

ANNEXE III

VERSION MODIFIÉE DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DE L'ÉTAT MEMBRE DE RÉFÉRENCE

Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui ayant été annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 7 (5) Concernant Laurina et marques apparentées.

Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la de la Commission, ce RCP sera, si nécessaire, l'objet de mises à jour par les autorités compétentes de l'état-membre. Par conséquent, ce RCP peut ne pas correspondre à la version actuelle.

1. NOM DU MEDICAMENT

<*Nom du médicament*>, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

<*Nom du médicament*> est un contraceptif oral triphasique dont:

- chaque comprimé jaune contient 0.050 mg de desogestrel et 0.035 mg d'éthinylestradiol;
- chaque comprimé rouge contient 0.100 mg de desogestrel et 0.030 mg d'éthinylestradiol;
- chaque comprimé blanc contient 0.150 mg de desogestrel et 0.030 mg d'éthinylestradiol.

Excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Les comprimés sont ronds, biconvexes, de 5 mm de diamètre. Ils portent un code sur une face: VR4 (comprimés jaunes), VR2 (comprimés rouges) et TR5 (comprimés blancs); sur l'autre face, ils portent l'inscription Organon et une étoile.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception.

4.2 Posologie et mode d'administration

Comment prendre <*Nom du médicament*>

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette, tous les jours environ à la même heure, avec un peu de liquide si nécessaire. Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 21 jours consécutifs en prenant d'abord les comprimés jaunes pendant 7 jours, puis les comprimés rouges pendant 7 jours et finalement les comprimés blancs pendant 7 jours. Chaque plaquette suivante doit être commencée après un intervalle de 7 jours sans comprimés. Au cours de cette période survient habituellement une hémorragie de privation. Celle-ci débute habituellement 2 à 3 jours après le dernier comprimé et peut ne pas être terminée avant le début de la plaquette suivante.

Comment debuter <*Nom du médicament*>

Pas de contraception hormonale antérieure (le mois précédent)

La prise de comprimés doit commencer le 1er jour du cycle naturel de la femme (c'est-à-dire le 1er jour de ses règles). Il est autorisé de débuter aux jours 2 à 5, mais, pendant le 1er cycle, une méthode de barrière supplémentaire est recommandée au cours des 7 premiers jours de prise de comprimés.

Passage d'un autre contraceptif oral combiné (COC)

La femme doit débuter la prise de <*Nom du médicament*> de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif de son COC précédent mais, au plus tard, le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimés ou l'intervalle de comprimés placébo de son COC précédent.

Passage d'un contraceptif progestatif (minipilule, injectable, implant)

La femme peut passer de la minipilule à <*Nom du médicament*> à tout moment (d'un implant à <*Nom du médicament*>, le jour de son retrait, d'un injectable à <*Nom du médicament*> au moment prévu

pour l'injection suivante), mais dans tous ces cas, on doit lui conseiller d'utiliser en plus une méthode de barrière pendant les 7 premiers jours de prise de comprimés.

Après un avortement du premier trimestre

La femme peut débuter immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

Après un accouchement ou un avortement du 2ème trimestre

Pour les femmes qui allaitent, voir § 4.6.

On conseille de débuter au jour 21 à 28 après l'accouchement ou l'avortement du 2ème trimestre. Si la femme commence plus tard, on doit lui conseiller d'utiliser en plus une méthode de barrière au cours des 7 premiers jours de prise de comprimés. Cependant, s'il y a déjà eu des rapports sexuels, une grossesse doit être exclue avant le début du COC ou bien la femme devra attendre ses premières règles.

Conseils en cas d'oubli de comprimes

Si l'utilisatrice est **en retard de moins de 12 heures** pour prendre un comprimé, la protection contraceptive n'est pas diminuée. La femme doit prendre la comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés suivants au moment habituel.

Si elle est **en retard de plus de 12 heures** pour prendre un comprimé, la protection contraceptive peut être diminuée. Les mesures en cas de comprimés oubliés peuvent être guidées par les 2 principes de base suivants:

1. La prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. Il est nécessaire de prendre des comprimés pendant 7 jours consécutifs pour obtenir une suppression adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Par conséquent, en pratique, les conseils suivants peuvent être donnés:

- **Semaine 1 (comprimés jaunes)**

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite, elle continue à prendre les comprimés au moment habituel. En outre, une méthode de barrière telle qu'un préservatif doit être utilisé au cours des 7 jours suivants. S'il y a eu des rapports sexuels dans les 7 jours précédents, il faut prendre en compte la possibilité d'une grossesse. Plus le nombre de comprimés oubliés est grand et plus ils sont proches de l'intervalle normal sans comprimés, plus le risque de grossesse est grand.

- **Semaine 2 (comprimés rouges)**

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite elle continue à prendre les comprimés au moment habituel. A condition que la femme ait pris ses comprimés correctement pendant les 7 jours précédent l'oubli du premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

Cependant, si ce n'est pas le cas ou si elle a oublié plus d'un comprimé, on conseillera à la femme de prendre des précautions supplémentaires pendant 7 jours.

- **Semaine 3 (comprimés blancs)**

Le risque d'une fiabilité réduite est imminent en raison de l'approche de l'intervalle sans comprimés. Cependant, en modifiant le schéma de prise, on peut encore éviter la réduction de la protection contraceptive. En respectant une des deux options suivantes, aucune précaution contraceptive supplémentaire n'est nécessaire, à condition que, dans les 7 jours précédent l'oubli du premier comprimé, la femme ait pris tous ses comprimés correctement. Si ce n'est pas le cas, on conseillera à la femme de suivre la première option et également de prendre des mesures contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite, elle continue à prendre les comprimés au moment habituel. Elle doit commencer la plaquette suivante immédiatement après avoir terminé la plaquette en cours, donc sans pause entre les plaquettes. Il est peu probable que

- l'utilisatrice ait une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette, mais, les jours où elle prend des comprimés, elle peut avoir du spotting ou une hémorragie de rupture.
2. On peut également conseiller à la femme d'arrêter la prise de comprimés de la plaquette en cours. Elle doit alors observer un intervalle de 7 jours sans comprimés, y compris les jours où elle a oublié des comprimés, et ensuite elle continue avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et qu'au cours du premier intervalle normal sans comprimés, elle n'a pas d'hémorragie de privation, il faut considérer la possibilité d'une grossesse.

Conseils en cas de vomissements

Si les vomissements surviennent dans les 3 à 4 heures suivant la prise du comprimé, l'absorption peut ne pas être complète. Dans ce cas, se référer aux conseils en cas d'oubli (voir ci-dessus). Si la femme ne veut pas modifier son schéma habituel de prise, elle doit prendre le (les) comprimé(s) supplémentaire(s) nécessaire(s) dans une autre plaquette.

Comment retarder les règles

Retarder les règles n'est pas une indication du produit. Cependant, si dans des cas exceptionnels, les règles doivent être retardées, la femme doit continuer avec les comprimés blancs d'une nouvelle plaquette de <*Nom du médicament*> sans observer l'intervalle sans comprimés. La prolongation peut être poursuivie pendant maximum 7 jours, jusqu'à la fin de la 2ème plaquette. Pendant cette prolongation, la femme peut avoir du spotting ou des hémorragies de rupture. Après l' intervalle habituel de 7 jours sans comprimés, la prise régulière de <*Nom du médicament*> est alors poursuivie.

Pour déplacer ses règles à un jour de la semaine autre que celui auquel la femme est habituée avec le schéma en cours, on peut lui conseiller de raccourcir l'intervalle sans comprimés suivant d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque est élevé qu'elle n'ait pas d'hémorragie de privation et qu'elle ait une hémorragie de rupture et du spotting au cours de la plaquette suivante (comme en retardant les règles).

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs oraux combinés (COC) ne doivent pas être utilisés en présence d'une des situations suivantes. Si l'une d'entre elles devait apparaître pour la première fois lors de l'utilisation, le produit doit être arrêté immédiatement.

- Présence ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Présence ou antécédents de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ou de conditions prodromiques (par exemple ischémie cérébrale transitoire, angine de poitrine).
- Prédisposition connue à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que résistance à la Protéine C activée (APC), déficience en antithrombine III, déficience en protéine C, déficience en protéine S, hyperhomocystéinémie et anticorps antiphospholipides.
- Diabète sucré avec atteintes vasculaires.
- La présence d'un facteur de risque grave ou de multiples facteurs de risque d'une thrombose veineuse ou artérielle peut également constituer une contre-indication (voir «mises en garde et précautions particulières d'emploi»).
- Présence ou antécédents de maladie hépatique grave, tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Présence ou suspicion de situations malignes des organes génitaux ou des seins, si elles sont hormonodépendantes.
- Hyperplasie endométriale.
- Hémorragies vaginales non-diagnostiquées.
- Présence ou suspicion de grossesse.
- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients de <*Nom du*

médicament>.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Si l'une des conditions/facteurs de risque mentionnés ci-dessous est présent, les bénéfices de l'utilisation d'un COC doivent être évalués par rapport aux risques possibles pour chaque femme individuellement et il faut en discuter avec la femme avant qu'elle ne décide de commencer l'utilisation. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de première apparition d'une de ces conditions ou facteurs de risque, la femme doit contacter son médecin. Le médecin doit alors décider si l'utilisation doit être arrêtée.

1. Troubles circulatoires

- L'utilisation de tout contraceptif oral combiné comporte un risque accru de thrombo-embolie veineuse (TEV) par rapport à la non-utilisation. L'incidence de TEV est considérée être 5-10 par 100.000 années-femmes chez les non-utilisatrices. Le risque supplémentaire de TEV est maximum pendant la toute première année au cours de laquelle une femme utilise un contraceptif oral combiné. Ce risque accru est moindre que le risque de TEV associé à la grossesse qui est estimé à 60 cas par 100.000 grossesses. TEV est fatal dans 1-2% des cas.
- Plusieurs études épidémiologiques ont montré que les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux combinés contenant de l'éthinylestradiol, habituellement à la dose de 30 µg , combiné à un progestatif tel que le désogestrel, ont un risque de TEV augmenté par rapport aux femmes qui utilisent des contraceptifs oraux combinés contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol et le progestatif lévonorgestrel.
- Pour les produits qui contiennent 30 µg d'éthinylestradiol combinés à du désogestrel ou du gestodène, le risque relatif total de TEV est estimé entre 1,5 et 2,0 par rapport aux produits contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol et du lévonorgestrel. L'incidence de TEV associée aux contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel et moins de 50 µg d'éthinylestradiol est d'environ 20 cas pour 100.000 années-femmes d'utilisation. Pour *<Nom du médicament>*, l'incidence est d'environ 30 à 40 cas par 100.000 années-femmes d'utilisation, soit 10 à 20 cas supplémentaires par 100.000 années- femmes d'utilisation. L'impact du risque relatif de TEV est, en ce qui concerne le nombre de cas supplémentaires, maximum pendant la toute première année au cours de laquelle une femme utilise un contraceptif oral combiné. C'est au cours de cette période que le risque de TEV est le plus élevé pour tous les contraceptifs oraux combinés.
- Le risque thrombo-embolie veineuse augmente avec:
 - l'augmentation de l'âge;
 - une anamnèse familiale positive (par exemple une thrombo-embolie veineuse chez un frère, une sœur ou un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est soupçonnée, il faut référer la femme à un spécialiste pour avis, avant de décider de l'utilisation de tout contraceptif hormonal;
 - l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²);
 - une immobilisation prolongée, une chirurgie lourde, toute chirurgie des membres inférieurs ou un traumatisme important. Dans ces circonstances, il est conseillé d'interrompre l'utilisation de COC (en cas de chirurgie programmée, au moins 4 semaines à l'avance) et de ne pas reprendre le COC moins de 2 semaines suivant la complète remobilisation.
 - et peut-être aussi avec la présence d'une thrombophlébite superficielle et de varices. Il n'y a pas de consensus sur le rôle possible de ces affections dans l'étiologie de la thrombo-embolie veineuse.
- L'utilisation des CO combinés en général a été associée à un risque accru d'infarctus myocardique aigu (IMA) ou d'attaque, un risque qui est fortement influencé par la présence d'autres facteurs de risque (par exemple, le fait de fumer, l'hypertension et l'âge) (voir ci-après).

Ces événements se produisent rarement. On n'a pas étudié comment <*Nom du médicament*> modifie le risque d'IMA.

- Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles augmente avec:
 - l'augmentation de l'âge;
 - le fait de fumer (le risque augmente encore avec l'importance du tabagisme et l'augmentation en âge, en particulier chez les femmes de plus de 35 ans);
 - la dyslipoprotéinémie;
 - l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²);
 - l'hypertension;
 - les valvulopathies cardiaques;
 - la fibrillation auriculaire;
 - une anamnèse familiale positive (par exemple une thrombose artérielle chez un frère, une sœur ou un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est soupçonnée, il faut envoyer la femme chez un spécialiste pour avis, avant de décider de l'utilisation de tout contraceptif hormonal.
- De façon extrêmement rare, l'apparition d'une thrombose a été rapportée dans d'autres vaisseaux sanguins (par exemple veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiennes) chez les utilisatrices de COC. Il n'y a pas de consensus quant à un lien entre l'apparition de ces accidents et la prise de COC.
- Les symptômes d'une thrombose veineuse ou artérielle peuvent être les suivants: douleur et/ou gonflement unilatéral de la jambe; douleur thoracique sévère et soudaine, irradiant ou non dans le bras gauche; dyspnée soudaine; apparition soudaine de toux; toute céphalée inhabituelle, sévère et prolongée; perte soudaine, partielle ou complète de la vision; diplopie; difficultés d'articulation ou aphasie; vertiges; collapsus avec ou sans crise focale épileptique; faiblesse musculaire ou engourdissement net affectant soudain un côté ou une partie du corps; troubles moteurs; abdomen «aigu».
- D'autres situations médicales qui ont été associées à des incidents circulatoires comprennent le diabète sévère, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome d'urémie hémolytique, l'iléite inflammatoire chronique (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) et la maladie à cellules falciformes.
- Il faut prendre en considération le risque augmenté de thrombo-embolie dans le post-partum (pour des informations sur «grossesse et allaitement» voir §4.6).
- Un accroissement en fréquence ou en gravité de la migraine au cours de l'utilisation de COC (qui peut être un prodrome d'un accident cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du COC.
- Des facteurs biochimiques susceptibles d'indiquer une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle comprennent résistance à la protéine C activée, hyperhomocystéinémie, déficience en antithrombine-III, déficience en protéine C, déficience en protéine S, anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
- Dans l'évaluation du risque/bénéfice, le médecin prendra en compte que le traitement adéquat d'une situation peut diminuer le risque de thrombose associé et que le risque associé à une grossesse est plus élevé que celui associé à l'utilisation d'un COC.

2. Tumeurs

- Une augmentation du risque de cancer du col chez les utilisatrices de COC de longue date a été rapportée dans quelques études épidémiologiques, mais, il persiste une controverse quant à l'attribution de ces résultats à des facteurs perturbateurs tels que le comportement sexuel et la présence d'autres facteurs tels que le papilloma virus humain (HPV).
- Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il existe un risque relatif légèrement augmenté (RR=1,24) de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes actuellement sous COC. Le risque supplémentaire disparaît progressivement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation des COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de diagnostics de cancer du sein chez les utilisatrices actuelles ou récentes de COC est faible en comparaison du risque global de cancer

du sein. Ces études n'apportent pas de preuve de causalité. Le type de risque supplémentaire observé peut être dû à un diagnostic plus précoce de cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC, ou à une combinaison des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant utilisé des COC ont tendance à être moins avancés cliniquement que les cancers diagnostiqués chez les femmes n'ayant jamais utilisé de COC.

- Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et, plus rarement encore, malignes, ont été rapportées chez les utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont provoqué des hémorragies intra-abdominales mettant la vie en danger. Une tumeur hépatique doit être envisagée dans le diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale haute sévère, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez une femme sous COC.

3. Autres affections

- Les femmes présentant une hypertriglycéridémie, ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie peuvent avoir un risque augmenté de pancréatite lorsqu'elles utilisent un COC.
- Bien que de légères augmentations de la tension artérielle aient été rapportées chez de nombreuses femmes sous COC, des augmentations cliniquement significatives sont rares. Un lien entre la prise de COC et les hypertensionns cliniques n'a pas été établi. Toutefois, si une hypertension cliniquement significative prolongée apparaît au cours de l'utilisation d'un COC, il est prudent que le médecin arrête le COC et traite l'hypertension. Lorsqu'on le considère opportun, l'utilisation de COC peut être reprise si des valeurs de la tension artérielle normales peuvent être obtenues par un traitement antihypertenseur.
- L'apparition ou l'aggravation des affections suivantes ont été rapportées, aussi bien pendant la grossesse que pendant l'utilisation de COC, mais, l'évidence d'un lien avec la prise de COC n'est pas établie: ictere et/ou prurit dû à une cholestase; lithiasis biliaire; porphyrie; lupus érythémateux disséminé; syndrome hémolytique et urémique; chorée de Sydenham; herpès gravidique; perte de l'audition due à l'otosclérose.
- Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'interruption du COC jusqu'à ce que les paramètres de la fonction hépatique soient redevenus normaux. La récidive d'un ictere cholestatique survenu pour la première fois pendant une grossesse ou pendant une utilisation antérieure d'hormones sexuelles impose l'arrêt des COC.
- Bien que les COC puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, la nécessité de modifier le régime thérapeutique des femmes diabétiques utilisant un COC n'a pas été prouvée. Cependant, les femmes diabétiques doivent bénéficier d'une surveillance étroite lorsqu'elles prennent des COC.
- La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse ont été associées à l'utilisation de COC.
- Un chloasma peut survenir occasionnellement, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant tendance au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles sont sous COC.

On doit tenir compte de toute cette information quand on prescrit ce contraceptif oral combiné. On doit tenir compte de toute l'information ci-dessus quand on conseille sur le choix de méthodes contraceptives.

Examen et consultation medicale

Avant de commencer ou de recommencer à prendre *<Nom du médicament>*, on doit établir une anamnèse médicale complète (y compris une anamnèse familiale) et, exclure une grossesse. On doit mesurer la tension artérielle et pratiquer un examen physique en tenant compte les contre-indications (§ 4.3.) et des mises en garde (§4.4). On doit recommander à la femme de lire attentivement la notice et de suivre les conseils qui y sont donnés. La fréquence et la nature des contrôles périodiques suivants doivent être basées sur les pratiques cliniques établies et être adaptées à chaque femme individuelle.

On doit informer les femmes que les COC ne protègent pas contre les infections à HIV (SIDA), ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des COC peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (§ 4.2.), de vomissements (§ 4.2.) ou d'utilisation concomitante d'autres médicaments (§ 4.5).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées en même temps que *<Nom du médicament>* en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et des effets cliniques de *<Nom du médicament>* (voir Section 4.5 Interactions).

Diminution du contrôle du cycle

Avec tous les COC, des hémorragies vaginales irrégulières (spotting ou hémorragies de rupture) peuvent survenir, en particulier pendant les premiers mois d'utilisation. C'est pourquoi l'évaluation de toute hémorragie irrégulière n'a de sens qu'après une période d'adaptation d'environ 3 cycles.

Si des hémorragies irrégulières persistent ou surviennent après des cycles précédemment réguliers, il faut alors considérer une étiologie non hormonale ; des mesures diagnostiques adéquates doivent être prises afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Elles peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, l'hémorragie de privation peut ne pas survenir pendant l'intervalle sans comprimés. Si le COC a été pris selon les instructions de la section 4.2., il est peu probable que la femme soit enceinte. Toutefois, si le COC n'a pas été pris selon ces instructions dans la période précédant la première absence d'hémorragie de privation ou si 2 hémorragies de privation font défaut, une grossesse doit être exclue avant de poursuivre l'utilisation de COC.

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Interactions

Des interactions médicamenteuses entraînant une augmentation de la clairance des hormones sexuelles peuvent mener à une hémorragie de rupture et à un échec contraceptif. Ceci a été établi avec les hydantoïnes, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine et la rifampicine ; l'oxcarbazépine, le topiramate le felbamate, le ritonavir et la griséofulvine sont également suspectés. Le mécanisme de ces interactions semble être basé sur les propriétés d'induction des enzymes hépatiques de ces médicaments. En général, l'induction enzymatique maximale n'est pas observée avant 2 à 3 semaines, mais, ensuite, elle peut se maintenir au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement médicamenteux.

Des échecs contraceptifs ont également été rapportés avec l'utilisation d'antibiotiques, tels que les ampicillines et les tétracyclines. Le mécanisme de cet effet n'a pas été élucidé.

Les femmes sous COC qui suivent un traitement à court terme avec un des médicaments ou une des classes de médicaments mentionnés ci-dessus doivent temporairement utiliser en plus du COC une méthode de barrière, et ce pendant la durée de l'administration de la médication concomitante et les 7 jours qui suivent son arrêt. Les femmes traitées avec de la rifampicine doivent utiliser en plus du COC une méthode de barrière pendant toute la durée du traitement à la rifampicine et pendant les 28 jours qui suivent son arrêt. Si le traitement concomitant se poursuit au-delà du dernier comprimé de la plaquette, la plaquette suivante doit être commencée sans observer l'intervalle sans comprimés.

Les experts ont recommandé d'augmenter la dose des hormones contraceptives chez les femmes qui suivent un traitement de longue durée avec des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques. Si un dosage contraceptif élevé n'est pas souhaitable ou semble insatisfaisant ou non fiable, par exemple en cas d'hémorragies irrégulières, une autre méthode de contraception doit être conseillée.

Les préparations à base de plantes contenant du Millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être prises en même temps que les contraceptifs oraux car il peut y avoir diminution de l'effet contraceptif. Des hémorragies de rupture et des grossesses non désirées ont été rapportées. Cet effet est dû à l'induction des enzymes métabolisant les médicaments par le millepertuis. L'effet inducteur peut persister au moins deux semaines après l'arrêt du traitement avec le millepertuis.

Examens de laboratoire

L'utilisation d'hormones contraceptives peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, tels que les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques des protéines (porteuses) par exemple la globuline liant les corticostéroïdes et les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des hydrates de carbone et ceux de la coagulation et de la fibrinolyse. Ces variations restent en général dans les limites normales du laboratoire.

4.6 Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

L'utilisation des COC n'est pas indiqué pendant la grossesse. La plupart des études épidémiologiques n'ont révélé ni risque accru d'anomalies congénitales chez les enfants dont la mère avait utilisé un COC avant la grossesse, ni effet tératogène lorsque les COC avaient été pris par inadvertance en début de grossesse.

L'allaitement peut être influencé par les COC puisqu'ils peuvent diminuer la quantité et modifier la composition du lait maternel. C'est pourquoi l'utilisation des COC n'est en général pas conseillé avant le sevrage complet de l'enfant. De petites quantités des hormones contraceptives et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait, mais, il n'existe pas de preuves d'un effet délétère sur la santé de l'enfant.

4.7 Effets sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines

On n'a pas observé d'effets sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables graves

Il y a un risque accru de thrombo-embolie veineuse pour toutes les femmes qui utilisent un contraceptif oral combiné. Des informations concernant les différences de risque entre les contraceptifs oraux combinés et des informations concernant d'autres effets indésirables graves sont données au paragraphe 4.4.

Autres effets indésirables possibles

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les utilisatrices de COC:

Poitrine: tension, douleur, sécrétion mammaire;

Système nerveux central: céphalées, migraine, modification de la libido, humeurs dépressives;

Yeux: intolérance aux lentilles de contact;

Tractus gastro-intestinal: nausées, vomissements;

Urogénital: modifications des sécrétions vaginales;

Peau: diverses affections cutanées (par exemple érythème noueux, érythème polymorphe, photosensibilité, rash);

Divers: rétention de liquides; modifications du poids corporel; réaction d'hypersensibilité.

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de rapports d'effets délétères sérieux dus à un surdosage. Les symptômes qui peuvent survenir dans ce cas sont : nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, légère hémorragie vaginale. Il n'y a pas d'antidotes et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classification ATC G03AB05

L'effet contraceptif des COC repose sur l'interaction de divers facteurs, dont on considère que l'inhibition de l'ovulation et les modifications des sécrétions cervicales sont les plus importants. En plus d'une protection contre une grossesse, les COC possèdent plusieurs propriétés bénéfiques, qui, à côté des propriétés négatives (voir Mises en garde, Effets indésirables), peuvent être utiles pour décider de la méthode de contraception. Le cycle est plus régulier et les menstruations sont souvent moins dououreuses et les hémorragies moins abondantes. Cette dernière observation peut résulter en une diminution de la fréquence des carences en fer. En outre, on a montré qu'il existe avec les COC fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol) un risque diminué de tumeurs fibrokystiques des seins, de kystes ovariens, d'infections pelviennes, de grossesse extra-utérine et de cancer de l'endomètre et des ovaires. Il reste à confirmer si ceci s'applique également aux COC plus faiblement dosés.

Au cours des études cliniques, il a été démontré que <*Nom du médicament*> diminue significativement les paramètres androgènes 3- α androstènediol glycoconjugué, androstènedione, DHEA-S et testostérone libre.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Desogestrel

Absorption

Le desogestrel est rapidement et complètement résorbé et transformé en etonogestrel après administration orale. Les concentrations sériques atteignent un pic de 1.5 ng/ml (première semaine) à 5 ng/ml (troisième semaine) après environ 1.5 heures. La biodisponibilité est d'environ 62-81 %.

Distribution

L'etonogestrel se lie à l'albumine sérique et à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG). 2 à 4 % seulement de la concentration sérique totale du médicament est présente sous forme de stéroïde libre, 40 à 70 % est lié spécifiquement à la SHBG. L'augmentation de SHBG induite par l'éthinylestradiol influence la distribution aux protéines sériques, provoquant une augmentation de la fraction liée à la SHBG et une diminution de la fraction liée à l'albumine. Le volume de distribution du desogestrel est de 1.5 l/kg.

Metabolisation

L'etonogestrel est complètement métabolisé par les voies connues pour la métabolisation des stéroïdes. La vitesse de clairance métabolique du serum est de 2ml/min/kg. Aucune interaction n'a été observée avec l'éthinylestradiol administré simultanément.

Elimination

Les taux sériques de l'etonogestrel diminuent en deux phases. La phase terminale d'élimination est caractérisée par une demi-vie d'environ 30 heures. Le desogestrel et ses métabolites sont excrétés dans un rapport urinaire/biliaire d'environ 6:4.

Etat d'équilibre

La pharmacocinétique de l'etonogestrel est influencée par les taux de SHBG, qui sont environ triplés par l'éthinylestradiol. Suite à une ingestion quotidienne, les taux sériques du médicament sont environ doublés à triplés et atteignent un état d'équilibre au cours de la deuxième moitié du cycle de traitement.

Ethinylestradiol

Absorption

L'éthinylestradiol est rapidement et complètement résorbé après administration orale. Les concentrations sériques atteignent un pic d'environ 80 pg/ml en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue résultant de la conjugaison présystémique et de la métabolisation du premier passage est approximativement de 60 %.

Distribution

L'éthinylestradiol se lie fortement mais de façon non spécifique à l'albumine sérique (approximativement 98,5 %) et induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG. On a déterminé un volume de distribution d'environ 5 l/kg.

Metabolisme

L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique tant au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle que du foie. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais, il y a formation d'une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés; ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de glucuroconjugués et sulfoconjugués. La vitesse de clairance métabolique est d'environ 5 ml/min/kg.

Elimination

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases. La phase terminale d'élimination est caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures. La substance non modifiée n'est pas excrétée; les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés dans un rapport urinaire/biliaire de 4:6. La demi-vie d'excration des métabolites est d'environ 1 jour.

Etat d'équilibre

L'état d'équilibre est atteint après 3 à 4 jours quand les taux sériques de l'éthinylestradiol sont supérieurs de 30 à 40 % par rapport aux taux d'une dose unique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier pour l'être humain quand les contraceptifs oraux sont utilisés selon les recommandations. Ces données sont basées sur les études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de carcinogénicité et de toxicité pour la reproduction. Cependant, il faut se rappeler que les hormones sexuelles peuvent favoriser la croissance de certaines tissus et tumeurs hormonodépendants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé:

α-tocophérol, lactose monohydrate, amidon de pomme de terre, polyvidone, dioxyde de silicium colloïdal anhydre, acide stéarique

Enrobage:

oxyde de fer rouge (E172)*, oxyde de fer jaune (E172)**, hypromellose, macrogol 400, talc, dioxyde de titane (E171)

* uniquement pour les comprimés de 0.100 mg de desogestrel et 0.030 mg d'éthinylestradiol

** uniquement pour les comprimés de 0.050 mg de desogestrel et 0.035 mg d'éthinylestradiol

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Validité

3 ans

6.4 Précautions de conservation particulières

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

La plaquette thermorformée est une plaquette PVC/Al, composée d'un film de PVC et d'une feuille d'aluminium scellés à chaud. Chaque plaquette thermoformée contient 21 comprimés et est emballée dans un sachet recouvert d'aluminium. Le sachet est conditionné avec la notice pour le patient dans une boîte en carton imprimé (1, 3, 6 sachets-dose par boîte).

6.6 Mode d'emploi et instructions de manipulation et de destruction

Pas de consigne spécifique.

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

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:

10. DATE DE REVISION DU TEXTE:

1. NOM DU MEDICAMENT

<*Nom du médicament*>, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

<*Nom du médicament*> est un contraceptif oral triphasique dont:

- chaque comprimé jaune contient 0.050 mg de desogestrel et 0.035 mg d'éthinylestradiol;
- chaque comprimé rouge contient 0.100 mg de desogestrel et 0.030 mg d'éthinylestradiol;
- chaque comprimé blanc contient 0.150 mg de desogestrel et 0.030 mg d'éthinylestradiol;
- les comprimés verts ne contiennent pas de substances actives (comprimés placébo).

Excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Les comprimés sont ronds, biconvexes de 5 mm de diamètre. Ils portent un code sur une face: VR4 (comprimés jaunes), VR2 (comprimés rouges), TR5 (comprimés blancs) et KH au dessus de 2 (comprimés verts); sur l'autre face, ils portent l'inscription Organon et une étoile.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception.

4.2 Posologie et mode d'administration

Comment prendre <*Nom du médicament*>

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette, tous les jours environ à la même heure, avec un peu de liquide si nécessaire. Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 28 jours consécutifs en prenant d'abord les comprimés jaunes pendant 7 jours, puis les comprimés rouges pendant 7 jours, ensuite les comprimés blancs pendant 7 jours et finalement les comprimés verts (comprimés inactifs ou placebo) pendant 7 jours. Chaque plaquette suivante doit être commencée immédiatement après le dernier comprimé placebo. Pendant la période où les comprimés placebo sont pris survient habituellement une hémorragie de privation. Celle-ci débute habituellement 2 à 3 jours après le dernier comprimé actif et peut ne pas être terminée avant le début de la plaquette suivante.

Comment debuter <*Nom du médicament*>

Pas de contraception hormonale antérieure (le mois précédent)

La prise de comprimés doit commencer le 1er jour du cycle naturel de la femme (c'est-à-dire le 1er jour de ses règles). Il est autorisé de débuter aux jours 2 à 5, mais, pendant le 1er cycle, une méthode de barrière supplémentaire est recommandée au cours des 7 premiers jours de prise de comprimés.

Passage d'un autre contraceptif oral combiné (COC)

La femme doit débuter la prise de <*Nom du médicament*> de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif de son COC précédent, mais, au plus tard, le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimés ou l'intervalle des comprimés placebo de son COC précédent.

Passage d'un contraceptif progestatif (minipilule, injectable, implant)

La femme peut passer de la minipilule à <Nom du médicament> à tout moment (d'un implant à <Nom du médicament>, le jour de son retrait, d'un injectable à <Nom du médicament> au moment prévu pour l'injection suivante), mais, dans tous ces cas, on doit lui conseiller d'utiliser en plus une méthode de barrière pendant les 7 premiers jours de prise de comprimés.

Après un avortement du premier trimestre

La femme peut débuter immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

Après un accouchement ou un avortement du 2ème trimestre

Pour les femmes qui allaitent, voir § 4.6.

On conseille de débuter au jour 21 à 28 après l'accouchement ou l'avortement du 2ème trimestre. Si la femme commence plus tard, on doit lui conseiller d'utiliser en plus une méthode de barrière au cours des 7 premiers jours de prise de comprimés. Cependant, s'il y a déjà eu des rapports sexuels, une grossesse doit être exclue avant le début du COC ou bien la femme devra attendre ses premières règles.

Conseils en cas d'oubli de comprimes

Si l'utilisatrice est en **retard de moins de 12 heures** pour prendre un comprimé, la protection contraceptive n'est pas diminuée. La femme doit prendre la comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés suivants au moment habituel.

Si elle est en **retard de plus de 12 heures** pour prendre un comprimé actif, la protection contraceptive peut être diminuée. Les mesures en cas de comprimés oubliés peuvent être guidées par les 2 principes de base suivants:

1. La prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. Il est nécessaire de prendre des comprimés actifs pendant 7 jours consécutifs pour obtenir une suppression adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Par conséquent, en pratique, les conseils suivants peuvent être donnés:

• **Semaine 1 (comprimés jaunes)**

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite, elle continue à prendre les comprimés au moment habituel. En outre, une méthode de barrière telle qu'un préservatif doit être utilisé au cours des 7 jours suivants. S'il y a eu des rapports sexuels dans les 7 jours précédents, il faut prendre en compte la possibilité d'une grossesse. Plus le nombre de comprimés oubliés est grand et plus ils sont proches de l'intervalle normal des comprimés placebo, plus le risque de grossesse est grand.

• **Semaine 2 (comprimés rouges)**

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite elle continue à prendre les comprimés au moment habituel. A condition que la femme ait pris ses comprimés correctement pendant les 7 jours précédent l'oubli du premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

Cependant, si ce n'est pas le cas ou si elle a oublié plus d'un comprimé, on conseillera à la femme de prendre des précautions supplémentaires pendant 7 jours.

• **Semaine 3 (comprimés blancs)**

Le risque d'une fiabilité réduite est imminent en raison de l'approche de l'intervalle des comprimés placebo. Cependant, en modifiant le schéma de prise, on peut encore éviter la réduction de la protection contraceptive. En respectant une des deux options suivantes, aucune précaution contraceptive supplémentaire n'est nécessaire, à condition que, dans les 7 jours précédent l'oubli du premier comprimé, la femme ait pris tous ses comprimés correctement. Si ce n'est pas le cas, on conseillera à la femme de suivre la première option et également de prendre des mesures contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite, elle continue à prendre les comprimés au moment habituel. Elle doit commencer la plaquette suivante immédiatement après avoir terminé les comprimés actifs de la plaquette en cours, donc sans prendre les comprimés placebo. Il est peu probable que l'utilisatrice ait une hémorragie de privation avant l'intervalle des comprimés placebo de deuxième plaquette, mais, les jours où elle prend des comprimés actifs, elle peut avoir du spotting ou une hémorragie de rupture.
 2. On peut également conseiller à la femme d'arrêter la prise de comprimés actifs de la plaquette en cours. Elle doit alors immédiatement continuer avec les comprimés placebo. Le nombre total de comprimés oubliés et placebo ne peut jamais dépasser 7. Ensuite, elle continue avec la plaquette suivante.
- **Semaine 4 (comprimés verts)**

La protection contraceptive n'est pas diminuée. La femme doit continuer à prendre les comprimés au moment habituel.

Si la femme a oublié des comprimés actifs et qu'au cours du premier intervalle normal de prise des comprimés placebo, elle n'a pas d'hémorragie de privation, il faut considérer la possibilité d'une grossesse.

Conseils en cas de vomissements

Si les vomissements surviennent dans les 3 à 4 heures suivant la prise du comprimé, l'absorption peut ne pas être complète. Dans ce cas, se référer aux conseils en cas d'oubli (voir ci-dessus). Si la femme ne veut pas modifier son schéma habituel de prise, elle doit prendre le (les) comprimé(s) supplémentaire(s) nécessaire(s) dans une autre autre plaquette.

Comment retarder les règles

Retarder les règles n'est pas une indication du produit. Cependant, si dans des cas exceptionnels, les règles doivent être retardées, la femme doit continuer avec les comprimés blancs d'une nouvelle plaquette de <*Nom du médicament*> sans observer l'intervalle des comprimés placebo. La prolongation peut être poursuivie pendant maximum 7 jours (les comprimés blancs de la 2ème plaquette). Pendant cette prolongation, la femme peut avoir du spotting ou des hémorragies de rupture. La prise régulière de <*Nom du médicament*> est alors poursuivie après l'intervalle habituel de 7 jours des comprimés placebo.

Pour déplacer ses règles à un jour de la semaine autre que celui auquel la femme est habituée avec le schéma en cours, on peut lui conseiller de raccourcir l'intervalle des comprimés placebo suivant d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque est élevé qu'elle n'ait pas d'hémorragie de privation et qu'elle ait une hémorragie de rupture et du spotting au cours de la plaquette suivante (comme en retardant les règles).

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs oraux combinés (COC) ne doivent pas être utilisés en présence d'une des situations suivantes. Si l'une d'entre elles devait apparaître pour la première fois lors de l'utilisation, le produit doit être arrêté immédiatement.

- Présence ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Présence ou antécédents de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ou de conditions prodromiques (par exemple ischémie cérébrale transitoire, angine de poitrine).
- Prédisposition connue à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que résistance à la Protéine C activée (APC), déficience en antithrombine III, déficience en protéine C, déficience en protéine S, hyperhomocystéinémie et anticorps antiphospholipides.
- Diabète sucré avec atteintes vasculaires.

- La présence d'un facteur de risque grave ou de multiples facteurs de risque d'une thrombose veineuse ou artérielle peut également constituer une contre-indication (voir «mises en garde et précautions particulières d'emploi»).
- Présence ou antécédents de maladie hépatique grave, tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Présence ou suspicion de situations malignes des organes génitaux ou des seins, si elles sont hormonodépendantes.
- Hyperplasie endométriale.
- Hémorragies vaginales non-diagnostiquées.
- Présence ou suspicion de grossesse.
- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients de *<Nom du médicament>*.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Si l'une des conditions/facteurs de risque mentionnés ci-dessous est présent, les bénéfices de l'utilisation d'un COC doivent être évalués par rapport aux risques possibles pour chaque femme individuellement et il faut en discuter avec la femme avant qu'elle ne décide de commencer l'utilisation. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de première apparition d'une de ces conditions ou facteurs de risque, la femme doit contacter son médecin. Le médecin doit alors décider si l'utilisation doit être arrêtée.

1. Troubles circulatoires

- L'utilisation de tout contraceptif oral combiné comporte un risque accru de thrombo-embolie veineuse (TEV) par rapport à la non-utilisation. L'incidence de TEV est considérée être 5-10 par 100.000 années-femmes chez les non-utilisatrices. Le risque supplémentaire de TEV est maximum pendant la toute première année au cours de laquelle une femme utilise un contraceptif oral combiné. Ce risque accru est moindre que le risque de TEV associé à la grossesse qui est estimé à 60 cas par 100.000 grossesses. TEV est fatal dans 1-2% des cas.
- Plusieurs études épidémiologiques ont montré que les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux combinés contenant de l'éthinylestradiol, habituellement à la dose de 30 µg, combiné à un progestatif tel que le désogestrel, ont un risque de TEV augmenté par rapport aux femmes qui utilisent des contraceptifs oraux combinés contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol et le progestatif lévonorgestrel.
- Pour les produits qui contiennent 30 µg d'éthinylestradiol combinés à du désogestrel ou du gestodène, le risque relatif total de TEV est estimé entre 1,5 et 2,0 par rapport aux produits contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol et du lévonorgestrel. L'incidence de TEV associée aux contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel et moins de 50 µg d'éthinylestradiol est d'environ 20 cas pour 100.000 années-femmes d'utilisation. Pour *<Nom du médicament>*, l'incidence est d'environ 30 à 40 cas par 100.000 années-femmes d'utilisation, soit 10 à 20 cas supplémentaires par 100.000 années-femmes d'utilisation. L'impact du risque relatif de TEV est, en ce qui concerne le nombre de cas supplémentaires, maximum pendant la toute première année au cours de laquelle une femme utilise un contraceptif oral combiné. C'est au cours de cette période que le risque de TEV est le plus élevé pour tous les contraceptifs oraux combinés.
- Le risque thrombo-embolie veineuse augmente avec:
 - l'augmentation de l'âge;
 - une anamnèse familiale positive (par exemple une thrombo-embolie veineuse chez un frère, une sœur ou un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est soupçonnée, il faut référer la femme à un spécialiste pour avis, avant de décider de l'utilisation de tout contraceptif hormonal;
 - l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²);

- une immobilisation prolongée, une chirurgie lourde, toute chirurgie des membres inférieurs ou un traumatisme important. Dans ces circonstances, il est conseillé d'interrompre l'utilisation de COC (en cas de chirurgie programmée, au moins 4 semaines à l'avance) et de ne pas reprendre le COC moins de 2 semaines suivant la complète remobilisation.
- et peut-être aussi avec la présence d'une thrombophlébite superficielle et de varices. Il n'y a pas de consensus sur le rôle possible de ces affections dans l'étiologie de la thrombo-embolie veineuse.
- L'utilisation des CO combinés en général a été associée à un risque accru d'infarctus myocardique aigu (IMA) ou d'attaque, un risque qui est fortement influencé par la présence d'autres facteurs de risque (par exemple, le fait de fumer, l'hypertension et l'âge) (voir ci-après). Ces événements se produisent rarement. On n'a pas étudié comment <Nom du médicament> modifie le risque d'IMA.
- Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles augmente avec:
 - l'augmentation de l'âge;
 - le fait de fumer (le risque augmente encore avec l'importance du tabagisme et l'augmentation en âge, en particulier chez les femmes de plus de 35 ans);
 - la dyslipoprotéinémie;
 - l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²);
 - l'hypertension;
 - les valvulopathies cardiaques;
 - la fibrillation auriculaire;
 - une anamnèse familiale positive (p.ex. une thrombose artérielle chez un frère, une sœur ou un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est soupçonnée, il faut envoyer la femme chez un spécialiste pour avis, avant de décider de l'utilisation de tout contraceptif hormonal.
- De façon extrêmement rare, l'apparition d'une thrombose a été rapportée dans d'autres vaisseaux sanguins (par exemple veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiennes) chez les utilisatrices de COC. Il n'y a pas de consensus quant à un lien entre l'apparition de ces accidents et la prise de COC.
- Les symptômes d'une thrombose veineuse ou artérielle peuvent être les suivants: douleur et/ou gonflement unilatéral de la jambe; douleur thoracique sévère et soudaine, irradiant ou non dans le bras gauche; dyspnée soudaine; apparition soudaine de toux; toute céphalée inhabituelle, sévère et prolongée; perte soudaine, partielle ou complète de la vision; diplopie; difficultés d'articulation ou aphasie; vertiges; collapsus avec ou sans crise focale épileptique; faiblesse musculaire ou engourdissement net affectant soudain un côté ou une partie du corps; troubles moteurs; abdomen «aigu».
- D'autres situations médicales qui ont été associées à des incidents circulatoires comprennent le diabète sévère, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome d'urémie hémolytique, l'iléite inflammatoire chronique (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) et la maladie à cellules falciformes.
- Il faut prendre en considération le risque augmenté de thrombo-embolie dans le post-partum (pour des informations sur «grossesse et allaitement» voir §4.6);
- Un accroissement en fréquence ou en gravité de la migraine au cours de l'utilisation de COC (qui peut être un prodrome d'un accident cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du COC.
- Des facteurs biochimiques susceptibles d'indiquer une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle comprennent: résistance à la protéine C activée, hyperhomocystéinémie, déficience en antithrombine-III, déficience en protéine C, déficience en protéine S, anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
- Dans l'évaluation du risque/bénéfice, le médecin prendra en compte que le traitement adéquat d'une situation peut diminuer le risque de thrombose associé et que le risque associé à une grossesse est plus élevé que celui associé à l'utilisation d'un COC.

2. *Tumeurs*

- Une augmentation du risque de cancer du col chez les utilisatrices de COC de longue date a été rapportée dans quelques études épidémiologiques, mais, il persiste une controverse quant à l'attribution de ces résultats à des facteurs perturbateurs tels que le comportement sexuel et la présence d'autres facteurs tels que le papilloma virus humain (HPV).
- Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il existe un risque relatif légèrement augmenté ($RR=1,24$) de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes actuellement sous COC. Le risque supplémentaire disparaît progressivement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation des COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de diagnostics de cancer du sein chez les utilisatrices actuelles ou récentes de COC est faible en comparaison du risque global de cancer du sein. Ces études n'apportent pas de preuve de causalité. Le type de risque supplémentaire observé peut être dû à un diagnostic plus précoce de cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC, ou à une combinaison des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant utilisé des COC ont tendance à être moins avancés cliniquement que les cancers diagnostiqués chez les femmes n'ayant jamais utilisé de COC.
- Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et, plus rarement encore, malignes, ont été rapportées chez les utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont provoqué des hémorragies intra-abdominales mettant la vie en danger. Une tumeur hépatique doit être envisagée dans le diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale haute sévère, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez une femme sous COC.

3. *Autres affections*

- Les femmes présentant une hypertriglycéridémie, ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie peuvent avoir un risque augmenté de pancréatite lorsqu'elles utilisent un COC.
- Bien que de légères augmentations de la tension artérielle aient été rapportées chez de nombreuses femmes sous COC, des augmentations cliniquement significatives sont rares. Un lien entre la prise de COC et les hypertensionns cliniques n'a pas été établi. Toutefois, si une hypertension cliniquement significative prolongée apparaît au cours de l'utilisation d'un COC, il est prudent que le médecin arrête le COC et traite l'hypertension. Lorsqu'on le considère opportun, l'utilisation de COC peut être reprise si des valeurs de la tension artérielle normales peuvent être obtenues par un traitement antihypertenseur.
- L'apparition ou l'aggravation des affections suivantes ont été rapportées, aussi bien pendant la grossesse que pendant l'utilisation de COC, mais, l'évidence d'un lien avec la prise de COC n'est pas établie : ictere et/ou prurit dû à une cholestase; lithiase biliaire; porphyrie; lupus érythémateux disséminé; syndrome hémolytique et urémique; chorée de Sydenham; herpès gravidique; perte de l'audition due à l'otosclérose.
- Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'interruption du COC jusqu'à ce que les paramètres de la fonction hépatique soient redevenus normaux. La récidive d'un ictere cholestatique survenu pour la première fois pendant une grossesse ou pendant une utilisation antérieure d'hormones sexuelles impose l'arrêt des COC.
- Bien que les COC puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, la nécessité de modifier le régime thérapeutique des femmes diabétiques utilisant un COC n'a pas été prouvée. Cependant, les femmes diabétiques doivent bénéficier d'une surveillance étroite lorsqu'elles prennent des COC.
- La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse ont été associées à l'utilisation de COC.
- Un chloasma peut survenir occasionnellement, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant tendance au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles sont sous COC.

On doit tenir compte de toute cette information quand on prescrit ce contraceptif oral combiné. On doit tenir compte de toute l'information ci-dessus quand on conseille sur le choix de méthodes contraceptives.

Examen et consultation médicale

Avant de commencer ou de recommencer à prendre *<Nom du médicament>*, on doit établir une anamnèse médicale complète (y compris une anamnèse familiale) et, exclure une grossesse. On doit mesurer la tension artérielle et pratiquer un examen physique en tenant compte les contre-indications (§ 4.3.) et des mises en garde (§4.4). On doit recommander à la femme de lire attentivement la notice et de suivre les conseils qui y sont donnés. La fréquence et la nature des contrôles périodiques suivants doivent être basées sur les pratiques cliniques établies et être adaptées à chaque femme individuelle.

On doit informer les femmes que les COC ne protègent pas contre les infections à HIV (SIDA), ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des COC peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (§ 4.2.), de vomissements (§ 4.2.) ou d'utilisation concomitante d'autres médicaments (§ 4.5.).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées en même temps que *<Nom du médicament>* en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et des effets cliniques de *<Nom du médicament>* (voir section 4.5 Interactions).

Diminution du contrôle du cycle

Avec tous les COC, des hémorragies vaginales irrégulières (spotting ou hémorragies de rupture) peuvent survenir, en particulier pendant les premiers mois d'utilisation. C'est pourquoi l'évaluation de toute hémorragie irrégulière n'a de sens qu'après une période d'adaptation d'environ 3 cycles.

Si des hémorragies irrégulières persistent ou surviennent après des cycles précédemment réguliers, il faut alors considérer une étiologie non hormonale; des mesures diagnostiques adéquates doivent être prises afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Elles peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, l'hémorragie de privation peut ne pas survenir pendant l'intervalle des comprimés placebo. Si le COC a été pris selon les instructions de la section 4.2., il est peu probable que la femme soit enceinte. Toutefois, si le COC n'a pas été pris selon ces instructions dans la période précédant la première absence d'hémorragie de privation ou si 2 hémorragies de privation font défaut, une grossesse doit être exclue avant de poursuivre l'utilisation de COC.

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Interactions

Des interactions médicamenteuses entraînant une augmentation de la clairance des hormones sexuelles peuvent mener à une hémorragie de rupture et à un échec contraceptif. Ceci a été établi avec les hydantoïnes, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine et la rifampicine; l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, le ritonavir et la griséofulvine sont également suspectés. Le mécanisme de ces interactions semble être basé sur les propriétés d'induction des enzymes hépatiques de ces médicaments. En général, l'induction enzymatique maximale n'est pas observée avant 2 à 3 semaines, mais, ensuite, elle peut se maintenir au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement médicamenteux.

Des échecs contraceptifs ont également été rapportés avec l'utilisation d'antibiotiques, tels que les ampicillines et les tétracyclines. Le mécanisme de cet effet n'a pas été élucidé.

Les femmes sous COC qui suivent un traitement à court terme avec un des médicaments ou une des classes de médicaments mentionnés ci-dessus doivent temporairement utiliser en plus du COC une méthode de barrière, et ce pendant la durée de l'administration de la médication concomitante et les 7 jours qui suivent son arrêt. Les femmes traitées avec de la rifampicine doivent utiliser en plus du COC une méthode de barrière pendant toute la durée du traitement à la rifampicine et pendant les 28 jours qui suivent son arrêt. Si le traitement concomitant se poursuit au-delà du dernier comprimé de la plaquette, la plaquette suivante doit être commencée sans observer l'intervalle habituel des comprimés placebo.

Les experts ont recommandé d'augmenter la dose des hormones contraceptives chez les femmes qui suivent un traitement de longue durée avec des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques. Si un dosage contraceptif élevé n'est pas souhaitable ou semble insatisfaisant ou non fiable, par exemple en cas d'hémorragies irrégulières, une autre méthode de contraception doit être conseillée.

Les préparations à base de plantes contenant du Millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être prises en même temps que les contraceptifs oraux car il peut y avoir diminution de l'effet contraceptif. Des hémorragies de rupture et des grossesses non désirées ont été rapportées. Cet effet est dû à l'induction des enzymes métabolisant les médicaments par le millepertuis. L'effet inducteur peut persister au moins deux semaines après l'arrêt du traitement avec le millepertuis.

Examens de laboratoire

L'utilisation d'hormones contraceptives peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, tels que les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques des protéines (porteuses) par exemple la globuline liant les corticostéroïdes et les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des hydrates de carbone et ceux de la coagulation et de la fibrinolyse. Ces variations restent en général dans les limites normales du laboratoire.

4.6 Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

L'utilisation des COC n'est pas indiqué pendant la grossesse. La plupart des études épidémiologiques n'ont révélé ni risque accru d'anomalies congénitales chez les enfants dont la mère avait utilisé un COC avant la grossesse, ni effet tératogène lorsque les COC avaient été pris par inadvertance en début de grossesse.

L'allaitement peut être influencé par les COC puisqu'ils peuvent diminuer la quantité et modifier la composition du lait maternel. C'est pourquoi l'utilisation des COC n'est en général pas conseillé avant le sevrage complet de l'enfant. De petites quantités des hormones contraceptives et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait, mais, il n'existe pas de preuves d'un effet délétère sur la santé de l'enfant.

4.7 Effets sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines

On n'a pas observé d'effets sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables graves

Il y a un risque accru de thrombo-embolie veineuse pour toutes les femmes qui utilisent un contraceptif oral combiné. Des informations concernant les différences de risque entre les contraceptifs oraux combinés et des informations concernant d'autres effets indésirables graves sont données au paragraphe 4.4.

Autres effets indésirables possibles

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les utilisatrices de COC:

Poitrine: tension, douleur, sécrétion mammaire;

Système nerveux central: céphalées, migraine, modification de la libido, humeurs dépressives;

Yeux: intolérance aux lentilles de contact;

Tractus gastro-intestinal: nausées, vomissements;

Urogénital: modifications des sécrétions vaginales;

Peau: diverses affections cutanées (par exemple érythème polymorphe, photosensibilité, rash);

Divers: rétention de liquides; modifications du poids corporel; réaction d'hypersensibilité.

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de rapports d'effets délétères sérieux dus à un surdosage. Les symptômes qui peuvent survenir dans ce cas sont : nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, légère hémorragie vaginale. Il n'y a pas d'antidotes et le traitement doit être symptomatique.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classification ATC G03AB05

L'effet contraceptif des COC repose sur l'interaction de divers facteurs, dont on considère que l'inhibition de l'ovulation et les modifications des sécrétions cervicales sont les plus importants. En plus d'une protection contre une grossesse, les COC possèdent plusieurs propriétés bénéfiques, qui, à côté des propriétés négatives (voir Mises en garde, Effets indésirables), peuvent être utiles pour décider de la méthode de contraception. Le cycle est plus régulier et les menstruations sont souvent moins douloureuses et les hémorragies moins abondantes. Cette dernière observation peut résulter en une diminution de la fréquence des carences en fer. En outre, on a montré qu'il existe avec les COC fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol) un risque diminué de tumeurs fibrokystiques des seins, de kystes ovariens, d'infections pelviennes, de grossesse extra-utérine et de cancer de l'endomètre et des ovaires. Il reste à confirmer si ceci s'applique également aux COC plus faiblement dosés.

Au cours des études cliniques, il a été démontré que <*Nom du médicament*> diminue significativement les paramètres androgènes 3- α androstènediol glycoconjugué, androstènedione, DHEA-S et testostérone libre.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Desogestrel

Absorption

Le desogestrel est rapidement et complètement résorbé et transformé en etonogestrel après administration orale. Les concentrations sériques atteignent un pic de 1.5 ng/ml (première semaine) à 5 ng/ml (troisième semaine) après environ 1.5 heures. La biodisponibilité est d'environ 62-81 %.

Distribution

L'etonogestrel se lie à l'albumine sérique et à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG). 2 à 4 % seulement de la concentration sérique totale du médicament est présente sous forme de stéroïde libre, 40 à 70 % est lié spécifiquement à la SHBG. L'augmentation de SHBG induite par l'éthinylestradiol influence la distribution aux protéines sériques, provoquant une augmentation de la fraction liée à la SHBG et une diminution de la fraction liée à l'albumine. Le volume de distribution du desogestrel est de 1.5 l/kg.

Metabolisation

L'etonogestrel est complètement métabolisé par les voies connues pour la métabolisation des stéroïdes. La vitesse de clairance métabolique du sérum est de 2ml/min/kg. Aucune interaction n'a été observée avec l'éthinylestradiol administré simultanément.

Elimination

Les taux sériques de l'etonogestrel diminuent en deux phases. La phase terminale d'élimination est caractérisée par une demi-vie d'environ 30 heures. Le desogestrel et ses Métabolites sont excrétés dans un rapport urinaire/biliaire d'environ 6:4.

Etat d'équilibre

La pharmacocinétique de l'etonogestrel est influencée par les taux de SHBG, qui sont environ triplés par l'éthinylestradiol. Suite à une ingestion quotidienne, les taux sériques du médicament sont environ doublés à triplés et atteignent un état d'équilibre au cours de la deuxième moitié du cycle de traitement.

Ethinylestradiol

Absorption

L'éthinylestradiol est rapidement et complètement résorbé après administration orale. Les concentrations sériques atteignent un pic d'environ 80 pg/ml en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue résultant de la conjugaison présystémique et de la métabolisation du premier passage est approximativement de 60 %.

Distribution

L'éthinylestradiol se lie fortement mais de façon non spécifique à l'albumine sérique (approximativement 98,5 %) et induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG. On a déterminé un volume de distribution d'environ 5 l/kg.

Metabolisme

L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique tant au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle que du foie. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais, il y a formation d'une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés; ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de glucuroconjugués et sulfoconjugués. La vitesse de clairance métabolique est d'environ 5 ml/min/kg.

Elimination

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases. La phase terminale d'élimination est caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures. La substance non modifiée n'est pas excrétée; les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés dans un rapport urinaire/biliaire de 4:6. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

Etat d'équilibre

L'état d'équilibre est atteint après 3 à 4 jours quand les taux sériques de l'éthinylestradiol sont supérieurs de 30 à 40 % par rapport aux taux d'une dose unique.

4.6 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier pour l'être humain quand les contraceptifs oraux sont utilisés selon les recommandations. Ces données sont basées sur les études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de carcinogénicité et de toxicité pour la reproduction. Cependant, il faut se rappeler que les hormones sexuelles peuvent favoriser la croissance de certaines tissus et tumeurs hormonodépendants.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés actifs:

α-tocophérol, lactose monohydrate, amidon de pomme de terre, polyvidone, dioxyde de silicium colloïdal anhydre, acide stéarique

Comprimés placebo:

Lactose monohydrate, stéarate de magnésium, amidon de maïs

Enrobage:

oxyde de fer rouge (E172)*, oxyde de fer jaune (E172)**, hypromellose, indigotine laque (E132)***, macrogol 400, talc, dioxyde de titane (E171)

* uniquement pour les comprimés de 0.100 mg de desogestrel et 0.030 mg d'éthinylestradiol.

** uniquement pour les comprimés de 0.050 mg de desogestrel et 0.035 mg d'éthinylestradiol et les comprimés placebo.

*** uniquement pour les comprimés placebo

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Validité

3 ans

6.4 Précautions de conservation particulières

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

La plaquette thermoformée est une plaquette PVC/Al, composée d'un film de PVC et d'une feuille d'aluminium scellés à chaud. Chaque plaquette thermoformée contient 28 comprimés et est emballée dans un sachet recouvert d'aluminium. Le sachet est conditionné avec la notice du patient dans une boîte en carton imprimé (1, 3, 6 sachets-dose par boîte).

6.6 Mode d'emploi et instructions de manipulation et de destruction

Pas de consigne spécifique.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE REVISION DU TEXTE