Pharmacie deSauternes

ANSM - Mis à jour le : 15/10/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OPTIKINZY 250 microgrammes/ 35 microgrammes, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé bleu actif contient 250 microgrammes de norgestimate et 35 microgrammes d'éthinylestradiol.

Excipient(s) à effet notoire : chaque comprimé bleu contient 89,357 mg de lactose et chaque comprimé non pelliculé vert clair contient 81,850 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé rond, bleu, non pelliculé, de 6,4 mm, plats, à bords biseautés gravés « 146 » sur une face et sans inscription sur l'autre face.

Comprimé rond, vert clair, non pelliculé, plats, à bords biseautés gravés « 295 » sur une face et sans inscription sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire OPTIKINZY 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 OPTIKINZY en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Pour administration orale.

Posologie

Population pédiatrique

OPTIKINZY est contre-indiqué chez les filles qui n'ont pas atteint l'âge de la puberté ? avant la ménarche (voir la section 4.3).

Adultes

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette, tous les jours à peu près à la même heure. La prise de comprimés est continue. Un comprimé est pris chaque jour pendant 28 jours consécutifs. Chaque plaquette est débutée après la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Une hémorragie de privation survient généralement 2-3 jours après le début de la prise des comprimés placébos et ne sera peut-être pas terminée avant de commencer la plaquette suivante.

Personnes âgées

L'utilisation de ce produit n'est pas indiquée chez les femmes post-ménopausées.

Mode d'administration

Début de traitement

Le premier comprimé doit être pris le 1er jour du cycle normal de la femme (c'est-à-dire le premier jour des règles).

Relais d'un autre contraceptif

Relais d'un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique (patch)

La femme doit commencer à prendre OPTIKINZY le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant des substances actives) du COC précédent ou au plus tard le jour suivant la période habituelle sans comprimé ou le jour suivant le dernier comprimé de placebo du COC précédent. Dans le cas de l'anneau vaginal ou du dispositif transdermique, la femme doit commencer OPTIKINZY le jour de retrait et au plus tard le jour prévu pour l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.

Relais d'une contraception progestative seule (pilule microdosée, forme injectable, implant) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) contenant un progestatif

Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle. Le relais d'un implant ou d'un DIU se fait le jour du retrait, et le relais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection). Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception non hormonale pendant les 7 premiers jours de traitement.

Administration post-partum

Les contraceptifs oraux estroprogestatifs peuvent être débutés 21 jours après un accouchement par voie basse à condition que la femme n'allaite pas, puisse se déplacer, et ne présente pas de complications puerpérales. Dans ce cas, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Si le traitement est commencé plus de 21 jours après l'accouchement, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement.

Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement : voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.6.

Après une interruption de grossesse ou une fausse couche

Interruption de grossesse du premier trimestre

La femme peut commencer à prendre les comprimés d'OPTIKINZY immédiatement. Dans ce cas, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires.

Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre

Les contraceptifs oraux estroprogestatifs doivent être débutés entre le 21eme et le 28eme jour après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement : voir rubrique 4.6

Suppression des règles

Pour supprimer des règles, une nouvelle plaquette de OPTIKINZY doit être commencée le lendemain de la fin des comprimés actifs de la plaquette en cours (la patiente ne prend pas les 7 comprimés vert clair placebos). La prise de comprimés devrait se poursuivre de la manière habituelle.

Pendant l'utilisation de la seconde plaquette, la patiente risque d'avoir des petites pertes ou un saignement, mais la protection contraceptive ne sera pas diminuée à condition qu'il n'y ait pas d'oubli de comprimé.

La plaquette suivante de OPTIKINZY est débutée après les 7 jours de comprimés vert clair habituels, que les règles soient complètement terminées ou non.

Réduction de l'efficacité

Lorsque OPTIKINZY est pris selon les instructions d'utilisation, l'apparition de la grossesse est hautement improbable. Cependant, la fiabilité des contraceptifs oraux peut être réduite dans les circonstances suivantes :

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés

Si la femme prend un comprimé avec un retard de moins de 12 heures, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés suivants seront pris comme d'habitude.

Si elle prend un comprimé avec un retard de plus de 12 heures, l'efficacité contraceptive peut être réduite. En effet, la prise ininterrompue de comprimés bleus pendant 7 jours est requise pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique en cas d'oubli d'un comprimé actif (bleu).

Semaine 1

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela implique la prise de 2 comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une contraception mécanique complémentaire (exemple, un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est important ou plus la date de l'oubli est proche de la période de prise des comprimés placebos (vert clair) plus le risque de grossesse est important.

Semaine 2

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela implique la prise de 2 comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois si plusieurs comprimés sont oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

Semaine 3

Le risque d'efficacité réduite est maximal compte tenu de la proximité des 7 jours de prise des comprimés placebos (vert clair). Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des

mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives de prise ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives de prise et d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours suivants.

1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela implique la prise de 2 comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle jusqu'à avoir terminé les comprimés bleus de la plaquette. Les sept comprimés vert clair (placebos) ne doivent pas être pris. La plaquette suivante doit être commencée immédiatement après avoir pris le dernier comprimé bleu. L'apparition d'une hémorragie de privation avant la fin des comprimés bleus de la deuxième plaquette est peu probable mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies sont possibles les jours de prise des comprimés.
2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés bleus de la plaquette en cours. Dans ce cas, elle devra prendre les comprimés vert clair pendant 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés bleus ont été oubliés, puis elle commencera la plaquette suivante.

Chez une femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation durant la prise des comprimés placebos (vert clair) devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises. Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise d'un comprimé bleu, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise. Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir rubrique 4.2. « Conduire à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »). Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés bleus, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- 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 signes 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.

    - dyslipoprotéinémie sévère.

- Femmes qui allaitent dans les 6 semaines post-partum.

- Carcinome de l'endomètre ou toute autre tumeur estrogéno-dépendante connue ou suspectée.

- Saignements vaginaux anormaux non diagnostiqués.

- Tabagisme de 15 cigarettes ou plus par jour chez les femmes de 35 ans ou plus.

- Affection hépatique aigue ou chronique, incluant les hépatites (virales ou non virales) ou les cirrhoses graves, ou des antécédents d'affections hépatiques jusqu'à 3 mois après le retour à la normale des tests biologiques de la fonction hépatique ; adénomes ou carcinomes hépatiques.

- Tumeur maligne connue ou suspectée du sein.

- Pancréatite ou antécédent de pancréatite si elle est associée à une hypertriglycéridémie sévère.

- OPTIKINZY est contre-indiqué chez les filles qui n'ont pas atteint l'âge de la puberté - avant la ménarche.

OPTIKINZY est contre-indiqué lors de l'utilisation concomitante avec des médicaments contenant les associations ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (voir rubrique 4.5).

Si la patiente présente pour la première fois l'une de ces situations au cours de l'utilisation de OPTIKINZY, les comprimés doivent être arrêtés immédiatement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

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

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation d'OPTIKINZY doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate (incluant OPTIKINZY) ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. La décision d'utiliser OPTIKINZY doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à OPTIKINZY, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données 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 qui 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 qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6[1] développeront une TEV sur une période d'un an.

Les données disponibles à ce jour suggèrent que le risque de TEV associé à l'utilisation de CHC contenant du norgestimate est similaire à celui associé à l'utilisation de CHC contenant du lévonorgestrel.

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

Ce nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

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

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 d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

OPTIKINZY 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 bénéfice/risque 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/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont 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 de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si OPTIKINZY n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans 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 avis 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 des signes d'événements plus fréquents ou 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'?il, les symptômes peuvent débuter 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 cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). OPTIKINZY est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère 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 bénéfice/risque 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

Facteur de risque	Commentaire
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes 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 dans 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 avis 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 cérébrovasculaire) 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 cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, 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 ?il 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 de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le 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.

Tumeurs

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les COC pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le papillomavirus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 années qui suivent l'arrêt du COC.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendances à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé. Il est possible que, chez les utilisatrices de COC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez les utilisatrices de COC.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous COC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de COC plus fortement dosés (50 µg éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les COC plus faiblement dosés.

Autres pathologies

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

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un COC .

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous COC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du COC n'est justifiée que dans ces rares cas. La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non-contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un COC doit faire interrompre celui-ci. Le COC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des COC, bien que la responsabilité des COC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Les ?strogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angio-oedème héréditaire ou acquis.

La survenue d'anomalie hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le COC.

Les COC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un CHC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un COC.

Des cas d'aggravation de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous COC.

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.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous COC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.

Consultation/ examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par OPTIKINZY, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée 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 OPTIKINZY comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la 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.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des COC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux, (voir rubrique 4.2) ou de prise concomitante d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Troubles du cycle

Des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir sous COC en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si le COC a été pris tel que décrit dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le COC n'a pas été pris correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre le COC.

Chez certaines femmes, il peut exister une aménorrhée ou une oligoménorrhée après arrêt de la contraception hormonale, en particulier lorsque la femme présentait avant le début du traitement une telle condition.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) ne doivent pas être utilisées pendant la prise de l'association Norgestimate/ Ethinylestradiol (voir rubrique 4.5)

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Effets d'autres médicaments sur l'association norgestimate 250 microgrammes et éthinylestradiol 35 microgrammes.

Des interactions peuvent se produire avec un médicament qui induit des enzymes microsomales qui peuvent entraîner une clairance accrue des hormones sexuelles et qui, entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments, peut entraîner des saignements et/ ou un échec contraceptif.

Conduite à tenir

L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée après quelques semaines. Après l'arrêt de la pharmacothérapie, l'induction enzymatique peut être maintenue pendant environ 4 semaines.

Traitement à court terme

Les femmes traitées avec des médicaments inducteurs d'enzymes devraient utiliser temporairement une méthode barrière ou une autre méthode de contraception en plus du COC. La méthode barrière doit être utilisée pendant tout le traitement médicamenteux concomitant et pendant 28 jours après son arrêt.

Traitement à long terme

Chez les femmes ayant un traitement à long terme avec des substances actives inductrices d'enzymes, une autre méthode de contraception sûre et non hormonale est recommandée.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances qui augmentent la clairance des COC (efficacité diminuée des COC par induction enzymatique), par exemple : métabolisme hépatique Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine et médicament contre le VIH tels que ritonavir, névirapine et éfavirenz et éventuellement felbamate, griseofulvine, oxcarbazépine, topiramate et produits à base de plantes, le millepertuis (Hypericum perforatum).

Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glécaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3).

Par conséquent, les utilisatrices d'OPTIKINZY doivent passer à une autre méthode de contraception (par exemple, la contraception à base de progestatif ou les méthodes non hormonales) avant de commencer le traitement avec ces schémas thérapeutiques combinés. OPTIKINZY peut être redémarré 2 semaines après la fin du traitement avec ces schémas thérapeutiques combinés.

Substances à effet variable sur l'élimination des COC

Lorsqu'ils sont co-administrés avec des COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris des combinaisons avec des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques d'?strogène ou de progestatif. L'effet net de ces changements peut être cliniquement pertinent dans certains cas. Par exemple : Interférence avec la circulation entéro-hépatique

Ritonavir, névirapine.

Par conséquent, les informations de prescription de médicaments concomitants contre le VIH/VHC devraient être évaluées pour identifier les interactions potentielles et toutes les recommandations associées. En cas de doute, une méthode contraceptive barrière supplémentaire devrait être utilisée par les femmes sur un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Médicaments qui affectent l'absorption

Des médicaments qui augmentent la motilité gastro-intestinale, par ex. le métoclopramide, peuvent réduire l'absorption des hormones.

Le traitement par le charbon activé compromettra l'absorption des hormones stéroïdes.

Changements dans les niveaux plasmatiques de médicaments administrés conjointement pouvant avoir une importance clinique :

Les contraceptifs hormonaux combinés peuvent également affecter la pharmacocinétique de certains autres médicaments s'ils sont utilisés de manière concomitante.

Médicaments dont les niveaux plasmatiques peuvent être augmentés (en raison de l'inhibition du CYP). Les exemples comprennent :

- ciclosporine

- prednisolone
- théophylline

Les médicaments dont les taux plasmatiques peuvent être diminués (en raison de l'induction de la glucuronidation). Les exemples comprennent:

- lamotrigine

Tests de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, y compris les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénale et rénale, des taux plasmatiques de protéines (de transport), par ex. les globules de liaison aux corticostéroïdes et les fractions lipidiques/ lipoprotéiques, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les changements restent généralement dans les normes du laboratoire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Non indiqué pendant la grossesse. Confirmer la grossesse suspectée avant d'interrompre le traitement.

Le risque accru de TEV pendant la période post-partum devrait être pris en compte lors du redémarrage de OPTIKINZY (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

Les stéroïdes contraceptifs et/ ou leurs métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel. L'utilisation des COC est contre-indiquée pour les mères qui allaitent moins de 6 semaines post-partum (voir la section 4.3) et peut être utilisée uniquement sur décision médicale pour les mères qui allaitent entre 6 semaines et 6 mois post-partum (voir la section 4.4).

Il est déconseillé aux mères qui allaitent d'utiliser une pilule combinée puisque celle-ci diminue la quantité de lait excrétée ; il est plutôt conseillé d'utiliser une pilule progestative seule.

Fertilité

Le norgestimate, seul et en association avec l'éthinylestradiol, est un médicament anti-ovulant efficace. Après l'arrêt du traitement contraceptif oral, la patiente devra retarder la grossesse jusqu'à ce qu'au moins un cycle spontané normal ait eu lieu afin de pouvoir dater la grossesse. Une autre méthode contraceptive devra être utilisée pendant cette période.

L'association du norgestimate et de l'éthinylestradiol entraîne une suppression de la fertilité dépendante de la dose, une diminution de l'efficacité de l'implantation et de la taille de la portée et une augmentation de la résorption f?tale chez les rats femelles à tous les niveaux de dose. Il est modérément puissant dans le test progestatif standard in vivo qui mesure la prolifération de l'endomètre chez les lapins et bloque efficacement l'ovulation chez les rats, les hamsters et les lapins.

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

Aucune étude sur les effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a été effectuée. Aucun effet sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a été observé chez les utilisateurs de COC.

4.8. Effets indésirables

Description des effets indésirables sélectionnés

Un risque accru d'événements thrombotiques et thrombo-emboliques veineux et artériels, y compris l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, les attaques ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire a été observé chez les femmes utilisant des CHC, comme décrit plus en détail dans la rubrique 4.4.

Certains évènements indésirables (EI) qui ont été associés à une utilisation de contraceptifs oraux peuvent nécessiter une attention médicale immédiate et/ ou l'arrêt de l'utilisation de contraceptifs oraux. Ces EI comprennent : l'infarctus du myocarde, la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, les accidents vasculaires cérébraux, la thrombose de la veine rétinienne, le nouveau déclenchement de la migraine, le cancer du sein, les adénomes des tumeurs hépatiques, l'hypertension artérielle, l'angio-?dème, l'urticaire et l'hypersensibilité.

Des méthodes alternatives non hormonales de contraception doivent être utilisées pendant toute la période de réalisation des tests diagnostiques et de mise en place des mesures thérapeutiques appropriées.

Sur la base des données de sécurité combinées provenant de 5 essais cliniques, l'EI le plus fréquemment signalé (? 10%) était le mal de tête (27,9%). L'EI le plus fréquemment rapporté (? 10%) identifié depuis la mise sur le marché était la diarrhée (11,8%).

Les EI les plus communément rapportés (? 10%) dans le premier cycle de traitement dans les essais cliniques étaient : dysménorrhée (40,4%); nausées (29,1%); métrorragie (26,3%); trouble gastro-intestinal [signalé comme nausées ou vomissements] (24,6%) et règles anormales (16,9%). L'incidence de ces EI a été la plus élevée dans le cycle 1 et a diminué avec le temps à l'exception de la dysménorrhée. La plus forte incidence de vomissement s'est produite au cycle 12 (11,8%).

Les 5 essais cliniques (2 essais randomisés contrôlés actifs et 3 essais ouverts non contrôlés), qui ont été utilisés pour évaluer la sécurité de l'association Norgestimate / Ethinylestradiol, comprenaient 1 891 femmes en bonne santé en âge de procréer. Dans 3 essais, les sujets ont été suivis pendant une période allant jusqu'à 24 cycles et dans les 2 autres essais jusqu'à 12 cycles. Une étude additionnelle non contrôlée (n = 8 331) a signalé des EI par cycle de traitement pendant une période allant jusqu'à 24 cycles. Comme la fréquence des EI varie en fonction du cycle de traitement, l'incidence du cycle le plus élevé a été utilisée pour attribuer l'EI à une catégorie de fréquence.

Le tableau ci-dessous présente tous les EI qui ont été rapportés avec l'utilisation de l'association Norgestimate/ Ethinylestradiol dans des essais cliniques ou après la commercialisation avec des comprimés associant norgestimate et éthinylestradiol.

Les catégories de fréquence affichées utilisent la convention suivante : très fréquent (> 1/10); commun (> 1/100 à < 1/10); peu commun (> 1/1000 à < 1/100); rare (> 1/10 000 à < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); et indéterminé (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).

Infections et infestations	
Fréquent	Infection urinaire, infection vaginale
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	
Peu fréquent	Dysplasie cervicale
Rare	Kyste mammaire

Fréquence indéterminée	Adénome hépatique, cancer du sein, tumeur bénigne du sein, hyperplasie nodulaire focale, fibroadénome du sein
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Aggravation des symptômes d'un angio-?dème héréditaire ou acquis
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Rétention hydrique
Peu fréquent	Augmentation et diminution de l'appétit, modification du poids
Rare	Troubles de l'appétit
Fréquence indéterminée	Dyslipidémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Modification de l'humeur, dépression, nervosité, insomnie
Peu fréquent	Anxiété, modifications de la libido
Rare	Perte de libido
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Migraines, étourdissement
Peu fréquent	Syncope, paresthésie
Fréquence indéterminée	Accident cérébrovasculaire, convulsion
Affections oculaires	
Peu fréquent	Gène visuelle, sécheresse oculaire
Fréquence indéterminée	Intolérance aux lentilles de contact, thrombose veineuse rétinienne*
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Rare	Tachycardie
Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Thrombose, hypertension, bouffées de chaleur
Fréquence indéterminée	Thromboses veineuses profondes*
Rare	Thrombo-embolie veineuse Thrombo-embolie artérielle
Affections respiratoires, thoraciques, médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée
Fréquence indéterminée	Embolie pulmonaire*
Affections gastro-intestinales	

Très fréquent	Troubles gastro-intestinaux, vomissement, diarrhée, nausée
Fréquent	Douleurs gastro-intestinales, douleurs abdominales, distension abdominale, constipation, flatulence
Rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Acné, rash
Peu fréquent	Alopécie, hirsutisme, urticaire, prurit, érythème, décoloration cutanée
Rare	Hyperhidrose, réaction de photosensibilité
Fréquence indéterminée	Angio-oedème, érythème noueux, sueurs nocturnes
Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	
Fréquent	Spasmes musculaires, douleurs dans les extrémités, douleur au dos
Peu fréquent	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très fréquent	Dysménorrhée, métrorragie, hémorragies de privation anormales
Fréquent	Aménorrhée, pertes génitales, douleur mammaire
Peu fréquent	Ecoulement mammaire, gonflement mammaire, kystes ovariens, sécheresse vulvovaginale
Rare	Pertes vaginales
Fréquence indéterminée	Suppression de la lactation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur à la poitrine, ?dème, asthénie
Investigations	
Fréquent	Augmentation du poids
Peu fréquent	Diminution du poids

* Non vu dans les essais cliniques, la fréquence ne peut pas être estimée. Voir la section 4.4 pour la fréquence en fonction des taux de déclaration standard pour les contraceptifs hormonaux combinés similaires.

Interactions

Les saignements et/ ou l'échec contraceptif peuvent résulter des interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec des contraceptifs oraux (voir la section 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a mis en évidence de problèmes graves de santé. Les symptômes pouvant survenir sont: nausées, vomissements et saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et ?strogènes en associations fixes, code ATC : G03AA11.

OPTIKINZY agit par inhibition des gonadotrophines grâce aux actions ?strogéniques et progestatives de l'éthinylestradiol et du norgestimate. Le principal mécanisme d'action est l'inhibition de l'ovulation, mais les modifications au niveau de la glaire cervicale, de la motilité des trompes de Fallope et de l'endomètre peuvent également contribuer à l'efficacité du produit.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le norgestimate et l'éthinylestradiol sont absorbés rapidement après administration orale. Après une administration unique ou multiple (trois cycles) de Norgestimate/ Ethinylestradiol, les concentrations sériques de norgestimate restent inférieures à la limite de quantification des métabolites (0,1 ng / mL) du norgestimate, la norelgestromine et le norgestrel, se trouvent dans des concentrations mesurables en circulation, atteignant des niveaux sériques maximaux environ 1,5 heure après la dose. L'augmentation de la Cmax et de l'ASC pour la norelgestromine est proportionnelle à la dose après administration de 0,180 à 0,250 mg de norgestimate. Les concentrations sériques d'éthinylestradiol sont mesurables dans les 0,5 h suivant l'administration, atteignant des niveaux de pointe environ 1,2 heure après la dose.

Distribution

La norelgestromine et le norgestrel sont fortement liés (> 97%) aux protéines sériques. La norelgestromine est liée à l'albumine mais pas à la SHBG, tandis que le norgestrel est lié principalement au SHBG et, dans une moindre mesure, à l'albumine. L'éthinylestradiol est fortement lié à l'albumine sérique.

Des études ont montré que le manque de liaison de la norelgestromine à la SHBG est unique par rapport à d'autres progestatifs dans les contraceptifs oraux et joue un rôle clé dans l'amélioration de son activité biologique. En revanche, le norgestrel formé du norgestimate est largement lié à SHBG, ce qui limite son activité biologique.

Biotransformation

Le norgestimate est rapidement métabolisé par des mécanismes de premier passage (intestinal et/ ou hépatique) en norelgestromine (concentrations sériques maximales observées dans les 2 heures) et en norgestrel, tous deux progestatifs pharmacologiquement actifs. L'éthinylestradiol est métabolisé par divers métabolites hydroxylés et leurs conjugués glucuronide et sulfate.

Élimination

La norelgestromine et le norgestrel et l'éthinylestradiol sont ensuite métabolisés et leurs métabolites sont éliminés par voie rénale et fécale. Les valeurs de demi-vie d'élimination à l'état stationnaire étaient de 10 à 15 heures pour l'éthinylestradiol, 24,9 heures pour la norelgestromine et 45 heures pour le norgestrel. Après l'administration de ^{14}C-norgestimate, 47% de la radioactivité administrée a été éliminée dans l'urine et 37% dans les fèces.

Pharmacocinétique à l'état stable

Après l'administration de 0,250 mg de norgestimate/ 0, 035 mg d'éthinylestradiol, l'ASC_{0-24h} moyen à l'état d'équilibre, basé sur des taux sériques non liés à SHBG, était de 18,1 h ng / mL pour la norelgestromine et 3,64 h ng / mL pour le norgestrel. L'ASC pour le norgestrel suite à l'administration de 0,250 mg de norgestimate/ 0, 035 mg d'éthinylestradiol, correspond à l'exposition après une dose de lévonorgestrel d'environ 30 microgrammes en association avec l'éthinylestradiol.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour les humains en plus de ceux déjà mentionnés dans d'autres sections du RCP. Entre autres, ces études ont inclus des études de toxicité, de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité pour la reproduction à dose unique et répétée menées avec l'association du norgestimate et de l'éthinylestradiol.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimés bleus :

Lactose anhydre, lactose monohydraté, povidone K-25, dl-?-tocophérol, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, amidon prégélatinisé (amidon 1500), stéarate de magnésium, laque aluminique de carmin d'indigo (E132).

Comprimés vert clair :

Lactose anhydre, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, oxyde de fer jaune, laque aluminique FD & C bleu n°1, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger le produit de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/PVDC/Aluminium de 28 comprimés. Chaque plaquette est emballée dans un sachet en aluminium tri-laminé.

Boites de 28, 84, 168, 364 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

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

LABORATOIRES MAJORELLE
6 RUE COPERNIC
75116 PARIS

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

- 34009 301 333 7 8 : 21 comprimés bleus et 7 comprimés vert clair (PVC/PVDC/Aluminium). Boite de 1 plaquette.

- 34009 301 333 8 5 : 21 comprimés bleus et 7 comprimés vert clair (PVC/PVDC/Aluminium). Boite de 3 plaquettes.

- 34009 301 334 0 8 : 21 comprimés bleus et 7 comprimés vert clair (PVC/PVDC/Aluminium). Boite de 6 plaquettes.

- 34009 550 495 6 2 : 21 comprimés bleus et 7 comprimés vert clair (PVC/PVDC/Aluminium). Boite de 13 plaquettes.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>
<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I