

## Notice : Information de l'utilisateur

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

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

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

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

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

#### Que contient cette notice ?

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

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

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

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

Il est utilisé pour empêcher une grossesse.

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

##### Remarques générales

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

#### **Dans quels cas vous ne devez jamais utiliser EVRA**

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

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

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

### **Dans quels cas devez-vous faire attention avec EVRA**

Dans quels cas devez-vous contacter votre médecin ?

#### Consultez un médecin de toute urgence

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

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

### **Avertissements et précautions**

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

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

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

- si vous êtes atteinte de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique (maladies inflammatoires chroniques des intestins) ;
- si vous avez un lupus érythémateux disséminé (LED) (une maladie qui affecte votre système de défenses naturelles) ;
- si vous avez un syndrome hémolytique et urémique (SHU) (un trouble de la coagulation sanguine qui entraîne une défaillance des reins) ;
- si vous avez une drépanocytose (une maladie héréditaire touchant les globules rouges) ;
- si vous avez des taux élevés de graisses dans le sang (hypertriglycémie) ou des antécédents familiaux de ce trouble. L'hypertriglycémie a été associée à une augmentation du risque de pancréatite (inflammation du pancréas) ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une durée prolongée (reportez-vous à la rubrique 2, « Caillots sanguins ») ;
- si vous venez juste d'accoucher, vous êtes exposée à un risque augmenté de caillots sanguins. Vous devez demander à votre médecin combien de temps après l'accouchement vous pouvez commencer à prendre EVRA ;
- si vous avez une inflammation des veines situées sous la peau (thrombophlébite superficielle) ;
- si vous avez des varices.

## CAILLOTS SANGUINS

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

Les caillots sanguins peuvent se former

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

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

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

## COMMENT RECONNAÎTRE UN CAILLOT SANGUIN

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

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

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

## CAILLOTS SANGUINS DANS UNE VEINE

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

- Un lien a été établi entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés et l'augmentation du risque de caillots sanguins dans les veines (thrombose veineuse). Cependant, ces effets indésirables sont rares. Le plus souvent, ils surviennent pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné.
- Lorsqu'un caillot sanguin se forme dans une veine d'une jambe ou d'un pied, il peut provoquer une thrombose veineuse profonde (TVP).
- Si le caillot sanguin migre de la jambe vers le poumon, il peut provoquer une embolie pulmonaire.
- Dans de très rares cas, un caillot peut se former dans une veine d'un autre organe, comme l'œil (thrombose veineuse rétinienne).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin dans une veine

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

- si vous avez un surpoids important (indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>) ;
- si l'un des membres de votre famille proche a eu un caillot sanguin dans une jambe, un poumon ou un autre organe à un âge relativement jeune (p. ex. avant l'âge de 50 ans). Si tel est le cas, vous pourriez être atteinte d'un trouble héréditaire de la coagulation sanguine ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une période prolongée en raison d'une blessure ou d'une maladie, ou si votre jambe est plâtrée. Il pourra être nécessaire d'interrompre l'utilisation d'EVRA plusieurs semaines avant l'opération chirurgicale et/ou tant que votre mobilité est réduite. Si vous devez arrêter d'utiliser EVRA, demandez à votre médecin à quel moment vous pourrez recommencer à l'utiliser ;
- avec l'âge (en particulier au delà de 35 ans) ;
- si vous avez accouché dans les quelques semaines précédentes.

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

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

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

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

## CAILLOTS SANGUINS DANS UNE ARTÈRE

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

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

### Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin dans une artère

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

- avec l'âge (au-delà de 35 ans) ;
- **si vous fumez.** Lors de l'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné tel qu'EVRA, il est conseillé d'arrêter de fumer. Si vous ne parvenez pas à arrêter de fumer et si vous êtes âgée de plus de 35 ans, votre médecin pourra vous conseiller d'utiliser une méthode de contraception différente ;
- si vous êtes en surpoids ;
- si vous avez une pression artérielle élevée ;
- si un membre de votre famille proche a déjà eu une crise cardiaque ou un AVC à un âge relativement jeune (avant l'âge de 50 ans). Si tel est le cas, votre risque de faire une crise cardiaque ou un AVC pourrait également être plus élevé ;

- si vous, ou un membre de votre famille proche, avez un taux de graisses élevé dans le sang (cholestérol ou triglycérides) ;
- si vous avez des migraines, en particulier des migraines avec aura ;
- si vous avez des problèmes cardiaques (maladie de la valve cardiaque, trouble du rythme appelé fibrillation auriculaire) ;
- si vous êtes diabétique.

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

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

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

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

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

### **Maladies sexuellement transmissibles**

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

### **Analyses médicales**

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

### **Enfants et adolescents**

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

### **Autres médicaments et EVRA**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre d'autres médicaments .

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

Informez votre médecin si vous prenez :

- Certains médicaments antirétroviraux utilisés pour traiter le VIH/SIDA (comme le nelfinavir, le ritonavir, la névirapine, l'éfavirenz)
- Des médicaments pour traiter les infections (comme la rifampicine, la rifabutine, la griséofulvine, les pénicillines et les tétracyclines)
- Des médicaments anticonvulsivants (comme le topiramate, le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, la primidone, l'oxcarbazépine, le felbamate, l'acétate d'eslicarbazépine et le rufinamide)
- Du (fos)aprépitant (un médicament pour traiter les nausées)
- Du bosentan (un médicament pour traiter l'hypertension dans les vaisseaux sanguins du poumon)
- Du millepertuis (une plante médicinale utilisée pour lutter contre la dépression). Vous ne devez pas prendre de millepertuis lorsque vous utilisez EVRA.

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

EVRA peut diminuer l'efficacité de certains médicaments comme :

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

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

### **Grossesse et allaitement**

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

Si vous pensez que vous pouvez être enceinte ou prévoyez d'avoir un enfant, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

## Risques liés à l'utilisation des contraceptifs œstroprogestatifs

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

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

## Contraceptifs œstroprogestatifs et cancer

### Cancer du col de l'utérus

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

### Cancer du sein

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

### Cancer du foie

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

## 3. Comment utiliser EVRA

Utilisez toujours ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien.

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

### Combien de dispositifs utiliser

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

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

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

### **Si vous passez d'une pilule œstroprogestative à EVRA**

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

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

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

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

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

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

- Vous pouvez commencer ce médicament n'importe quel jour en relais d'une pilule progestative ou le jour de retrait d'un implant ou à la date à laquelle la prochaine injection était prévue
- Appliquez le dispositif le premier jour suivant l'arrêt de la pilule progestative, le retrait de l'implant ou la date prévue de votre prochaine injection
- Utilisez un contraceptif non hormonal jusqu'au 8<sup>ème</sup> jour, lorsque vous changerez votre dispositif.

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

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

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

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

- Parlez-en à votre médecin

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

### **Après un accouchement**

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

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

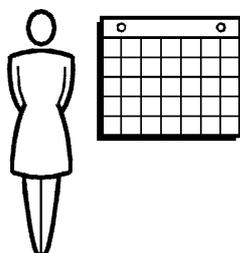
## Si vous allaitez

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

## Recommandations importantes à suivre pendant l'utilisation du dispositif

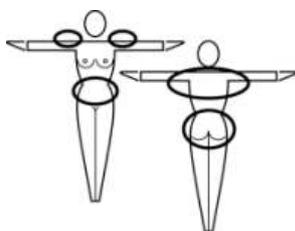
- Changez EVRA le même jour de chaque semaine. Ceci parce qu'il est conçu pour être utilisé pendant 7 jours
- Ne restez jamais sans porter de dispositif pendant plus de 7 jours de suite
- Ne portez qu'un dispositif à la fois
- Ne pas découper ou altérer le dispositif de quelque manière que ce soit
-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

## Comment utiliser le dispositif :



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

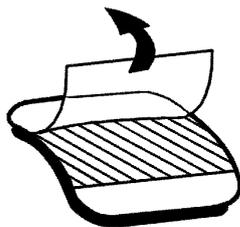
- Appliquez votre premier dispositif au cours des 24 heures qui suivent le début de vos règles
- Si vous appliquez le dispositif après le 1<sup>er</sup> jour de vos règles, utilisez un contraceptif non hormonal jusqu'au 8<sup>ème</sup> jour, lorsque vous changerez votre dispositif
- **Le jour où vous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



Choisissez un endroit où placer le dispositif sur votre corps.

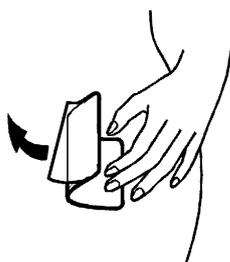
- Appliquez toujours le dispositif sur la peau propre, sèche, sans poil
- Positionnez le au niveau d'une fesse, de l'abdomen, de la partie supérieure extérieure du bras ou du haut du dos, à un endroit sans risques de friction à cause de vêtements serrés
- **N'appliquez jamais de dispositif sur vos seins.**

Ouvrez le sachet en aluminium avec vos doigts



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

Appliquez le dispositif sur votre peau

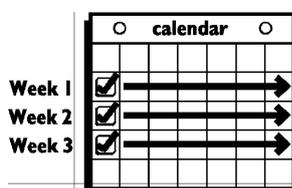


- Puis retirez l'autre moitié du film protecteur
- Appuyez fermement sur le dispositif avec la paume de la main pendant 10 secondes
- Veillez à ce que les bords adhèrent bien.

Portez le dispositif pendant 7 jours (une semaine)



- Lors du premier « Jour de Changement de Dispositif », le 8<sup>ème</sup> jour, décollez le dispositif usagé
- Appliquez immédiatement un nouveau dispositif.



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

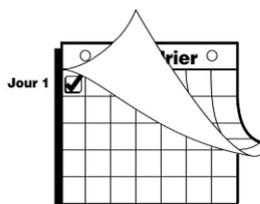
**Afin de prévenir les irritations, ne placez pas le nouveau dispositif exactement au même endroit que votre dispositif précédent.**



Ne portez pas de dispositif au cours de la Semaine 4 (du 22<sup>ème</sup> au 28<sup>ème</sup> jour).

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

Lors de votre cycle suivant de quatre semaines



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

Si vous souhaitez changer votre « Jour de Changement de Dispositif » pour un autre jour de la semaine, veuillez en discuter avec votre médecin. Vous devez terminer le cycle en cours et retirer le 3<sup>ème</sup> dispositif le jour habituel. Pendant la 4<sup>ème</sup> semaine, vous pouvez choisir un nouveau jour de

Changement et appliquer le 1<sup>er</sup> dispositif ce jour là. La période durant laquelle vous ne portez pas de dispositif ne doit jamais durer plus de 7 jours.

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

### **Activités quotidiennes pendant l'utilisation des dispositifs**

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

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

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

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

### **Si vous trouvez difficile de vous souvenir de changer votre dispositif**

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

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

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

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

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

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

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

## **Si vous avez oublié de changer votre dispositif**

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

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

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

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

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

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

Aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire.

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

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

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

Si vous avez oublié de retirer votre dispositif :

- Retirez-le dès l'oubli constaté
- Entamez un nouveau cycle lors de votre « Jour de Changement de Dispositif » normal, le lendemain du Jour 28

Aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire.

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

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

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

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

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

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

Retirez les dispositifs et consultez votre médecin immédiatement.

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

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

#### **Si vous arrêtez d'utiliser EVRA**

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

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

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

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

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

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

- Céphalées
- Nausées
- Tension mammaire.

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

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

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

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

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

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

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

- Cancer du sein, du col de l'utérus ou du foie
- Problèmes à l'emplacement du dispositif sur la peau tels qu'une éruption cutanée avec des cloques ou des ulcères
- Tumeurs non cancéreuses (bénignes) au niveau du sein ou du foie
- Fibrome utérin (dans l'utérus)
- Colère ou sensation de frustration
- Augmentation de l'intérêt pour les relations sexuelles
- Goût anormal
- Problèmes lorsque vous portez des lentilles de contact
- Augmentation importante et soudaine de la pression artérielle (crise hypertensive)
- Inflammation de la vésicule biliaire ou du colon
- Cellules anormales au niveau de votre col de l'utérus
- Taches brunâtres diffuses ou regroupées sur le visage
- Calculs biliaires ou voies biliaires bouchées
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux
- Taux anormaux de sucre ou d'insuline dans le sang
- Gonflement du visage, de la bouche, de la gorge ou de la langue
- Eruption cutanée avec des nodules rouges et douloureux sur les tibias et les jambes
- Démangeaisons de la peau
- Peau présentant des rougeurs, des démangeaisons, des squames et une desquamation
- Suppression de la lactation
- Pertes vaginales
- Rétention d'eau dans les jambes
- Rétention d'eau
- Gonflement des bras, des mains, des pieds ou des jambes.

## **Si vous avez des troubles de l'estomac**

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

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

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

## **5. Comment conserver EVRA**

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

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

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

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

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient EVRA**

Les substances actives sont la norelgestromine et l'éthinylestradiol. Chaque dispositif transdermique de 20 cm<sup>2</sup> contient 6 mg de norelgestromine et 600 microgrammes d'éthinylestradiol. Les substances actives sont délivrées pendant 7 jours à raison de 203 microgrammes de norelgestromine et 34 microgrammes d'éthinylestradiol délivrés en moyenne par 24 heures.

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

### **Qu'est-ce qu'EVRA et contenu de l'emballage extérieur**

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché : Janssen-Cilag International N.V., Turnhoutseweg, 30, B-2340 Beerse, Belgique.

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

JANSSEN-CILAG NV/SA  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: + 32 14 64 94 11

#### **Lietuva**

UAB „Johnson & Johnson“  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Бизнес Парк София,  
Младост 4, сграда 4, етаж 3  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG NV/SA  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tél/Tel: + 32 14 64 94 11

#### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.  
Karla Engliše 3201/6  
CZ-150 00 Praha 5  
Tel. +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel: +36 1 884 2858

#### **Danmark**

JANSSEN-CILAG A/S  
Hammerbakken 19  
Postboks 149  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

#### **Malta**

A.M.Mangion Ltd  
Triq Ġdida fi Triq Valletta  
Luqa LQA 6000  
Malta  
Tel:+356 2397 6000

#### **Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137-955- 955

#### **Nederland**

JANSSEN-CILAG B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Eesti**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Eesti filiaal  
Lõõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: 0030 210 8090000

**España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

JANSSEN-CILAG  
1, rue de Camille Desmoulins  
TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux Cedex 9  
Tél: 0800 25 50 75  
/+ 33 1 55 00 44 44

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

JANSSEN-CILAG AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Iceland  
Simi: (+354) 535 7000

**Italia**

JANSSEN-CILAG SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02/2510.1

**Norge**

JANSSEN-CILAG AS  
Drammensveien 288  
NO-0283 Oslo  
Tlf: + 47 24 12 65 00

**Österreich**

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH.  
Vorgartenstraße 206B  
AT-1020 Wien  
Tel:+43 1 610 300

**Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.  
ul. Hłżecka 24,  
PL- 02-135 Warszawa  
Tel.: + 48 22 -237 60 00

**Portugal**

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21-4368835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr.11 - 15  
013714 București  
Tel: +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000, Ljubljana  
Tel. + 386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Janssen, Johnson & Johnson, s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
821 08 Bratislava  
Slovak republic  
Tel. +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
PUH/TEL: +358 20 7531 300

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά, 2234 Λευκωσία  
Τελ: 00 357 22 207 700

**Sverige**

JANSSEN-CILAG AB  
Box 7073  
SE-192 07 Sollentuna  
Tel: +46 8 626 50 00

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
filiale Latvija  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

JANSSEN-CILAG Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .**

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

## **Annexe IV**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché et explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC**

## Conclusions scientifiques et motifs des conclusions

Le CHMP a examiné la recommandation du PRAC ci-dessous, datée du 10 octobre 2013, concernant les contraceptifs hormonaux associés contenant les hormones chlormadinone, désogestrel, diénogest, drospirénone, étonogestrel, gestodène, norelgestromine, norgestimate ou nomégestrol.

### 1 – Résumé général de l'évaluation scientifique

Les médicaments contenant les hormones chlormadinone, désogestrel, diénogest, drospirénone, étonogestrel, gestodène, norelgestromine, norgestimate ou nomégestrol sont autorisés dans l'Union européenne en tant que contraceptifs hormonaux associés (CHA). Ce sont des associations de différentes doses d'éthinylestradiol (EE) ou d'estradiol (E2).

En février 2013, l'Agence française des médicaments (ANSM) a mis en œuvre une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, sur la base du fait que le rapport bénéfice/risque de ces contraceptifs hormonaux associés était devenu défavorable dans l'indication de contraception actuellement autorisée, en raison de l'augmentation du risque de thromboembolie (TE), et qu'il était donc de l'intérêt de l'Union de transmettre l'affaire au PRAC. Le PRAC a été invité à formuler une recommandation sur la question de savoir si les médicaments contenant les hormones chlormadinone, désogestrel, diénogest, drospirénone, étonogestrel, gestodène, norelgestromine, norgestimate ou nomégestrol, associées à un oestrogène (éthinylestradiol ou estradiol), doivent être restreints et/ou s'il convient de prendre une ou plusieurs autre(s) mesure(s) réglementaire(s).

Le PRAC a passé en revue toutes les données disponibles issues d'études cliniques, d'études pharmaco-épidémiologiques, de la littérature publiée, de l'expérience après commercialisation, y compris les réponses soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (titulaires des AMM) par écrit et lors d'explications orales, ainsi que les points de vue exprimés lors d'une réunion d'experts *ad hoc* sur l'efficacité et la sécurité des CHA, en particulier en ce qui concerne le risque de thromboembolie.

Les événements thromboemboliques sont des événements indésirables, qui surviennent en général dans une veine de la jambe (thrombose veine profonde, TVP). Si le diagnostic n'est pas posé et qu'aucun traitement n'est instauré ou si des symptômes clairs de thrombose ne sont pas identifiables, le caillot peut remonter dans les poumons (embolie pulmonaire, EP) ou le cerveau (embolie cérébrale, EC). Une erreur de diagnostic est possible, car la TE présente des symptômes diffus et est un événement rare dans une population de femmes jeunes et en bonne santé. Globalement, les événements thromboemboliques veineux (ETV) pourraient être fatals dans 1 à 2 % des cas. Les facteurs de risque connus pour les ETV sont des antécédents d'ETV, la grossesse, un traumatisme, une intervention chirurgicale, l'immobilisation (p. ex. après une opération ou des vols de longue durée), l'obésité et le tabagisme (c'est-à-dire toutes les situations d'un état prothrombotique). Il y a également certains défauts héréditaires de thrombophilie, qui augmentent le risque. Il est par conséquent recommandé dans les informations sur le produit de ces médicaments de vérifier les antécédents personnels et familiaux d'ETV avant de prescrire des médicaments à base de CHA.

De nombreuses études ont porté sur l'évaluation du risque d'ETV et de ses complications (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) chez les utilisatrices des différents CHA. Le présent examen a confirmé le précédent sentiment que le niveau du risque d'ETV pour les CHA contenant de faibles doses d'éthinylestradiol (éthinylestradiol < 50 µg) est faible, mais des différences de risque de survenue d'un ETV ont été observées entre la majorité des produits, selon le type de progestogène qu'ils contiennent. Sur la base de la totalité des données disponibles, le PRAC a conclu que le risque d'ETV diffère d'un produit à l'autre, les médicaments présentant le risque le plus faible étant ceux qui contiennent les progestogènes lévonorgestrel, noréthistérone et

norgestimate. Pour certains produits (à savoir ceux à base de chlormadinone, diénogest, nomégestrol), il y a actuellement des données insuffisantes pour établir que le risque est comparable à celui des produits dont le risque est le plus faible. Pour la chlormadinone, ce point fera l'objet d'une étude de sécurité après commercialisation, qui est discutée plus en détail ci-dessous. Pour le diénogest et le nomégestrol, des études sont en cours et les résultats seront soumis lorsqu'ils seront disponibles.

Le risque d'ETV avec les CHA diffère entre les produits en fonction du type de progestogène qu'ils contiennent. Après évaluation de toutes les données disponibles, le PRAC a conclu que:

- l'incidence estimée du risque est la plus faible avec les CHA contenant les progestogènes lévonorgestrel, norgestimate et noréthistérone: il est estimé que chaque année il y aura entre 5 et 7 cas d'ETV pour 10 000 femmes qui utilisent ces médicaments;
- l'incidence estimée du risque est plus élevée avec les progestogènes étonogestrel et norelgestromine, avec 6 à 12 cas annuellement pour 10 000 femmes;
- l'incidence estimée du risque est également plus élevée avec les progestogènes gestodène, désogestrel, drospirénone, avec 9 à 12 cas annuellement pour 10 000 femmes;
- pour les CHA contenant les progestogènes chlormadinone, diénogest et nomégestrol, les données disponibles sont insuffisantes pour comparer le risque avec celui des autres CHA.

Par comparaison avec les femmes qui n'utilisent pas de CHA (non utilisatrices) et qui ne sont pas enceintes, il y aura environ 2 cas d'ETV chaque année pour 10 000 femmes.

Il a été montré que le risque d'ETV chez une femme est le plus élevé la première année qui suit le début de la prise de contraceptifs hormonaux ou lorsqu'elle reprend le traitement après une période sans utilisation d'au moins un mois (Dinger *et al.*, 2007, Sidney *et al.*, 2013). Après un risque initial plus élevé pendant la première année d'utilisation, le risque revient à un niveau constant plus faible. Le risque d'ETV est également plus élevé en présence de facteurs de risque intrinsèques. Compte tenu du fait que les facteurs de risque d'ETV changent au fil du temps, le PRAC a fait remarquer que le risque individuel doit être réévalué périodiquement.

Il est connu que le risque de thromboembolie artérielle (TEA) (infarctus du myocarde, accident cérébrovasculaire) est également augmenté lors de l'utilisation de CHA; il n'y avait cependant pas de preuve de différences entre les CHA quant à leur risque relatif de TEA.

Par conséquent, sur la base des éléments de preuves disponibles, le PRAC a reconnu que les bénéfices associés à l'utilisation d'un CHA sont largement supérieurs au risque d'événements indésirables graves chez la plupart des femmes. Il n'y avait pas de preuve de différences entre ces médicaments en termes d'effets bénéfiques. Le PRAC a toutefois recommandé des mesures de routine de minimisation des risques, notamment un renforcement de la formulation des informations sur le produit pour refléter les connaissances actuelles des risques (taux d'incidence), ainsi que des symptômes des ETV et des TEA et une clarification des situations dans lesquelles ces produits sont contre-indiqués. En particulier, ces médicaments doivent être contre-indiqués chez les patientes présentant des facteurs de risques multiples, chez les patientes ayant subi une intervention chirurgicale avec une immobilisation prolongée, chez les patientes qui fument et les patientes ayant des antécédents ou une prédisposition héréditaire de thromboembolie. En outre, une information proactive a été recommandée pour communiquer le résultat du présent examen et attirer l'attention sur le risque d'événements thromboemboliques à l'aide d'une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC).

De plus, le PRAC a imposé une étude de sécurité après commercialisation, afin de mieux caractériser le risque relatif d'événements thromboemboliques dus à la chlormadinone par comparaison avec les médicaments contenant du lévonorgestrel.

## Rapport bénéfice/risque

Compte tenu de tous les éléments ci-dessus, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments Evra, Ioa et Zoely pour l'indication de contraception reste favorable, sous réserve d'inclure les restrictions, mises en garde et autres modifications convenues dans les informations sur le produit. De plus, les titulaires des autorisations de mise sur le marché pour les produits contenant de la chlormadinone doivent mener une étude de sécurité après commercialisation.

## Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- le PRAC a pris en considération la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant des contraceptifs hormonaux associés;
- le PRAC a passé en revue toutes les données disponibles issues d'études cliniques, d'études pharmaco-épidémiologiques, de la littérature publiée, de l'expérience après commercialisation, y compris les réponses soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (titulaires des AMM) par écrit et lors d'explications orales, relatives à l'efficacité et à la sécurité des médicaments contenant des contraceptifs hormonaux associés, en particulier en ce qui concerne le risque de thromboembolie. Le PRAC a confirmé le risque connu de thromboembolie des médicaments contenant des contraceptifs hormonaux associés et a recommandé de mentionner clairement les symptômes des événements thromboemboliques, ainsi que les facteurs de risque d'événements thromboemboliques;
- le PRAC a estimé qu'au vu des données de sécurité actuellement disponibles, le rapport bénéfice/risque des contraceptifs hormonaux associés est favorable, sous réserve d'apporter des restrictions, mises en garde et autres modifications aux informations sur le produit. En particulier, ces médicaments doivent être contre-indiqués chez les patientes présentant des facteurs de risque multiples (surpoids, tabagisme, hypertension, avancée en âge, etc.), chez les patientes ayant subi une intervention chirurgicale majeure avec une immobilisation prolongée et chez les patientes ayant des antécédents ou une prédisposition héréditaire de thrombose veineuse. D'autres modifications des informations sur le produit aideront à mieux informer les professionnels de la santé et les femmes sur le risque de thromboembolie;
- le PRAC est d'avis que les bénéfices des médicaments contenant des contraceptifs hormonaux associés restent supérieurs aux risques dans l'indication de contraception;
- le PRAC a considéré que des données complémentaires sont nécessaires pour les contraceptifs hormonaux associés contenant de la chlormadinone et a imposé la réalisation d'une étude de sécurité post-autorisation (PASS), pour évaluer le risque relatif d'événements thromboemboliques dus à ces produits, par comparaison avec ceux contenant du lévonorgestrel,

en conséquence, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments Evra, Ioa et Zoely dans l'indication de contraception reste favorable, sous réserve des conditions, restrictions, mises en garde et autres modifications à apporter aux informations sur le produit et des mesures additionnelles de minimisation des risques convenues.

## **2 – Explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP a approuvé l'ensemble des conclusions scientifiques et des motifs de la recommandation. Cependant, le CHMP a considéré que la rubrique Fertilité, grossesse et allaitement du RCP doit être modifiée pour mentionner l'augmentation du risque d'ETV pendant la période du post-partum, pour assurer la cohérence avec la rubrique des mises en garde du RCP.

La phrase suivante a donc été ajoutée dans la rubrique Grossesse du RCP:

«L'augmentation du risque d'ETV pendant la période du post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de [nom de spécialité] (voir les rubriques 4.2 et 4.4).»

Aucune autre modification n'a été jugée nécessaire.

### **Avis du CHMP**

Le CHMP, après examen de la recommandation du PRAC datée du 10 octobre 2013 conformément à l'article 107 *duodecies*, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, est d'avis que les autorisations de mise sur le marché pour Evra, Ioa et Zoely doivent être modifiées. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice révisés figurent respectivement dans les annexes I et IIIB pour Evra, Ioa et Zoely.