal substitutif.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les adolescentes âgées de moins de 18 ans. L'utilisation d'EVRA chez les enfants et adolescentes prépubères n'est pas pertinente.

Mode d'administration

EVRA doit être appliqué sur une peau propre, sèche, saine, intacte et sans pilosité, sur la fesse, l'abdomen, la face extérieure de la partie supérieure du bras ou la partie supérieure du torse, à un endroit où il ne subira aucune friction due à des vêtements serrés. EVRA ne doit pas être placé sur les seins ou sur une peau rouge, irritée ou entaillée. Chaque nouveau dispositif transdermique doit être placé sur la peau à un endroit différent du précédent, afin d'éviter toute irritation potentielle, bien qu'ils puissent être appliqués dans la même région anatomique.

Il convient d'appuyer fermement sur le dispositif transdermique jusqu'à ce que les bordures adhèrent correctement.

Afin d'éviter toute interférence avec les propriétés adhésives du dispositif transdermique, il convient de ne pas appliquer de maquillage, de crèmes, de lotions, de poudres ou autres produits à usage local sur la zone cutanée où le dispositif transdermique est ou sera bientôt mis en place.

Il est recommandé que l'utilisatrice contrôle visuellement son dispositif transdermique chaque jour afin de garantir le maintien d'une adhérence correcte.

Le dispositif transdermique EVRA ne doit pas être coupé, endommagé ou altéré de quelque manière que ce soit car cela peut compromettre l'efficacité contraceptive.

Les dispositifs transdermiques usagés doivent être éliminés avec précautions selon les instructions de la rubrique 6.6.

Comment commencer à utiliser EVRA

Si aucun contraceptif hormonal n'était utilisé au cours du cycle précédent

La contraception avec EVRA débute le 1^{er} jour des règles. Un seul dispositif transdermique est appliqué et porté pendant une semaine complète (7 jours). Le jour de l'application du premier dispositif transdermique (1^{er} jour/Jour du début) détermine le jour de changement des dispositifs transdermiques suivants. Le jour de changement du dispositif transdermique sera le même jour chaque semaine (jours 8, 15, 22 du cycle et jour 1 du cycle suivant). La quatrième semaine est un intervalle libre sans dispositif transdermique à partir du jour 22.

Si le Cycle 1 du traitement débute après le 1^{er} jour du cycle menstruel, un contraceptif non hormonal doit être utilisé simultanément pendant les 7 premiers jours du premier cycle de traitement uniquement.

En relais d'un contraceptif œstroprogestatif oral

Le traitement avec EVRA doit débiter le 1^{er} jour de l'hémorragie de privation. Si aucune hémorragie de privation n'intervient dans les 5 jours qui suivent la prise du dernier comprimé (hormonal) actif, il convient d'éliminer un risque de grossesse avant de commencer le traitement avec EVRA. Si le traitement commence après le premier jour de l'hémorragie de privation, une contraception non hormonale doit être utilisée en parallèle pendant 7 jours.

Si plus de 7 jours s'écoulent après la prise du dernier comprimé actif de contraception orale, la femme peut avoir ovulé et elle doit consulter un médecin avant de commencer un traitement par EVRA. Si un rapport sexuel a eu lieu au cours d'un intervalle prolongé sans pilule, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

En relais d'une méthode progestative

La femme peut remplacer à tout moment la pilule progestative (ou l'implant le jour de son retrait, ou la méthode injectable au moment de la prochaine injection) mais elle doit associer une méthode de contraception mécanique pendant les 7 premiers jours.

Après un avortement ou une fausse-couche

La femme peut commencer EVRA immédiatement après un avortement ou une fausse-couche intervenant avant la 20^{ème} semaine de gestation. Aucun moyen de contraception supplémentaire n'est nécessaire si EVRA est débuté immédiatement. Notez qu'une ovulation peut intervenir dans les 10 jours qui suivent un avortement ou une fausse-couche.

Après un avortement ou une fausse-couche intervenant durant ou après la 20^{ème} semaine de gestation, EVRA peut être débuté le 21^{ème} jour après l'avortement ou le 1^{er} jour des premières règles spontanées, si celui-ci intervient avant. L'incidence d'une ovulation au 21^{ème} jour après l'avortement (à 20 semaines de gestation) n'est pas connue.

Après un accouchement

Les utilisatrices qui choisissent de ne pas allaiter doivent attendre 4 semaines après l'accouchement pour commencer un traitement contraceptif avec EVRA. Pour les femmes qui commenceraient plus tard, il convient de leur conseiller d'associer une contraception mécanique pendant les 7 premiers jours. Cependant, si un rapport sexuel a déjà eu lieu, il faudra exclure une grossesse avant de pouvoir commencer EVRA ou alors la femme devra attendre son premier cycle menstruel.

Pour les femmes qui allaitent, se reporter à la rubrique 4.6.

Que faire si le dispositif transdermique se décolle entièrement ou partiellement

Si le dispositif transdermique EVRA se décolle complètement ou partiellement et reste décollé, la quantité de médicament administrée est insuffisante.

Si EVRA reste même partiellement décollé :

- pendant moins d'un jour (jusqu'à 24 heures) : il doit être à nouveau appliqué au même endroit ou immédiatement remplacé par un nouveau dispositif transdermique EVRA. Aucun contraceptif supplémentaire n'est nécessaire. Le dispositif transdermique EVRA suivant doit être appliqué le « Jour de changement » habituel.
- pendant plus d'un jour (24 heures ou plus) ou si l'utilisatrice ne sait pas quand le dispositif transdermique s'est soulevé ou décollé : il est possible que l'utilisatrice ne soit pas protégée contre le risque de grossesse. L'utilisatrice doit interrompre le cycle de contraception en cours et entamer immédiatement un nouveau cycle en appliquant un nouveau dispositif transdermique EVRA. Il existe désormais un nouveau « 1^{er} jour » et un nouveau « Jour de changement ». Une contraception non hormonale doit être associée pendant les 7 premiers jours du nouveau cycle uniquement.

Un dispositif transdermique ne doit pas être appliqué à nouveau s'il n'est plus collant ; un nouveau dispositif transdermique doit être appliqué immédiatement. Aucun adhésif ou bandage supplémentaire ne doit être utilisé afin de maintenir le dispositif transdermique EVRA en place.

Si les jours de changement ultérieurs de dispositif transdermique EVRA sont retardés

Au début de tout cycle d'utilisation du dispositif transdermique (Semaine une/1^{er} jour) :

Il est possible que l'utilisatrice ne soit pas protégée contre le risque de grossesse. L'utilisatrice doit appliquer le premier dispositif transdermique du nouveau cycle dès que l'oubli est constaté. Il existe désormais un nouveau « Jour de changement » du dispositif transdermique et un nouveau « 1^{er} jour ». Une contraception non hormonale doit être associée pendant les 7 premiers jours du nouveau cycle. Si un rapport sexuel a eu lieu au cours de cette période prolongée sans dispositif transdermique, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

Au milieu du cycle (Semaine deux/8^{ème} jour ou Semaine trois/15^{ème} jour) :

- d'un ou deux jours (jusqu'à 48 heures) : l'utilisatrice doit appliquer un nouveau dispositif transdermique EVRA immédiatement. Le dispositif transdermique EVRA suivant doit être appliqué le « Jour de changement » habituel. Si le dispositif transdermique a été porté correctement au cours des 7 jours précédant le premier jour d'oubli, aucun contraceptif supplémentaire n'est nécessaire.
- de plus de deux jours (48 heures ou plus) : il est possible que l'utilisatrice ne soit pas protégée contre le risque de grossesse. L'utilisatrice doit interrompre le cycle de contraception en cours et entamer immédiatement un nouveau cycle de quatre semaines en appliquant un nouveau dispositif transdermique EVRA. Il existe désormais un nouveau « 1^{er} jour » et un nouveau « Jour de changement ». Une contraception non hormonale doit être associée pendant les 7 premiers jours du nouveau cycle.

A la fin du cycle (Semaine quatre/22^{ème} jour)

- Si le dispositif transdermique EVRA n'est pas retiré au début de la semaine 4 (22^{ème} jour), il doit être retiré dès que possible. Le cycle suivant doit débuter le « jour de changement » habituel, c'est-à-dire le lendemain du 28^{ème} jour. Aucun contraceptif supplémentaire n'est nécessaire.

Modification du jour de changement

Afin de retarder d'un cycle la période des règles, la femme doit appliquer un autre dispositif transdermique au début de la 4^{ème} semaine (22^{ème} jour) et donc ne pas observer l'intervalle libre sans dispositif transdermique. Des métrorragies ou des spottings peuvent se produire. Après avoir porté le dispositif transdermique pendant 6 semaines consécutives, un intervalle libre sans dispositif transdermique de 7 jours est nécessaire. Suite à cela, il est possible de reprendre une application régulière d'EVRA.

Si l'utilisatrice souhaite modifier le jour de changement, le cycle en cours doit être achevé et le troisième dispositif transdermique EVRA retiré à la date correcte. Au cours de la semaine sans dispositif transdermique, un nouveau jour de changement peut être sélectionné en appliquant le

premier dispositif transdermique EVRA du cycle suivant aussitôt atteint le jour souhaité. L'intervalle libre sans dispositif transdermique ne doit en aucune circonstance dépasser 7 jours consécutifs. Plus l'intervalle libre sans dispositif transdermique est court, plus le risque est élevé pour l'utilisatrice de ne pas avoir d'hémorragies de privation et de présenter des métrorragies ou des spotting pendant le cycle de traitement suivant.

En cas d'irritation cutanée mineure

Si l'utilisation du dispositif transdermique entraîne une irritation gênante, un nouveau dispositif transdermique peut être appliqué à un nouvel endroit jusqu'au jour de changement suivant. Un seul dispositif transdermique doit être porté à la fois.

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si une de ces maladies survient lors de l'utilisation d'EVRA, il faut arrêter EVRA immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
 - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex., thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]) ;
 - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S ;
 - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4) ;
 - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ;
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
 - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex., infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex., angine de poitrine) ;
 - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex., accident ischémique transitoire [AIT]) ;
 - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique) ;
 - Antécédents de migraine avec symptômes neurologiques focaux ;
 - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
 - diabète avec symptômes vasculaires
 - hypertension artérielle sévère
 - dyslipoprotéïnémie sévère
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Cancer du sein avéré ou suspecté
- Cancer de l'endomètre ou autre néoplasie liée aux œstrogènes avérée ou suspectée
- Anomalies de la fonction hépatique liées à une maladie hépatocellulaire aiguë ou chronique
- Adénomes ou carcinomes hépatiques
- Hémorragie génitale anormale inexplicite
- Utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir ou des médicaments contenant du glécaprèvir/pibrentasvir (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Si l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous est présent, la pertinence du traitement par EVRA doit être discutée avec la patiente.

En cas d'aggravation ou de survenue pour la première fois de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, il doit être conseillé à la patiente de contacter son médecin afin de déterminer si l'utilisation d'EVRA doit être interrompue.

Il n'existe aucune preuve clinique indiquant qu'un dispositif transdermique est mieux toléré, tout aspect confondu, qu'un contraceptif œstroprogestatif oral.

EVRA n'est pas indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) en comparaison à une non-utilisation. **Les produits contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque associé aux autres produits, tels qu'EVRA, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout produit autre que ceux associés au plus faible risque de TEV doit être prise uniquement après avoir discuté avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à EVRA, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est à son maximum pendant la première année d'utilisation. Certains éléments indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque sous-jacents qu'elle présente (voir ci-dessous).

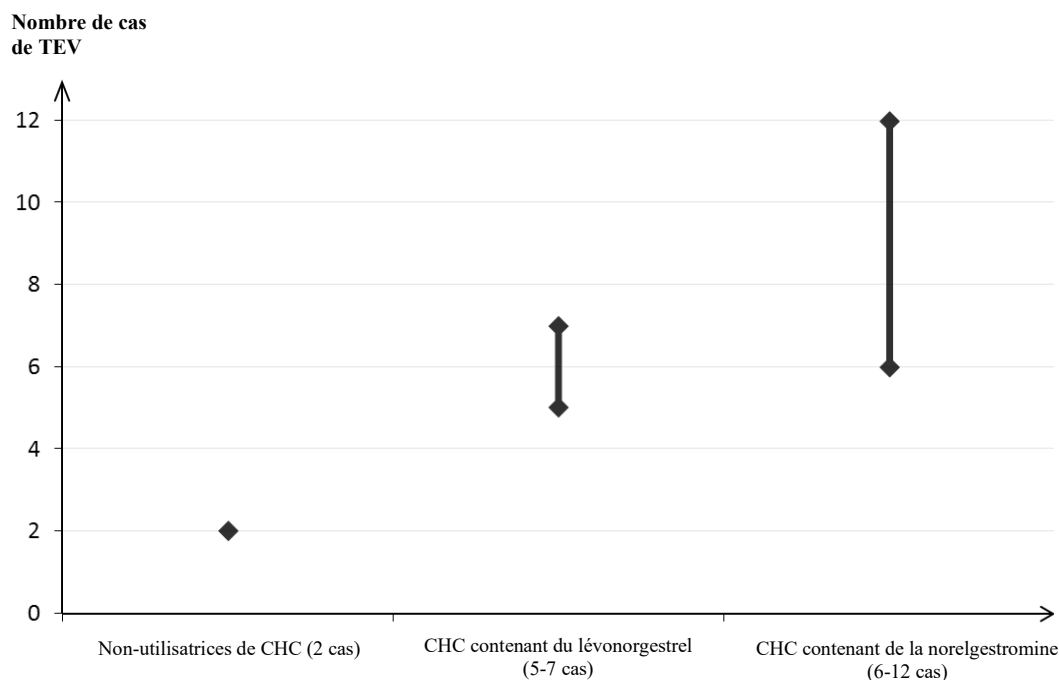
On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC à faible dose contenant du lévonorgestrel, environ 6¹ développeront une TEV sur une période d'un an. Des études ont suggéré que l'incidence des TEV chez les femmes utilisant EVRA pourrait être jusqu'à 2 fois plus élevée que chez les utilisatrices de CHC contenant du lévonorgestrel. Ceci correspond à environ 6 à 12 cas de TEV par an sur 10 000 femmes utilisant EVRA.

Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur au nombre attendu chez les femmes pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

¹ Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 femme-années, sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à leur non-utilisation, d'environ 2,3 à 3,6

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an



De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si des facteurs de risque sont présents, en particulier si de multiples facteurs de risque sont cumulés (voir le tableau).

EVRA est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfices/risques est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont également présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris 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	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne le reprendre que deux semaines au moins après la remobilisation complète. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si EVRA n'a pas été interrompu à l'avance.

Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue chez la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour se faire conseiller avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Âge	En particulier au-delà de 35 ans.

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », voir rubrique 4.6).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex., « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme les signes d'événements plus fréquents et moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débiter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex., accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident vasculaire cérébral chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). EVRA est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque grave ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3).

Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfices/risques est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes âgées de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue chez la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour se faire conseiller avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement vasculaire cérébral) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident vasculaire cérébral peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse au niveau du visage, des bras ou des jambes, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes d'un infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou au niveau du sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Il est important d'insister auprès des femmes utilisant des contraceptifs œstroprogestatifs de contacter leur médecin dans le cas de signes évocateurs de thromboses. Dans le cas d'une thrombose suspectée ou confirmée, il faut arrêter les contraceptifs hormonaux. Une contraception plus appropriée doit être démarrée à cause de la tératogénicité d'une thérapie par anticoagulants (coumariniques).

Tumeurs

Certaines études épidémiologiques ont rapporté un risque plus élevé de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices au long cours de contraceptifs hormonaux oraux, mais il existe toujours une controverse sur la part de responsabilité du comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papillomavirus humain (HPV) dans cette constatation.

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il existe un risque légèrement plus élevé (RR = 1,24) de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes actuellement sous contraceptifs œstroprogestatif oraux. L'augmentation du risque disparaît progressivement au cours des 10 années qui suivent l'arrêt du contraceptif œstroprogestatif oral. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre de cancers du sein diagnostiqués en plus chez les utilisatrices récentes ou habituelles de contraceptif œstroprogestatif oral est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices au long cours tendent à être à un stade clinique moins avancé que les cancers diagnostiqués chez les non-utilisatrices. Le profil d'augmentation du risque est peut-être dû soit à un diagnostic plus précoce de cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs œstroprogestatifs oraux, soit aux effets biologiques des contraceptifs œstroprogestatifs oraux ou à une association des deux.

Dans de rares cas, on a rapporté des tumeurs hépatiques bénignes et de façon encore plus rare, des tumeurs hépatiques malignes, chez des utilisatrices de contraceptifs œstroprogestatif oraux. Dans certains cas isolés, ces tumeurs ont mené à des hémorragies internes abdominales menaçant le pronostic vital. Par conséquent, il faut considérer une tumeur hépatique dans le diagnostic différentiel lors de la survenue de douleurs abdominales supérieures graves, de gonflement du foie ou de signes d'hémorragie interne abdominale chez les femmes utilisant EVRA.

Augmentation des ALAT

Lors des études cliniques réalisées chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par des médicaments contenant ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, la survenue d'élévations des transaminases (ALAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHCs). Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprèvir/pibrentasvir utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHCs (voir sections 4.3 et 4.5).

Troubles psychiatriques

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 dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Autres troubles

- L'efficacité contraceptive peut être diminuée chez les femmes dont le poids est supérieur ou égal à 90 kg. (voir rubriques 4.2 et 5.1).
- Les femmes ayant une hypertriglycémie ou des antécédents familiaux d'hypertriglycémie peuvent présenter un risque accru de pancréatite lorsqu'elles utilisent des contraceptifs œstroprogestatifs.
- Même si on a rapporté une petite augmentation de la pression artérielle chez de nombreuses femmes sous contraceptifs hormonaux, une augmentation cliniquement significative est rare. Il n'a pas été établi de lien causal certain entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et une hypertension clinique. Si, au cours de l'utilisation de contraceptifs œstroprogestatifs dans le cas

d'une hypertension déjà existante, des valeurs de pression artérielle constamment élevées ou une augmentation significative de la pression artérielle ne répondent pas de façon appropriée à un traitement contre l'hypertension, il faut arrêter la contraception œstroprogestative.

L'utilisation d'un contraceptif œstroprogestatif pourra être reprise lorsque l'on obtiendra des valeurs normales de pression artérielle grâce à un traitement anti-hypertenseur.

- Le développement et l'aggravation des troubles suivants ont été rapportés dans le cas de grossesse ou d'utilisation de contraceptifs hormonaux, sans qu'il existe de preuves d'une relation avec l'utilisation de contraceptifs hormonaux : l'ictère et/ou le prurit lié à une cholestase, l'affection de la vésicule biliaire incluant une cholecystite et une cholelithiase, la porphyrie, le lupus érythémateux systémique, le syndrome hémolytique et urémique, la chorée de Sydenham, l'herpès gestationis, la perte d'audition liée à l'otospongiose.
- Des perturbations aiguës ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter un arrêt des contraceptifs œstroprogestatifs jusqu'à ce que les marqueurs de la fonction hépatique reviennent à la normale. La récurrence d'un prurit lié à une cholestase, survenu lors d'une grossesse antérieure ou de l'utilisation antérieure de stéroïdes sexuels, nécessite l'arrêt des contraceptifs œstroprogestatifs.
- Bien que les contraceptifs œstroprogestatifs puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, il n'est pas prouvé qu'il soit nécessaire de modifier le schéma thérapeutique des diabétiques lors de l'utilisation d'une contraception œstroprogestative. Les femmes diabétiques doivent cependant être soigneusement suivies, tout particulièrement au début de l'utilisation des contraceptifs œstroprogestatifs.
- On a rapporté une aggravation de la dépression endogène, de l'épilepsie, de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique avec l'utilisation de contraceptifs œstroprogestatifs.
- Les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioœdème héréditaire ou acquis.
- Un chloasma peut parfois apparaître en cas d'utilisation d'une contraception hormonale, notamment chez les utilisatrices avec antécédents de masque de grossesse. Les utilisatrices présentant une tendance au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou à un rayonnement ultraviolet en période d'utilisation d'EVRA. Il est fréquent que le chloasma ne soit pas totalement réversible.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par EVRA, un bilan complet des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectué et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à EVRA comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de TEV et de TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Irrégularités des saignements

Avec tous les contraceptifs œstroprogestatifs, des saignements irréguliers (spotting ou métrorragies) peuvent arriver, surtout au cours des premiers mois de leur utilisation. Pour cette raison, en cas de saignements irréguliers, on ne recherchera un avis médical qu'après une période d'ajustement d'environ trois cycles. Si les métrorragies persistent ou si elles interviennent après des cycles précédemment réguliers alors qu'EVRA a été utilisé conformément au schéma posologique recommandé, il faudra considérer une autre cause qu'EVRA. Des causes non-hormonales doivent être envisagées et, si nécessaire, les mesures de diagnostic appropriées doivent être prises afin d'écartier la possibilité d'une pathologie organique ou d'une grossesse. Cela peut inclure un curetage. Chez

certaines femmes, l'hémorragie de privation peut ne pas se produire au cours de l'intervalle libre sans dispositif transdermique. Si EVRA a été pris conformément aux instructions décrites dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si EVRA n'a pas été pris conformément aux instructions avant la première absence d'hémorragie de privation ou après deux absences d'hémorragies de privation, il faudra écarter un risque de grossesse avant de continuer à utiliser EVRA.

Certaines utilisatrices sont susceptibles de connaître une aménorrhée ou une oligoménorrhée après arrêt de la contraception hormonale notamment lorsque ce trouble était préexistant.

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

Remarque : L'information produit des médicaments associés doit être consultée afin d'identifier les possibles interactions.

Interactions pharmacodynamiques

L'utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, ou du glécaprèvir/pibrentasvir peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (voir sections 4.3 et 4.4). Ainsi, les utilisatrices d'EVRA doivent passer à une méthode de contraception alternative (i.e., une contraception à base de progestatifs seuls ou des méthodes non-hormonales), avant de commencer un traitement avec cette combinaison de médicaments. Evra peut être réutilisé 2 semaines après la fin du traitement par cette combinaison de médicaments.

Effets d'autres médicaments sur EVRA

Des interactions peuvent survenir avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomiales, ce qui peut entraîner l'augmentation de la clairance des hormones sexuelles et peut conduire à des métrorragies et/ou un échec de la contraception. Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance des CHC (diminution de l'efficacité des CHC par induction enzymatique), par exemple :

Les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, le modafinil et les médicaments contre le VIH tels que le ritonavir, la névirapine et l'éfavirenz et probablement aussi le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Conduite à tenir

L'induction enzymatique peut être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale apparaît généralement après 10 jours, cependant elle peut se prolonger au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.

A court terme

Une femme traitée pendant une courte durée par des médicaments ayant une action inductrice des enzymes hépatiques métabolisant les médicaments ou par une substance active inductrice de ces enzymes doit temporairement utiliser une contraception mécanique en complément d'EVRA, à savoir lors de la prise concomitante du médicament et durant 28 jours après son arrêt.

Si l'administration concomitante d'un médicament se poursuit au-delà des trois semaines de port du dispositif, le dispositif transdermique suivant doit être appliqué sans respecter l'intervalle libre habituel sans dispositif transdermique.

Au long cours

Chez les femmes traitées au long cours par des substances actives inductrices enzymatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale, est recommandée.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des CHC

De nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH, incluant les associations avec les inhibiteurs du VHC peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques d'œstrogène ou de progestatifs en cas d'administration concomitante avec les CHC. La conséquence effective de ces variations peut être cliniquement pertinente dans certains cas.

Par conséquent, le résumé des caractéristiques du produit des traitements concomitants contre le VIH doit être consulté afin d'identifier les possibles interactions et toute recommandation associée. En cas de doute, une méthode contraceptive supplémentaire mécanique doit être utilisée par les femmes traitées par inhibiteur de la protéase ou inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Inhibition du métabolisme de l'éthinylestradiol

Une augmentation des taux plasmatiques d'éthinylestradiol (50 à 60%) a été observée lors de la prise concomitante d'étoricoxib et d'un contraceptif hormonal oral triphasique. On suppose que l'étoricoxib augmente les taux d'éthinylestradiol car il inhibe l'activité des sulfotransférases, inhibant ainsi le métabolisme de l'éthinylestradiol.

Effet d'EVRA sur d'autres médicaments

Les contraceptifs hormonaux peuvent affecter le métabolisme de certaines substances actives. Les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent ainsi être augmentées (exemple ciclosporine). Un ajustement de la posologie des médicaments associés peut être nécessaire.

Lamotrigine : Lors d'une coadministration, les contraceptifs œstroprogestatifs ont causé une diminution significative des concentrations plasmatiques de lamotrigine probablement due à l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Ceci peut diminuer le contrôle des crises convulsives ; un ajustement de la posologie de la lamotrigine peut donc être nécessaire.

Examens biologiques

L'utilisation d'hormones contraceptives peut influencer les résultats de certains examens biologiques, tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaux et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticostéroïd-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent généralement dans les limites de la normale.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

EVRA n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Les études épidémiologiques n'indiquent aucun risque accru de malformation congénitale chez les enfants nés de femmes ayant utilisé des contraceptifs œstroprogestatifs oraux avant la grossesse. La majorité des études récentes n'indiquent pas non plus d'effet tératogène lorsque des contraceptifs œstroprogestatifs oraux sont utilisés par inadvertance durant les premiers stades de la grossesse.

Les données limitées concernant l'issue des grossesses chez les femmes utilisant EVRA ne permettent pas de conclure quant à sa sécurité en cas de grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont montré des effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (voir rubrique 5.3). Sur la base de ces données chez l'animal, des effets indésirables liés à l'action hormonale des substances actives ne peuvent être exclus. Cependant, l'expérience générale avec les contraceptifs œstroprogestatifs oraux au cours de la grossesse n'a pas fourni de preuve d'un effet délétère réel chez l'homme.

Si une grossesse intervient lors de la prise d'EVRA, il faut arrêter l'utilisation d'EVRA immédiatement.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise compte lors de la reprise d'EVRA (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

Les contraceptifs œstroprogestatifs peuvent influencer sur l'allaitement car ils peuvent réduire la quantité et modifier la composition du lait maternel. Par conséquent, l'utilisation d'EVRA ne doit pas être recommandée jusqu'à ce que la mère qui allaite ait complètement sevré son enfant.

Fertilité

Après l'arrêt d'EVRA, un délai peut être nécessaire avant que les femmes puissent concevoir.

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

EVRA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques ont été des céphalées, des nausées, ainsi que des tensions mammaires, apparaissant respectivement chez environ 21,0 %, 16,6 %, et 15,9 % des patientes. Les effets indésirables pouvant survenir en début de traitement mais qui diminuent habituellement après les trois premiers cycles incluent des spotting, des tensions mammaires et des nausées.

Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4.

Tableau listant les effets indésirables

La tolérance a été évaluée chez 3 322 femmes sexuellement actives ayant participé à 3 essais cliniques de phase III dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité contraceptive. Les patientes ont reçu 6 ou 13 cycles de contraception (EVRA ou un contraceptif oral utilisé comme comparateur), ont pris au moins une dose de médicament et ont fourni des données de tolérance. Le tableau 1 ci-dessous reprend les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et lors de l'expérience post-marketing. Convention MedDRA pour les fréquences : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Table 1: Fréquence des effets indésirables

<i>Classe de systèmes organes</i> Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	
fréquent	Infection fongique (vulvo)-vaginale Candidose vaginale
rare	Eruption pustuleuse* Pustules au site d'application
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</i>	
rare	Tumeur hépatique*† Cancer du sein*† Cancer du col de l'utérus*† Adénome hépatique*† Léiomyome utérin Adénofibrome du sein

<i>Affections du système immunitaire</i>	
peu fréquent	Hypersensibilité
rare	Réaction anaphylactique*
Fréquence indéterminée	Exacerbation des symptômes d'angioœdème héréditaire et acquis*
<i>Trouble du métabolisme et de la nutrition</i>	
peu fréquent	Hypercholestérolémie Rétention hydrique Augmentation de l'appétit
rare	Hyperglycémie* Résistance à l'insuline*
<i>Affections psychiatriques</i>	
fréquent	Troubles de l'humeur, troubles affectifs et anxiété
peu fréquent	Insomnie Baisse de la libido
rare	Colère* Frustration* Augmentation de la libido
<i>Affections du système nerveux</i>	
très fréquent	Céphalées
fréquent	Migraine Sensations vertigineuses
rare	Accident vasculaire cérébral**† Hémorragie cérébrale*† Goût anormal*
<i>Affections oculaires</i>	
rare	Intolérance aux lentilles de contact*
<i>Affections cardiaques</i>	
rare	Thrombo-embolie artérielle Infarctus (aigu) du myocarde*†
<i>Affections vasculaires</i>	
peu fréquent	Hypertension
rare	Crise hypertensive* Thrombose artérielle**† Thrombose veineuse**† Thrombose *† Thrombo-embolie veineuse
<i>Affections respiratoires thoraciques et médiastinales</i>	
rare	Thrombose (artérielle) pulmonaire*† Embolie pulmonaire
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
très fréquent	Nausées
fréquent	Douleur abdominale Vomissements Diarrhée Distension abdominale

rare	Colite*
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
rare	Cholécystite Cholelithiase† Lésion hépatique* Ictère cholestatique**† Cholestase*†
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
fréquent	Acné Eruption cutanée Prurit Réaction cutanée Irritation cutanée
peu fréquent	Alopécie Dermatite allergique Eczéma Réaction de photosensibilité Dermite de contact Urticaire Erythème
rare	Angioedème* Erythème (polymorphe, noueux)* Chloasma† Eruption cutanée exfoliative* Prurit généralisé Eruption (érythémateuse, prurigineuse) Dermite séborrhéique*
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
fréquent	Spasmes musculaires
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
très fréquent	Tension mammaire
fréquent	Dysménorrhée Saignements vaginaux et troubles menstruels**† Spasmes utérins Troubles mammaires Pertes vaginales
peu fréquent	Galactorrhée Syndrome prémenstruel Sécheresse vulvo-vaginale
rare	Dysplasie cervicale* Arrêt de la lactation* Pertes génitales
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
fréquent	Malaise Fatigue Réactions au site d'application (érythème, irritation, prurit, éruption cutanée)
peu fréquent	Œdème généralisé Œdème périphérique Réactions au site d'application**

rare	Œdème du visage* Œdème avec signe du godet* Tuméfaction Réactions au site d'application* (par exemple abcès, érosion) Œdème localisé*
Investigations	
fréquent	Prise de poids
peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle Anomalies lipidiques**
rare	Diminution du taux sanguin de glucose*† Taux de glucose sanguin anormal*†

* Rapporté après commercialisation.

** Inclut les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et après commercialisation.

† Voir rubrique 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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté suite à l'ingestion accidentelle de fortes doses de contraceptifs oraux. Le surdosage est susceptible de provoquer nausées et vomissements. Un saignement vaginal peut se produire chez la femme. En cas de surdosage soupçonné, tous les systèmes transdermiques de contraception doivent être retirés et un traitement symptomatique administré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, progestatifs et œstrogènes en association fixe ; code ATC : G03AA13.

Mécanisme d'action

EVRA agit par inhibition des gonadotrophines grâce aux actions œstrogéniques et progestatives de l'éthinylestradiol et de la norelgestromine. Le principal mécanisme d'action est l'inhibition de l'ovulation, mais les modifications au niveau de la glaire cervicale et de l'endomètre peuvent également contribuer à l'efficacité du produit.

Efficacité et sécurité clinique

Indices de Pearl (se reporter au tableau) :

Groupe d'étude	CONT-002 EVRA	CONT-003 EVRA	CONT-003 Oestroprogestatif*	CONT-004 EVRA	CONT-004 Oestroprogestatif**	Tous les sujets recevant EVRA
N° de cycles	10 743	5 831	4 592	5 095	4 005	21 669
Indice de Pearl Total (IC95 %)	0,73 (0,15 ; 1,31)	0,89 (0,02 ; 1,76)	0,57 (0,0 ; 1,35)	1,28 (0,16 ; 2,39)	2,27 (0,59 ; 3,96)	0,90 (0,44 ; 1,35)
Indice de Pearl – échec de méthode (IC95 %)	0,61 (0,0 ; 1,14)	0,67 (0,0 ; 1,42)	0,28 (0,0 ; 0,84)	1,02 (0,02 ; 2,02)	1,30 (0,03 ; 2,57)	0,72 (0,31 ; 1,13)

* DSG 150 mcg + 20 mcg EE

** 50 mcg LNG + 30 mcg EE pour les jours 1-6, 75 mcg LNG + 40 mcg EE pour les jours 7-11, 125 mcg LNG + 30 mcg EE pour les jours 12-21

Des analyses exploratoires ont été réalisées sur la population des études de Phase III (n=3 319) afin de déterminer si les caractéristiques d'âge, d'origine ethnique et de poids étaient associées à la survenue d'une grossesse. Les analyses n'ont indiqué aucune association de l'âge et de l'origine ethnique avec la survenue d'une grossesse. S'agissant du poids, 5 des 15 grossesses rapportées avec EVRA concernaient des femmes avec un poids corporel initial supérieur ou égal à 90 kg, lesquelles représentaient moins de 3 % de la population étudiée. En deçà de 90 kg, aucune association n'est apparue entre le poids corporel et la survenue d'une grossesse. Bien que seulement 10 à 20 % de la variabilité des données pharmacocinétiques puisse être expliquée par le poids (voir rubrique 5.2), la plus grande proportion des grossesses chez les femmes de 90 kg ou plus a été statistiquement significative, ce qui indique qu'EVRA est moins efficace chez ces femmes.

Avec l'utilisation de contraceptifs hormonaux à plus forte dose (50 microgrammes d'éthinylestradiol), le risque de cancer endométrial et ovarien est réduit. Il reste à confirmer si cela s'applique également à des œstroprogestatifs plus faiblement dosés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Suite à l'application d'EVRA, le niveau de norelgestromine et d'éthinylestradiol dans le sérum atteint un plateau en 48 heures environ. Les concentrations à l'état d'équilibre de norelgestromine et d'EE, durant une semaine de port du dispositif transdermique, sont d'environ 0,8 ng/mL et 50 pg/mL respectivement. Lors d'études à doses multiples, il a été constaté seulement une légère augmentation des concentrations plasmatiques et de l'ASC de la norelgestromine et de l'EE et avec le temps par rapport à la semaine 1 du cycle 1.

L'absorption de la norelgestromine et de l'éthinylestradiol suite à l'application d'EVRA a été étudiée sous des conditions rencontrées dans un club de sport (sauna, jacuzzi, tapis roulant et autres exercices d'aérobic) et dans un bain d'eau froide. Pour la norelgestromine, les résultats n'ont indiqué aucun effet significatif sur les valeurs de C_{ss} ou ASC par rapport à des conditions normales de port. Pour l'EE, une légère augmentation a été observée avec le tapis roulant et d'autres exercices d'aérobic. Cependant, les valeurs C_{ss} suite à ces traitements étaient situées dans les limites de référence. L'eau froide n'a pas eu d'effet significatif sur ces paramètres.

Les résultats d'une étude d'EVRA sur le port prolongé d'un seul dispositif transdermique de contraception pendant 7 jours et 10 jours indiquaient que la valeur cible C_{ss} de norelgestromine et d'éthinylestradiol était maintenue pendant une période de 3 jours de port prolongé d'EVRA (10 jours). Ces résultats suggèrent que l'efficacité clinique serait maintenue même si l'on manquait un changement prévu pendant une période aussi longue que 2 jours complets.

Distribution

La norelgestromine et le norgestrel (métabolite sérique de la norelgestromine) présentent un taux élevé (> 97 %) de liaison aux protéines sériques. La norelgestromine est liée à l'albumine et non à la SHBG (sex hormone-binding globulin), tandis que le norgestrel est principalement lié à la SHBG, ce qui limite son activité biologique. L'éthinylestradiol est largement lié à la sérum-albumine.

Biotransformation

Au niveau hépatique la norelgestromine est métabolisée en norgestrel, qui est largement lié à la SHBG et en divers métabolites hydroxylés et conjugués. L'éthinylestradiol est également métabolisé pour former divers produits hydroxylés, ainsi que leurs glycuconjugués et sulfoconjugués.

Élimination

Suite au retrait d'un dispositif transdermique, les demi-vies d'élimination moyenne de la norelgestromine et de l'éthinylestradiol étaient d'environ 28 heures et 17 heures respectivement. Les métabolites de la norelgestromine et de l'éthinylestradiol sont éliminés par les voies rénale et fécale.

Contraception transdermique versus contraception orale

Les profils pharmacocinétiques des contraceptifs œstroprogestatifs transdermiques *versus* les contraceptifs œstroprogestatifs oraux sont différents et une comparaison directe des paramètres de pharmacocinétique doit être faite avec prudence.

Dans une étude comparant EVRA à un contraceptif oral contenant du norgestimate (molécule mère de la norelgestromine) 250 mcg/ éthinyloestradiol 35 mcg, les valeurs de C_{max} de NGMN et d'EE étaient deux fois plus élevées chez les patients sous contraceptif oral que sous EVRA, alors que l'exposition totale (ASC et C_{ss}) était comparable dans les deux groupes. La variabilité inter-individuelle (CV%) des paramètres pharmacocinétiques après l'utilisation d'EVRA est plus importante comparée à celle déterminée pour les contraceptifs oraux.

Effets de l'âge, du poids corporel et de la surface corporelle

Les effets de l'âge, du poids corporel et de la surface corporelle sur la pharmacocinétique de la norelgestromine et de l'éthinyloestradiol ont été évalués chez 230 femmes en bonne santé participant à neuf études pharmacocinétiques d'applications uniques d'EVRA pendant 7 jours. Pour la norelgestromine comme pour l'EE, l'accroissement des valeurs en termes d'âge, de poids corporel et de surface corporelle a été associé, pour chacun de ces paramètres, à de légères diminutions des valeurs C_{ss} et ASC. Cependant, seule une faible part (10-20 %) de la variabilité globale de la pharmacocinétique de la NGMN et de l'EE suite à l'application d'EVRA peut être associée à l'un ou à l'ensemble des paramètres démographiques ci-dessus.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme, sur la base d'études conventionnelles de sécurité, de pharmacologie, de toxicité à dose répétée, de génotoxicité et de potentiel carcinogène. En ce qui concerne la toxicité sur la reproduction, la norelgestromine a montré une toxicité sur le fœtus chez les lapins mais la marge de sécurité pour cet effet était suffisamment élevée. On ne dispose pas de données sur la toxicité sur la reproduction d'une association de la norelgestromine et de l'éthinyloestradiol. Les données disponibles sur l'association du norgestimate (bioprécurseur de la norelgestromine) à l'éthinyloestradiol indiquent pour les femelles animales une diminution de la fertilité et de l'implantation (rats), une augmentation de la résorption fœtale (rats, lapins) et, dans le cas de dosages élevés, une diminution de la viabilité et de la fertilité de la progéniture femelle (rat). La pertinence de ces données pour l'exposition humaine est inconnue car on peut lier ces effets à des activités pharmacodynamiques bien connues ou à des activités spécifiques dépendantes de l'espèce.

Les études réalisées afin d'examiner les effets dermiques d'EVRA indiquent que ce système ne présente aucun potentiel de sensibilisation et entraîne uniquement une légère irritation après application sur la peau du lapin.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Couche de support

couche externe en polyéthylène pigmenté de basse densité
couche interne en polyester.

Couche intermédiaire

adhésif en polyisobutylène / polybutène
crospovidone
tissu polyester non tissé
lactate de lauryl.

Troisième couche

film en polyéthylène téréphtalate (PET)
revêtement en polydiméthylsiloxane.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Matériau du conditionnement primaire

Un sachet se compose de quatre couches : un film de polyéthylène de faible densité (la couche la plus à l'intérieur), une feuille d'aluminium, un film de polyéthylène de basse densité et une couche extérieure en papier blanchi.

Matériau du conditionnement secondaire

Les sachets sont conditionnés dans une boîte en carton.

Chaque boîte contient 3, 9 ou 18 dispositifs transdermiques EVRA en sachets individuels à revêtement d'aluminium.

Les sachets sont emballés par 3 par un film plastique transparent perforé et emballés dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le dispositif doit être appliqué immédiatement après retrait du sachet protecteur.

Afin d'éviter toute interférence avec les propriétés adhésives d'EVRA, il convient de ne pas appliquer de crèmes, lotions ou poudres sur la zone cutanée où le dispositif transdermique EVRA doit être mis en place.

Après utilisation le dispositif transdermique contient encore des quantités importantes de substances actives. Les substances actives hormonales restantes dans le dispositif transdermique peuvent avoir des effets néfastes sur le milieu aquatique. En conséquence, le dispositif transdermique usagé doit être éliminé avec précautions. L'étiquette de destruction doit être décollée du sachet. La partie collante du dispositif transdermique usagé doit être placée sur la partie grisée du sachet. L'étiquette de destruction doit alors être rabattue, scellant le dispositif transdermique usagé à l'intérieur. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ne pas jeter les dispositifs transdermiques dans les toilettes ni dans les systèmes d'élimination de déchets liquides.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/223/001

EU/1/02/223/002

EU/1/02/223/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 août 2002.

Date du dernier renouvellement : 15 juin 2012.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique.

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports Périodiques Actualisés de Sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EVRA 203 microgrammes/24 heures + 33,9 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique norelgestromine/éthinyloestradiol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dispositif transdermique de 20 cm² contient : 6 mg de norelgestromine et 600 microgrammes d'éthinylestradiol

1 dispositif transdermique libère : 203 microgrammes de norelgestromine et 33,9 microgrammes d'éthinylestradiol par 24 heures

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Couche de support : couche externe en polyéthylène pigmenté de basse densité, couche interne en polyester.

Couche intermédiaire : adhésif en polyisobutylène/polybutène, crospovidone, lactate de lauryl, tissu polyester non tissé.

Troisième couche : film en polyéthylène téréphtalate (PET), revêtement en polydiméthylsiloxane.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

3 dispositifs transdermiques
9 dispositifs transdermiques
18 dispositifs transdermiques

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie transdermique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ne pas jeter les dispositifs usagés ou non utilisés dans les toilettes. Voir la notice intérieure pour les instructions d'élimination.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/223/001 : 3 dispositifs transdermiques
EU/1/02/223/002 : 9 dispositifs transdermiques
EU/1/02/223/003 : 18 dispositifs transdermiques

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Evra

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

EVRA 203 microgrammes/24 heures + 33,9 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique
norelgestromine/éthinyloestradiol

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie transdermique
Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Contient 1 dispositif transdermique

6. AUTRES

Vignettes de rappel

Collez ces vignettes sur votre calendrier pour vous aider à vous souvenir du jour de changement de dispositif

Premier dispositif (semaine 1)	Deuxième dispositif (semaine 2)	Troisième dispositif (semaine 3)	<i>Cycle actuel</i> Retirer le dispositif S'assurer de disposer de nouveaux dispositifs	<i>Cycle suivant</i> Premier dispositif
---------------------------------------	--	---	--	--

Étiquette de destruction du dispositif

ÉTIQUETTE DE DESTRUCTION DU DISPOSITIF

Pour se débarrasser du dispositif usagé:

1. placer le dispositif de manière à ce que la face collante couvre la partie grisée
2. retirer le film protecteur
3. rabattre l'étiquette adhésive et sceller
4. jeter dans une poubelle pour déchets solides

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

EVRA 203 microgrammes/24 heures + 33,9 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique norelgestromine/éthinyloestradiol

Points importants à connaître concernant les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) :

- Ils comptent parmi les méthodes de contraception réversibles les plus fiables lorsqu'ils sont utilisés correctement.
- Ils augmentent légèrement le risque de formation d'un caillot sanguin dans les veines et les artères, en particulier pendant la première année de leur utilisation ou lorsque le contraceptif hormonal combiné est repris après une interruption de 4 semaines ou plus.
- Soyez vigilante et consultez votre médecin si vous pensez présenter les symptômes évocateurs d'un caillot sanguin (voir rubrique 2, « Caillots sanguins »).

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'EVRA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser EVRA
3. Comment utiliser EVRA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver EVRA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'EVRA et dans quel cas est-il utilisé

EVRA contient deux sortes d'hormones sexuelles, un progestatif appelé norelgestromine et un œstrogène appelé éthinyloestradiol.

Parce qu'il contient deux hormones, EVRA est appelé un « contraceptif œstroprogestatif ».

Il est utilisé pour empêcher une grossesse.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser EVRA

Remarques générales

Avant de commencer à utiliser EVRA, vous devez lire les informations concernant les caillots sanguins en rubrique 2. Il est particulièrement important de lire la description des symptômes d'un caillot sanguin – voir rubrique 2, « Caillots sanguins ».

Dans quels cas vous ne devez jamais utiliser EVRA

Vous ne devez pas utiliser EVRA si vous êtes dans l'une des situations listées ci-dessous. Si tel est le cas, vous devez en informer votre médecin. Votre médecin discutera avec vous d'autres méthodes de contraception qui seraient plus adaptées.

- si vous avez (ou avez déjà eu) un caillot dans un vaisseau sanguin d'une jambe (thrombose veineuse profonde [TVP]), d'un poumon (embolie pulmonaire [EP]) ou d'autres organes ;

- si vous vous savez atteinte d'un trouble affectant la coagulation sanguine – par exemple, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, un déficit en antithrombine III, une mutation du facteur V de Leiden ou des anticorps anti-phospholipides ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une durée prolongée (voir la rubrique « Caillots sanguins ») ;
- si vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC) ;
- si vous avez (ou avez déjà eu) une angine de poitrine (maladie provoquant des douleurs intenses dans la poitrine et pouvant être le signe précurseur d'une crise cardiaque) ou un accident ischémique transitoire (AIT) (symptômes temporaires d'AVC) ;
- si vous avez l'une des maladies suivantes pouvant augmenter le risque de caillot dans les artères :
 - diabète sévère avec atteinte des vaisseaux sanguins
 - pression artérielle très élevée
 - taux très élevés de graisses dans le sang (cholestérol ou triglycérides)
 - maladie appelée hyperhomocystéinémie
- si vous avez (ou avez déjà eu) un type de migraine appelé « migraine avec aura » ;
- si vous êtes allergique à la norelgestromine, à l'éthinylestradiol ou à l'un des composants de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si on vous a déjà informée que vous pourriez développer un cancer du sein ou de l'utérus, du col ou du vagin ;
- si vous avez déjà eu des tumeurs hépatiques ou une maladie hépatique à cause de laquelle votre foie ne fonctionne plus correctement ;
- si vous avez des saignements vaginaux non expliqués ;
- si vous avez une hépatite C et que vous prenez des médicaments contenant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, ou glécaprévir/pibrentasvir (voir aussi le paragraphe « Autres médicaments et EVRA »).

N'utilisez pas ce médicament si l'une des situations ci-dessus vous concerne. Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant d'utiliser ce médicament.

Dans quels cas devez-vous faire attention avec EVRA

Dans quels cas devez-vous contacter votre médecin ?

Consultez un médecin de toute urgence

- si vous remarquez de possibles signes d'un caillot sanguin, qui pourraient indiquer que vous avez un caillot sanguin dans une jambe (thrombose veineuse profonde), que vous avez un caillot sanguin dans un poumon (embolie pulmonaire) ou que vous faites une crise cardiaque ou un AVC (voir la rubrique « Caillots sanguins [thrombose] » ci-dessous).

Pour la description des symptômes de ces effets indésirables graves, reportez-vous à la rubrique « Comment reconnaître un caillot sanguin ».

Avertissements et précautions

Avant d'utiliser ce médicament, vous devez voir votre médecin pour un bilan médical.

Si vous êtes dans l'une des situations suivantes, informez-en votre médecin.

Si le problème apparaît ou s'aggrave pendant l'utilisation d'EVRA, vous devez également en informer votre médecin.

- si vous êtes atteinte de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique (maladies inflammatoires chroniques des intestins) ;
- si vous avez un lupus érythémateux disséminé (LED) (une maladie qui affecte votre système de défenses naturelles) ;
- si vous avez un syndrome hémolytique et urémique (SHU) (un trouble de la coagulation sanguine qui entraîne une défaillance des reins) ;
- si vous avez une drépanocytose (une maladie héréditaire touchant les globules rouges) ;

- si vous avez des taux élevés de graisses dans le sang (hypertriglycémie) ou des antécédents familiaux de ce trouble. L'hypertriglycémie a été associée à une augmentation du risque de pancréatite (inflammation du pancréas) ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une durée prolongée (reportez-vous à la rubrique 2, « Caillots sanguins ») ;
- si vous venez juste d'accoucher, vous êtes exposée à un risque augmenté de caillots sanguins. Vous devez demander à votre médecin combien de temps après l'accouchement vous pouvez commencer à prendre EVRA ;
- si vous avez une inflammation des veines situées sous la peau (thrombophlébite superficielle) ;
- si vous avez des varices.
- si vous présentez les symptômes d'un œdème, tels qu'un gonflement du visage, de la langue et/ou de la gorge, et/ou des difficultés à déglutir ou de l'urticaire, potentiellement accompagné de difficultés à respirer, consultez un médecin immédiatement. Les médicaments contenant des œstrogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'un œdème héréditaire ou acquis.

CAILLOTS SANGUINS

L'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné tel qu'EVRA augmente le risque d'apparition d'un caillot sanguin en comparaison à une non-utilisation. Dans de rares cas, un caillot sanguin peut bloquer des vaisseaux sanguins et provoquer de graves problèmes.

Les caillots sanguins peuvent se former

- dans les veines (on parle alors de « thrombose veineuse » ou de « thrombo-embolie veineuse » [TEV]) ;
- dans les artères (on parle alors de « thrombose artérielle » ou de « thrombo-embolie artérielle » [TEA]).

Le rétablissement, suite à des caillots sanguins, n'est pas toujours complet. Dans de rares cas, ils peuvent entraîner des séquelles graves et durables et, dans de très rares cas, ils peuvent être fatals.

Il est important de garder à l'esprit que le risque global de caillot sanguin dû à EVRA est faible.

COMMENT RECONNAÎTRE UN CAILLOT SANGUIN

Consultez un médecin de toute urgence si vous remarquez l'un des signes ou symptômes suivants.

Présentez-vous l'un de ces signes ?	De quoi souffrez-vous potentiellement ?
<ul style="list-style-type: none"> • gonflement d'une jambe ou le long d'une veine de la jambe ou du pied, en particulier s'il s'accompagne de : <ul style="list-style-type: none"> - douleur ou sensibilité dans la jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche; - échauffement dans la jambe affectée; - changement de couleur de la peau de la jambe, devenant p. ex. pâle, rouge ou bleue. 	Thrombose veineuse profonde

<ul style="list-style-type: none"> • apparition soudaine d'un essoufflement ou d'une respiration rapide ; • toux soudaine sans cause apparente, avec parfois des crachats de sang ; • douleur aiguë dans la poitrine, qui peut s'accroître en cas de respiration profonde ; • étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ; • battements de cœur rapides ou irréguliers ; • douleur intense dans l'estomac. <p>En cas de doute, consultez un médecin car certains de ces symptômes, comme la toux ou l'essoufflement, peuvent être pris à tort pour les signes d'une maladie moins grave telle qu'une infection respiratoire (p. ex. un simple rhume).</p>	Embolie pulmonaire
<p>Symptômes apparaissant le plus souvent dans un seul œil :</p> <ul style="list-style-type: none"> • perte immédiate de la vision ou ; • vision trouble sans douleur pouvant évoluer vers une perte de la vision. 	Thrombose veineuse rétinienne (caillot sanguin dans l'œil)
<ul style="list-style-type: none"> • douleur, gêne, pression, lourdeur dans la poitrine ; • sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou au niveau du sternum ; • sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ; • sensation de gêne dans le haut du corps irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras et l'estomac ; • transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ; • faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ; • battements de cœur rapides ou irréguliers 	Crise cardiaque
<ul style="list-style-type: none"> • apparition soudaine d'une faiblesse ou d'un engourdissement au niveau du visage, des bras ou des jambes, en particulier d'un côté du corps ; • apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ; • apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ; • apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ; • maux de tête soudains, sévères ou prolongés, sans cause connue ; • perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive. <p>Parfois, les symptômes de l'AVC peuvent être de courte durée, avec un rétablissement presque immédiat et complet, mais vous devez tout de même consulter un médecin de toute urgence car vous pourriez être exposée au risque d'un nouvel AVC.</p>	Accident vasculaire cérébral (AVC)
<ul style="list-style-type: none"> • gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité ; • douleur intense dans l'estomac (« abdomen aigu »). 	Caillots sanguins bloquant d'autres vaisseaux sanguins

CAILLOTS SANGUINS DANS UNE VEINE

Que peut-il se passer si un caillot sanguin se forme dans une veine ?

- Un lien a été établi entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés et l'augmentation du risque de caillots sanguins dans les veines (thrombose veineuse). Cependant, ces effets

indésirables sont rares. Le plus souvent, ils surviennent pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné.

- Lorsqu'un caillot sanguin se forme dans une veine d'une jambe ou d'un pied, il peut provoquer une thrombose veineuse profonde (TVP).
- Si le caillot sanguin migre de la jambe vers le poumon, il peut provoquer une embolie pulmonaire.
- Dans de très rares cas, un caillot peut se former dans une veine d'un autre organe, comme l'œil (thrombose veineuse rétinienne).

À quel moment le risque d'apparition d'un caillot sanguin dans une veine est-il le plus élevé ?

Le risque d'apparition d'un caillot sanguin dans une veine est maximal pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné pris pour la première fois. Le risque peut également être augmenté lorsque vous recommencez à prendre un contraceptif hormonal combiné (le même produit ou un produit différent) après une interruption de 4 semaines ou plus.

Après la première année, le risque diminue mais reste toujours légèrement plus élevé que si vous n'utilisiez pas de contraceptif hormonal combiné.

Lorsque vous arrêtez de prendre EVRA, le risque d'apparition de caillot sanguin revient à la normale en l'espace de quelques semaines.

Quel est le risque d'apparition d'un caillot sanguin ?

Le risque dépend de votre risque de base de TEV et du type de contraceptif hormonal combiné que vous prenez.

Le risque global de caillot sanguin dans une jambe ou un poumon (TVP ou EP) associé à EVRA est faible.

- Sur 10 000 femmes qui n'utilisent aucun contraceptif hormonal combiné et qui ne sont pas enceintes, environ 2 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.
- Sur 10 000 femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate, environ 5-7 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.
- Sur 10 000 femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné contenant de l'étonogestrel ou de la norelgestromine, comme EVRA, environ 6-12 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.
- Le risque d'apparition d'un caillot sanguin variera selon vos antécédents médicaux personnels (voir « Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin » ci-dessous).

	Risque d'apparition d'un caillot sanguin sur une période d'un an
Femmes qui n'utilisent pas de contraceptif hormonal combiné (pilule/patch/anneau) et ne sont pas enceintes	Environ 2 femmes sur 10 000
Femmes qui utilisent une pilule contraceptive hormonale combinée contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate	Environ 5-7 femmes sur 10 000
Femmes qui utilisent EVRA	Environ 6-12 femmes sur 10 000

Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin dans une veine

Le risque de caillot sanguin associé à EVRA est faible mais certaines situations peuvent augmenter ce risque. Le risque sera plus élevé :

- si vous avez un surpoids important (indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 30 kg/m²) ;
- si l'un des membres de votre famille proche a eu un caillot sanguin dans une jambe, un poumon ou un autre organe à un âge relativement jeune (p. ex. avant l'âge de 50 ans). Si tel est le cas, vous pourriez être atteinte d'un trouble héréditaire de la coagulation sanguine ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une période prolongée en raison d'une blessure ou d'une maladie, ou si votre jambe est plâtrée. Il pourra être nécessaire d'interrompre

l'utilisation d'EVRA plusieurs semaines avant l'opération chirurgicale et/ou tant que votre mobilité est réduite. Si vous devez arrêter d'utiliser EVRA, demandez à votre médecin à quel moment vous pourrez recommencer à l'utiliser ;

- avec l'âge (en particulier au delà de 35 ans) ;
- si vous avez accouché dans les quelques semaines précédentes.

Plus vous cumulez ces situations, plus le risque d'apparition d'un caillot sanguin augmente.

Les voyages en avion (> 4 heures) peuvent augmenter temporairement le risque de caillot sanguin, en particulier si vous présentez déjà certains des autres facteurs listés.

Il est important de prévenir votre médecin si vous êtes concernée par l'une de ces situations, même si vous n'en êtes pas certaine. Votre médecin pourra décider qu'il est nécessaire d'arrêter le traitement par EVRA.

Si l'une des situations ci-dessus évolue pendant la période où vous utilisez EVRA, par exemple si un membre de votre famille proche développe une thrombose sans raison connue ou si vous prenez beaucoup de poids, parlez-en à votre médecin.

CAILLOTS SANGUINS DANS UNE ARTÈRE

Que peut-il se passer si un caillot sanguin se forme dans une artère ?

Comme un caillot sanguin dans une veine, un caillot dans une artère peut provoquer de graves problèmes. Par exemple, il peut provoquer une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC).

Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin dans une artère

Il est important de noter que le risque de crise cardiaque ou d'AVC lié à l'utilisation d'EVRA est très faible mais peut augmenter :

- avec l'âge (au-delà de 35 ans) ;
- **si vous fumez.** Lors de l'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné tel qu'EVRA, il est conseillé d'arrêter de fumer. Si vous ne parvenez pas à arrêter de fumer et si vous êtes âgée de plus de 35 ans, votre médecin pourra vous conseiller d'utiliser une méthode de contraception différente ;
- si vous êtes en surpoids ;
- si vous avez une pression artérielle élevée ;
- si un membre de votre famille proche a déjà eu une crise cardiaque ou un AVC à un âge relativement jeune (avant l'âge de 50 ans). Si tel est le cas, votre risque de faire une crise cardiaque ou un AVC pourrait également être plus élevé ;
- si vous, ou un membre de votre famille proche, avez un taux de graisses élevé dans le sang (cholestérol ou triglycérides) ;
- si vous avez des migraines, en particulier des migraines avec aura ;
- si vous avez des problèmes cardiaques (maladie de la valve cardiaque, trouble du rythme appelé fibrillation auriculaire) ;
- si vous êtes diabétique.

Si vous cumulez plusieurs de ces situations ou si l'une d'entre elles est particulièrement sévère, le risque d'apparition d'un caillot sanguin peut être encore plus élevé.

Si l'une des situations ci-dessus évolue pendant la période où vous utilisez EVRA, par exemple si vous commencez à fumer, si un membre de votre famille proche développe une thrombose sans raison connue ou si vous prenez beaucoup de poids, parlez-en à votre médecin.

Troubles psychiatriques:

Certaines femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux dont EVRA ont fait état d'une dépression ou d'un état dépressif. La dépression peut être grave et peut parfois donner lieu à des idées suicidaires.

Si vous présentez des changements d'humeur et des symptômes dépressifs, sollicitez les conseils de votre médecin dès que possible.

Par ailleurs, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère si vous êtes dans l'une des situations suivantes avant d'utiliser EVRA ou si elles surviennent ou s'aggravent pendant l'utilisation d'EVRA :

- Vous pensez que vous pourriez être enceinte ;
- Vous avez des maux de tête qui s'aggravent ou surviennent plus souvent ;
- Vous pesez 90 kg ou plus ;
- Vous avez une pression artérielle élevée ou une pression artérielle qui devient élevée ;
- Vous avez une affection de la vésicule biliaire incluant des calculs biliaires ou une inflammation de la vésicule biliaire ;
- Vous avez un problème sanguin appelé porphyrie ;
- Vous avez un problème du système nerveux impliquant des mouvements brusques du corps appelé « chorée de Sydenham » ;
- Vous avez eu une éruption cutanée avec des vésicules pendant une grossesse (appelée « herpès gestationis ») ;
- Vous avez une perte de l'audition ;
- Vous avez un diabète ;
- Vous souffrez de dépression ;
- Vous avez de l'épilepsie ou tout autre problème qui peut entraîner des accès épileptiques (convulsions) ;
- Vous avez des problèmes hépatiques notamment un jaunissement de la peau et du blanc des yeux (ictère) ;
- Vous avez ou avez déjà eu des « taches de grossesse ». Il s'agit de taches brunes diffuses ou regroupées, principalement sur votre visage (appelé « chloasma »). Ces taches peuvent ne pas disparaître complètement, même après l'arrêt d'EVRA. Protégez votre peau de la lumière du soleil et des rayons ultraviolets. Cela pourra contribuer à éviter l'apparition de ces taches ou leur aggravation ;
- Vous avez des problèmes rénaux.

Si vous pensez que l'une des conditions ci-dessus vous concerne, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser EVRA.

Maladies sexuellement transmissibles

Ce médicament ne vous protège pas de l'infection par le VIH (SIDA) ni d'autres maladies sexuellement transmissibles. Celles-ci comprennent les chlamydiae, l'herpès génital, les condylomes acuminés, la gonorrhée, l'hépatite B et la syphilis. Vous devez toujours utiliser des préservatifs pour vous protéger de ces maladies.

Analyses médicales

- Si vous devez réaliser une analyse sanguine ou urinaire, informez votre médecin ou le personnel du laboratoire que vous utilisez EVRA, car les contraceptifs hormonaux peuvent modifier les résultats de certaines analyses.

Enfants et adolescents

EVRA n'a pas été étudié chez les enfants et adolescentes de moins de 18 ans. EVRA ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescentes qui n'ont pas encore eu leurs premières règles.

Autres médicaments et EVRA

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

N'utilisez pas EVRA si vous avez une hépatite C et que vous prenez des médicaments contenant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir ou glécaprévir/pibrentasvir car cela peut entraîner des augmentations des résultats des tests sanguins de la fonction hépatique (augmentation des enzymes

hépatiques ALAT). Votre médecin vous prescrira un autre moyen de contraception avant de commencer le traitement par ces médicaments. EVRA peut être réutilisé environ 2 semaines après la fin de ce traitement. Voir paragraphe « Dans quels cas vous ne devez jamais utiliser EVRA ».

Certains médicaments et traitements à base de plantes peuvent supprimer l'efficacité d'EVRA. Si cela se produisait, vous pourriez tomber enceinte ou présenter des saignements inattendus.

Cela inclut les médicaments utilisés pour le traitement :

- Certains médicaments antirétroviraux utilisés pour traiter les infections par le VIH/SIDA et le virus de l'hépatite C (également appelés inhibiteurs de la protéase et inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse comme le ritonavir, la névirapine, l'éfavirenz)
- Des médicaments pour traiter les infections (comme la rifampicine et la griséofulvine)
- Des médicaments anticonvulsivants (comme les barbituriques, le topiramate, la phénytoïne, la carbamazépine, la primidone, l'oxcarbazépine et le felbamate)
- Le bosentan (un médicament pour traiter l'hypertension dans les vaisseaux sanguins du poumon)
- Le millepertuis (une plante médicinale utilisée pour lutter contre la dépression).

Si vous prenez l'un de ces médicaments, vous pouvez avoir besoin d'utiliser une autre méthode contraceptive (comme un préservatif, un diaphragme ou des spermicides). L'interaction avec certains de ces médicaments peut durer jusqu'à 28 jours après que vous ayez arrêté de les prendre. Si vous utilisez simultanément EVRA et l'un des médicaments ci-dessus, discutez avec votre médecin ou avec votre pharmacien de l'utilisation d'une autre méthode contraceptive.

EVRA peut diminuer l'efficacité de certains médicaments comme :

- les médicaments contenant de la ciclosporine
- la lamotrigine, utilisée pour traiter l'épilepsie (cela peut induire une augmentation du risque de crises (crises convulsives)).

Il est possible que votre médecin doive ajuster la dose des autres médicaments. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Grossesse et allaitement

- N'utilisez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pouvez être enceinte
- Arrêtez immédiatement d'utiliser ce médicament si vous tombez enceinte
- N'utilisez pas ce médicament si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter.

Si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez conduire des véhicules ou utiliser des machines lorsque vous utilisez ce médicament.

Risques liés à l'utilisation des contraceptifs œstroprogestatifs

Les informations suivantes se basent sur des informations sur les pilules contraceptives œstroprogestatives. Comme le dispositif transdermique EVRA contient des hormones similaires à celles qui sont utilisées dans les pilules contraceptives œstroprogestatives, il est vraisemblable qu'il présente les mêmes risques. Tous les contraceptifs œstroprogestatifs comportent des risques qui peuvent potentiellement entraîner une invalidité ou la mort.

Il n'existe aucune preuve indiquant qu'un dispositif transdermique comme EVRA est mieux toléré qu'une pilule contraceptive œstroprogestative prise par voie orale.

Contraceptifs œstroprogestatifs et cancer

Cancer du col de l'utérus

Un cancer du col de l'utérus a aussi plus fréquemment été mis en évidence chez les femmes utilisant un contraceptif œstroprogestatif. Cependant, ceci peut être associé à d'autres causes, notamment des maladies sexuellement transmissibles.

Cancer du sein

Un cancer du sein a été plus fréquemment mis en évidence chez les femmes utilisant des contraceptifs œstroprogestatifs. Cependant, il est possible que le contraceptif œstroprogestatif ne soit pas la cause d'un plus grand nombre de cancer du sein chez la femme. Il se peut que les femmes utilisant un contraceptif œstroprogestatif soient examinées plus souvent. Cela pourrait signifier qu'il existe une probabilité plus importante de mettre en évidence un cancer du sein. Le risque accru diminue progressivement après l'arrêt du contraceptif œstroprogestatif. Après 10 ans, le risque est identique à celui des personnes qui n'ont jamais utilisé de contraceptif œstroprogestatif.

Cancer du foie

Dans de rares cas, des tumeurs non cancéreuses du foie ont été mises en évidence chez des femmes sous contraceptifs œstroprogestatifs. Encore plus rarement, des tumeurs cancéreuses du foie ont été retrouvées. Cela peut déclencher une hémorragie interne associée à une très vive douleur dans la région de l'estomac. **Si cela vous arrivait, parlez-en immédiatement à votre médecin.**

3. Comment utiliser EVRA ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien.

- Si vous ne respectez pas ces consignes, vous pouvez augmenter votre risque d'être enceinte.
- Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.
- Gardez toujours des contraceptifs non hormonaux (comme des préservatifs ou des spermicides) comme solution de secours en cas d'erreur d'utilisation de votre dispositif.

Combien de dispositifs utiliser

- Semaines 1, 2 et 3 : Appliquez un dispositif et retirez le après exactement 7 jours.
- Semaine 4 : **Ne pas** appliquer de dispositif cette semaine.

Si vous n'avez pas utilisé de contraceptif hormonal durant votre dernier cycle

- Vous pouvez commencer ce médicament le premier jour de vos prochaines règles.
- Si un ou plusieurs jours se sont écoulés depuis le début de vos règles, discutez avec votre médecin de l'utilisation temporaire d'un contraceptif non hormonal.

Si vous passez d'une pilule œstroprogestative à EVRA

Si vous passez d'une pilule contraceptive orale à ce médicament :

- Attendez d'avoir vos règles
- Appliquez le premier dispositif au cours des 24 heures qui suivent le début de vos règles.

Si vous appliquez le dispositif après le Jour 1 de vos règles, vous devez :

- Utiliser un moyen contraceptif non hormonal jusqu'au 8ème jour, lorsque vous changerez votre dispositif.

Si vous n'avez pas vos règles dans les 5 jours qui suivent la prise de la dernière pilule contraceptive, consultez votre médecin avant de commencer ce médicament.

Si vous passez d'une pilule progestative, d'un implant ou d'une méthode injectable à EVRA

- Vous pouvez commencer ce médicament n'importe quel jour en relais d'une pilule progestative ou le jour de retrait d'un implant ou à la date à laquelle la prochaine injection était prévue.

- Appliquez le dispositif le premier jour suivant l'arrêt de la pilule progestative, le retrait de l'implant ou la date prévue de votre prochaine injection.
- Utilisez un contraceptif non hormonal jusqu'au 8^{ème} jour, lorsque vous changerez votre dispositif.

Après une fausse couche ou un avortement survenu *avant* 20 semaines de grossesse

- Parlez-en à votre médecin.
- Vous pouvez commencer ce médicament dès maintenant.

Si un ou plusieurs jours se sont écoulés depuis votre fausse couche ou votre avortement lorsque vous commencez ce médicament, discutez avec votre médecin de l'utilisation temporaire d'un contraceptif non hormonal.

Après une fausse couche ou un avortement survenu *après* 20 semaines de grossesse

- Parlez-en à votre médecin.

Vous pouvez commencer ce médicament le 21^{ème} jour suivant l'avortement ou la fausse couche ou le 1^{er} jour de vos prochaines règles, selon ce qui survient en premier.

Après un accouchement

- Parlez-en à votre médecin.
- Si vous avez eu un bébé et que vous n'allaites pas, vous ne devez pas commencer à utiliser ce médicament moins de 4 semaines après l'accouchement.
- Si vous commencez plus de 4 semaines après l'accouchement, utilisez une autre contraception non hormonale en plus de ce médicament pendant les 7 premiers jours.

Si vous avez eu des rapports sexuels depuis la naissance de votre bébé, attendez vos prochaines règles ou consultez votre médecin pour être sûre que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer ce médicament.

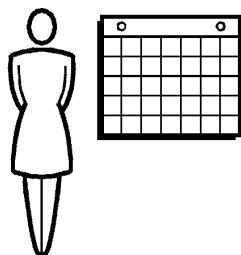
Si vous allaitez

- Parlez-en à votre médecin.
- N'utilisez pas ce médicament si vous allaitez ou si vous prévoyez d'allaiter (voir aussi rubrique 2 Grossesse et allaitement).

Recommandations importantes à suivre pendant l'utilisation du dispositif

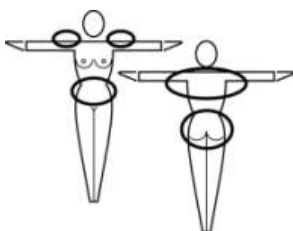
- Changez EVRA le même jour de chaque semaine. Ceci parce qu'il est conçu pour être utilisé pendant 7 jours.
- Ne restez jamais sans porter de dispositif pendant plus de 7 jours de suite.
- Ne portez qu'un dispositif à la fois.
- Ne pas découper ou altérer le dispositif de quelque manière que ce soit.
- Ne pas appliquer un dispositif sur une peau rouge, irritée ou coupée.
- Afin de bien fonctionner, le dispositif doit adhérer fermement à votre peau.
- Appuyez fermement sur le dispositif jusqu'à ce que les bords collent bien.
- N'utilisez pas de crèmes, d'huiles, de lotions, de poudre ou de maquillage sur la peau où vous placez votre dispositif ou près d'un dispositif que vous portez. Cela pourrait provoquer le décollement du dispositif.
- N'appliquez pas un nouveau dispositif au même endroit que le dispositif précédent. En faisant cela, vous favorisez l'apparition d'irritations.
- Vérifiez chaque jour que votre dispositif n'est pas tombé.
- Continuez l'utilisation des dispositifs même si vous n'avez pas de rapports sexuels très fréquents.

Comment utiliser le dispositif :



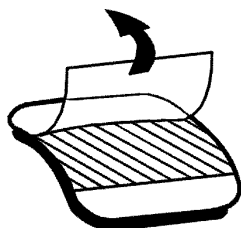
Si c'est la première fois que vous utilisez EVRA, attendez le jour de vos règles.

- Appliquez votre premier dispositif au cours des 24 heures qui suivent le début de vos règles
- Si vous appliquez le dispositif après le 1^{er} jour de vos règles, utilisez un contraceptif non hormonal jusqu'au 8^{ème} jour, lorsque vous changerez votre dispositif
- **Le jour où vous appliquerez votre premier dispositif sera votre Jour 1. Votre « Jour de Changement de Dispositif » sera ce même jour chaque semaine.**



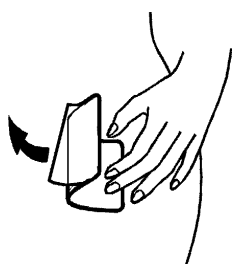
Choisissez un endroit où placer le dispositif sur votre corps.

- Appliquez toujours le dispositif sur la peau propre, sèche, sans poil
- Positionnez le au niveau d'une fesse, de l'abdomen, de la partie supérieure extérieure du bras ou du haut du dos, à un endroit sans risques de friction à cause de vêtements serrés
- **N'appliquez jamais de dispositif sur vos seins.**



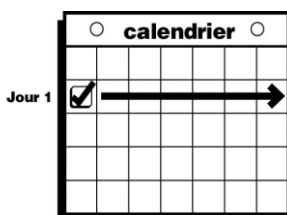
Ouvrez le sachet en aluminium avec vos doigts.

- Ouvrez le en le déchirant le long du bord (n'utilisez pas de ciseaux)
- Maintenez fermement un coin du dispositif et retirez-le délicatement du sachet en aluminium
- Il y a un film transparent de protection sur le dispositif
- **Il arrive que les dispositifs adhèrent à l'intérieur du sachet – faites attention à ne pas retirer accidentellement la pellicule transparente en retirant le dispositif**
- Ensuite décollez la moitié du film transparent de protection (voir le schéma). Essayez de ne pas toucher la surface collante.



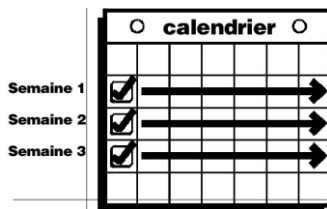
Appliquez le dispositif sur votre peau.

- Puis retirez l'autre moitié du film protecteur
- Appuyez fermement sur le dispositif avec la paume de la main pendant 10 secondes
- Veillez à ce que les bords adhèrent bien.



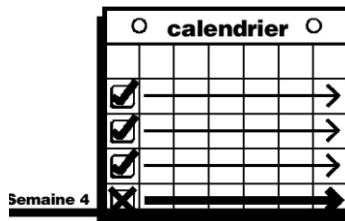
Portez le dispositif pendant 7 jours (une semaine).

- Lors du premier « Jour de Changement de Dispositif », le 8^{ème} jour, décollez le dispositif usagé
- Appliquez immédiatement un nouveau dispositif.



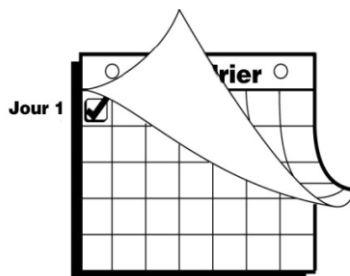
- Lors du 15^{ème} jour (Semaine 3), décollez le dispositif usagé
 - Appliquez-en un nouveau.
- Cela fera un total de trois semaines avec les dispositifs.

Afin de prévenir les irritations, ne placez pas le nouveau dispositif exactement au même endroit que votre dispositif précédent.



Ne portez pas de dispositif au cours de la Semaine 4 (du 22^{ème} au 28^{ème} jour).

- **Vous devriez avoir vos règles pendant ce temps-là**
- Au cours de cette semaine, vous n'êtes protégée d'un risque de grossesse que si vous appliquez le dispositif suivant à temps.



Lors de votre cycle suivant de quatre semaines.

- Appliquez un nouveau dispositif lors de votre « Jour de Changement de Dispositif » normal, le lendemain du 28^{ème} jour
- **Faites ainsi quelle que soit la date de début ou de fin de vos règles.**

Si vous souhaitez changer votre « Jour de Changement de Dispositif » pour un autre jour de la semaine, veuillez en discuter avec votre médecin. Vous devrez terminer le cycle en cours et retirer le 3^{ème} dispositif le jour habituel. Pendant la 4^{ème} semaine, vous pouvez choisir un nouveau jour de Changement et appliquer le 1^{er} dispositif ce jour là. La période durant laquelle vous ne portez pas de dispositif ne doit jamais durer plus de 7 jours.

Si vous voulez retarder vos règles, appliquez un dispositif au début de la semaine 4 (22^{ème} jour) au lieu de ne pas porter de dispositif durant la semaine 4. Vous pouvez présenter des saignements légers ou des métrorragies. Ne portez pas plus de 6 dispositifs à la suite (soit pas plus de 6 semaines). Lorsque vous avez porté 6 dispositifs à la suite (donc pendant 6 semaines consécutives), n'appliquez pas de dispositif durant la semaine 7. Après 7 jours sans port de dispositif, appliquez un nouveau dispositif et recommencez le cycle (le jour où vous appliquez le dispositif sera votre Jour 1). Discutez avec votre médecin avant de décider de retarder vos règles.

Activités quotidiennes pendant l'utilisation des dispositifs

- Des activités normales comme prendre un bain ou une douche, aller au sauna et faire de l'exercice n'affectent pas les performances du dispositif.
- Le dispositif est conçu pour rester en place au cours de ce type d'activités.
- Cependant, vous devez vérifier que le dispositif ne soit pas tombé à la fin de ces activités.

Si vous devez repositionner le dispositif sur une autre partie de votre corps à un autre jour que le « Jour de Changement de Dispositif »

Si le dispositif que vous portez provoque des irritations ou devient inconfortable :

- Vous pouvez l'enlever et le remplacer par un nouveau dispositif que vous collerez à un endroit différent de votre corps jusqu'au prochain « Jour de Changement de Dispositif ».
- Vous ne pouvez utiliser qu'un dispositif à la fois.

Si vous trouvez difficile de vous souvenir de changer votre dispositif

- Discutez avec votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Il/elle peut être capable de vous faciliter le changement de dispositif. Il/elle peut également discuter avec vous de la nécessité d'utiliser une autre méthode contraceptive.

Si votre dispositif se décolle, se soulève sur les bords ou tombe

Depuis moins d'un jour (jusqu'à 24 heures) :

- Essayez de le recoller ou appliquez un nouveau dispositif immédiatement.
- Une contraception de secours n'est pas nécessaire.
- Votre « Jour de Changement de Dispositif » doit rester le même.
- N'essayez pas de recoller le dispositif à nouveau si :
 - il ne colle plus
 - il s'est collé sur lui-même ou sur une autre surface
 - d'autres éléments se sont collés dessus
 - il s'agit de la seconde fois qu'il se décolle ou tombe.
- N'utilisez pas de sparadrap ou de bande pour que le dispositif reste en place.
- Si vous n'arrivez pas à remettre le dispositif en place, appliquez-en un autre immédiatement.

Depuis plus d'un jour (24 heures ou plus) ou si vous n'êtes pas sûre de la durée du décollement :

- Commencez un nouveau cycle de quatre semaines immédiatement en appliquant un nouveau dispositif.
- Vous avez désormais un nouveau Jour 1 et un nouveau « Jour de Changement de Dispositif ».
- Vous devez utiliser un moyen de contraception non hormonal comme renfort pendant la première semaine de votre nouveau cycle.

Vous pouvez devenir enceinte si vous ne suivez pas ces instructions.

Si vous avez oublié de changer votre dispositif

Au début de tout cycle d'utilisation du dispositif (Semaine 1 (Jour 1)) :

Si vous oubliez d'appliquer votre dispositif, le risque de grossesse peut être particulièrement élevé.

- Vous devez utiliser un mode de contraception non hormonale comme solution de secours pendant une semaine.
- Appliquez le premier dispositif du nouveau cycle dès l'oubli constaté.
- Vous avez désormais un nouveau « Jour de Changement de Dispositif » et un nouveau Jour 1.

Au milieu de votre cycle d'utilisation du dispositif (Semaine 2 ou 3) :

Si vous oubliez de changer votre dispositif pendant un ou deux jours (jusqu'à 48 heures) :

- Vous devez appliquer un nouveau dispositif dès l'oubli constaté.
 - Appliquez le dispositif suivant lors de votre « Jour de Changement de Dispositif » normal.
- Aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire.

Pendant plus de 2 jours (48 heures ou plus) :

- Si vous oubliez de changer votre dispositif pendant plus de 2 jours, vous pouvez tomber enceinte.
- Vous devez entamer un nouveau cycle de quatre semaines dès l'oubli constaté, en appliquant un nouveau dispositif.
- Vous avez désormais un « Jour de Changement de Dispositif » différent et un nouveau Jour 1.
- Vous devez utiliser un mode de contraception supplémentaire pendant la première semaine de votre nouveau cycle.

A la fin de votre cycle d'utilisation du dispositif (Semaine 4) :

Si vous avez oublié de retirer votre dispositif :

- Retirez-le dès l'oubli constaté.

- Entamez un nouveau cycle lors de votre « Jour de Changement de Dispositif » normal, le lendemain du Jour 28.

Aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire.

Si vous n'avez pas de saignement ou si vous avez des saignements irréguliers avec EVRA

Ce médicament peut provoquer des saignements imprévus ou des spotting pendant les semaines où vous portez le dispositif.

- Cela s'arrête habituellement après les premiers cycles.
- Des erreurs lors de l'utilisation de vos dispositifs peuvent également provoquer des spotting et de légers saignements.
- Continuez l'utilisation de ce médicament et si les saignements continuent après les trois premiers cycles, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous n'avez pas vos règles pendant la semaine sans dispositif EVRA (Semaine 4), vous devez tout de même utiliser un nouveau dispositif le « Jour de Changement de Dispositif » habituel.

- Si vous avez utilisé ce médicament correctement et que vous n'avez pas vos règles, cela ne veut pas obligatoirement dire que vous êtes enceinte.
- Cependant, si vous n'avez pas vos règles pendant deux cycles d'affilée, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien car il se peut que vous soyez enceinte.

Si vous avez utilisé plus d'EVRA que vous n'auriez dû (plus d'un dispositif EVRA en même temps)

Retirez les dispositifs et consultez votre médecin immédiatement.

L'utilisation de trop de dispositifs peut vous exposer aux situations suivantes :

- Ne pas se sentir bien (nausées) ou être malade (vomissements)
- Saignements vaginaux.

Si vous arrêtez d'utiliser EVRA

Il est possible que vos règles soient irrégulières, légères ou même qu'elles soient absentes. Ceci survient habituellement au cours des 3 premiers mois et particulièrement si vos règles n'étaient pas régulières avant de commencer l'utilisation de ce médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, en particulier si l'effet est sévère ou persistant, ou si vous remarquez une modification de votre état de santé qui pourrait selon vous être due à EVRA, informez-en votre médecin.

Consultez un médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants d'angioedème: un gonflement du visage, de la langue et/ou de la gorge, et/ou des difficultés à déglutir ou de l'urticaire, potentiellement accompagné de difficultés à respirer (voir également la rubrique « Avertissements et précautions »)

Il existe une augmentation du risque de caillots sanguins dans les veines [thrombo-embolie veineuse (TEV)] ou dans les artères [thrombo-embolie artérielle (TEA)] chez toutes les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux combinés. Pour plus de précisions sur les différents risques liés à la prise de contraceptifs hormonaux combinés, reportez-vous à la rubrique 2, « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser EVRA ».

Effets indésirables très fréquents (peuvent concerner plus d'1 femme sur 10) :

- Céphalées

- Nausées
- Tension mammaire.

Effets indésirables fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 femme sur 10) :

- Infection vaginale à champignon, parfois appelée muguet
- Troubles de l'humeur comme une dépression, un changement d'humeur ou des sautes d'humeur, une anxiété, des pleurs
- Sensations vertigineuses
- Migraine
- Maux d'estomac ou ballonnement
- Vomissements ou diarrhée
- Acné, éruption cutanée, démangeaison de la peau ou irritation cutanée
- Spasmes musculaires
- Problèmes mammaires tels que douleurs, augmentation de la taille des seins ou grosseurs au niveau des seins
- Changements au niveau de vos règles, crampes utérines, règles douloureuses, pertes vaginales
- Problèmes au site d'application du dispositif tels que rougeur, irritation, démangeaison ou éruption
- Sensation de fatigue ou de malaise général
- Prise de poids.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 femme sur 100) :

- Réaction allergique, urticaire
- Gonflement lié à une rétention d'eau dans le corps
- Taux sanguins de lipides élevés (tels que cholestérol ou triglycérides)
- Troubles du sommeil (insomnie)
- Diminution de l'intérêt pour les relations sexuelles
- Eczéma, rougeur de la peau
- Production anormale de lait
- Syndrome prémenstruel
- Sécheresse vaginale
- Autres problèmes au site d'application du dispositif
- Gonflement
- Pression artérielle élevée ou augmentation de la pression artérielle
- Augmentation de l'appétit
- Perte de cheveux
- Sensibilité à la lumière du soleil.

Effets indésirables rares (peuvent concerner jusqu'à 1 femme sur 1 000) :

- caillots sanguins dans une veine ou une artère, par exemple :
 - dans une jambe ou un pied (thrombose veineuse profonde, TVP)
 - dans un poumon (embolie pulmonaire, EP)
 - crise cardiaque
 - accident vasculaire cérébral (AVC)
 - mini-AVC ou symptômes temporaires de type AVC, connus sous le nom d'accident ischémique transitoire (AIT)
 - caillots sanguins dans le foie, l'estomac/l'intestin, les reins ou un œil

Le risque d'apparition d'un caillot sanguin peut être plus élevé si vous présentez certains autres facteurs qui augmentent ce risque (voir rubrique 2 pour plus d'informations sur les facteurs augmentant le risque de caillots sanguins et les symptômes d'un caillot sanguin).

- Cancer du sein, du col de l'utérus ou du foie
- Problèmes à l'emplacement du dispositif sur la peau tels qu'une éruption cutanée avec des cloques ou des ulcères
- Tumeurs non cancéreuses (bénignes) au niveau du sein ou du foie
- Fibrome utérin (dans l'utérus)

- Colère ou sensation de frustration
- Augmentation de l'intérêt pour les relations sexuelles
- Goût anormal
- Problèmes lorsque vous portez des lentilles de contact
- Augmentation importante et soudaine de la pression artérielle (crise hypertensive)
- Inflammation de la vésicule biliaire ou du colon
- Cellules anormales au niveau de votre col de l'utérus
- Taches brunâtres diffuses ou regroupées sur le visage
- Calculs biliaires ou voies biliaires bouchées
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux
- Taux anormaux de sucre ou d'insuline dans le sang
- Réaction allergique sévère pouvant conduire à un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge pouvant causer des difficultés à avaler ou à respirer.
- Eruption cutanée avec des nodules rouges et douloureux sur les tibias et les jambes
- Démangeaisons de la peau
- Peau présentant des rougeurs, des démangeaisons, des squames et une desquamation
- Suppression de la lactation
- Pertes vaginales
- Rétention d'eau dans les jambes
- Rétention d'eau
- Gonflement des bras, des mains, des pieds ou des jambes.

Si vous avez des troubles de l'estomac

- La quantité d'hormones que vous recevez d'EVRA ne devrait pas être affectée si vous êtes malade (vomissements) ou si vous avez de la diarrhée.
- Vous n'avez pas besoin d'utiliser un moyen supplémentaire de contraception si vous avez des troubles de l'estomac.

Vous pouvez avoir des spottings, de légers saignements ou des tensions mammaires ou vous pouvez vous sentir mal pendant les 3 premiers cycles. Ces problèmes disparaissent généralement mais si cela n'est pas le cas, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver EVRA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans le conditionnement d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Les dispositifs usagés contiennent encore des substances actives hormonales. Afin de protéger l'environnement, les dispositifs doivent être manipulés avec précaution. Pour se débarrasser du dispositif usagé, vous devez :

- Décoller du sachet l'étiquette de destruction.

- Placer la partie collante du dispositif usagé sur la partie grisée du sachet.
- Rabattre l'étiquette de destruction scellant ainsi le dispositif usagé à l'intérieur puis jeter le sachet en le maintenant hors de portée des enfants.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient EVRA

Les substances actives sont la norelgestromine et l'éthinylestradiol. Chaque dispositif transdermique de 20 cm² contient 6 mg de norelgestromine et 600 microgrammes d'éthinylestradiol. Les substances actives sont délivrées pendant 7 jours à raison de 203 microgrammes de norelgestromine et 34 microgrammes d'éthinylestradiol délivrés en moyenne par 24 heures.

Les autres composants sont : couche de support : couche externe en polyéthylène pigmenté de basse densité, couche interne en polyester ; couche intermédiaire : adhésif en polyisobutylène/polybutène, crospovidone, tissu polyester non tissé, lactate de lauryl ; troisième couche : film en polyéthylène téréphtalate (PET), revêtement en polydiméthylsiloxane.

Comment se présente EVRA et contenu de l'emballage extérieur

EVRA est un mince dispositif transdermique en plastique beige portant l'inscription « EVRA ». La face adhésive collante est appliquée contre la peau après avoir retiré le film protecteur plastique transparent.

EVRA est disponible dans les formats suivants : boîtes contenant 3, 9 ou 18 dispositifs transdermiques en sachets individuels à revêtement d'aluminium, emballés par trois par un film plastique transparent perforé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

Fabricant :

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique.

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.