

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

EVRA, dispositif transdermique

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque dispositif transdermique de 20 cm<sup>2</sup> contient 6 mg de norelgestromine (NGMN) et 600 microgrammes d'éthinylestradiol (EE).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Dispositif transdermique.

EVRA est un dispositif transdermique mince de type matriciel, composé de trois couches.

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

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1. Indications thérapeutiques**

Contraception féminine

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

### **4.2. Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

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

Un seul patch doit être porté à la fois.

Le patch usagé est retiré et immédiatement remplacé par un nouveau à un jour fixe de la semaine (jour de changement), aux 8<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> jours du cycle. Le changement de patch peut être effectué à tout moment du jour de changement prévu. La quatrième semaine à partir du 22<sup>ème</sup> jour est un intervalle libre sans patch.

Un nouveau cycle de contraception débute le jour suivant la semaine d'intervalle libre ; le patch suivant d'EVRA doit être appliqué, même si aucun saignement n'est intervenu ou si les saignements ne sont pas terminés.

La période sans patch entre deux cycles d'administration ne doit en aucune circonstance dépasser 7 jours. Si cette période sans patch dépasse 7 jours, il est possible que l'utilisatrice ne soit pas protégée contre le risque de grossesse. Un contraceptif non hormonal doit alors être utilisé simultanément pendant 7 jours. Comme pour les contraceptifs œstroprogestatifs oraux, le risque d'ovulation augmente chaque jour au-delà de la période recommandée sans contraceptif. Si un rapport potentiellement fécondant est intervenu au cours d'une telle période prolongée sans patch, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

### Mode d'administration

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

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

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

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

Les patchs usagés doivent être éliminés avec précautions selon les instructions de la section 6.6.

### Comment commencer EVRA

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

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

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

#### *En relais d'un contraceptif œstroprogestatif oral*

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

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

### *En relais d'une méthode progestative*

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

### *Après un avortement ou une fausse-couche*

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

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

### *Après un accouchement*

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

Pour les femmes qui allaitent, se reporter à la section 4.6

### Que faire si le patch se décolle entièrement ou partiellement

Si le patch EVRA se décolle complètement ou partiellement et reste décollé, la quantité de produit médicamenteux administrée est insuffisante.

Si EVRA reste même partiellement décollé :

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

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

### Si les jours de changement ultérieurs de patch EVRA sont retardés

*Au début de tout cycle d'utilisation du patch (Semaine Un/1<sup>er</sup> jour) :*

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

*Au milieu du cycle (Semaine Deux/8<sup>ème</sup> jour ou Semaine Trois/15<sup>ème</sup> jour) :*

- d'un ou deux jours (jusqu'à 48 heures) : l'utilisatrice doit appliquer un nouveau patch EVRA immédiatement. Le patch EVRA suivant doit être appliqué le "jour de changement" habituel. Si le patch a été porté correctement au cours des 7 jours précédant le premier jour d'oubli, aucun contraceptif supplémentaire n'est nécessaire.
- de plus de deux jours (48 heures ou plus) : il est possible que l'utilisatrice ne soit pas protégée contre le risque de grossesse. L'utilisatrice doit interrompre le cycle actuel de contraception et entamer immédiatement un nouveau cycle de quatre semaines en appliquant un nouveau patch EVRA. Il existe désormais un nouveau "1<sup>er</sup> jour" et un nouveau "jour de changement". Une contraception non hormonale doit être associée pendant les 7 premiers jours du nouveau cycle.
- à la fin du cycle (Semaine Quatre/22<sup>ème</sup> jour) : si le patch EVRA n'est pas retiré au début de la Semaine 4 (22<sup>ème</sup> jour), il doit être retiré dès que possible. Le cycle suivant doit débuter le "jour de changement" habituel, c'est-à-dire le lendemain du 28<sup>ème</sup> jour. Aucun contraceptif supplémentaire n'est nécessaire.

*Modification du jour de changement*

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

Si l'utilisatrice souhaite modifier le jour de changement, le cycle en cours doit être achevé et le troisième patch EVRA retiré à la date correcte. Au cours de la semaine sans patch, un nouveau jour de changement peut être sélectionné en appliquant le premier patch EVRA du cycle suivant aussitôt atteint le jour souhaité. L'intervalle libre sans patch ne doit en aucune circonstance dépasser 7 jours consécutifs. Plus l'intervalle libre sans patch est court, plus le risque est élevé pour l'utilisatrice de ne pas avoir d'hémorragies de privation et de présenter des saignements utérins ou spotting pendant le cycle de traitement suivant.

En cas d'irritation cutanée mineure

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

Populations spéciales

Poids corporel supérieur ou égal à 90 kg: l'efficacité contraceptive peut se trouver diminuée chez les femmes pesant 90 kg ou plus.

Insuffisance rénale: EVRA n'a pas été étudié chez les femmes présentant une insuffisance rénale. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie, mais la littérature semblant indiquer que la fraction non

liée de l'éthinylestradiol est plus élevée, l'utilisation d'EVRA doit être surveillée dans cette population.

Insuffisance hépatique: EVRA n'a pas été étudié chez les femmes présentant une insuffisance hépatique. EVRA est contre-indiqué dans cette population (se reporter à la section 4.3).

Femmes ménopausées: EVRA n'est pas prévu comme traitement hormonal de substitution.

Enfants et adolescents: Compte tenu de l'insuffisance de données de sécurité et d'efficacité, l'utilisation d'EVRA n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

### **4.3. Contre-indications**

EVRA ne doit pas être utilisé dans le cas d'une des maladies suivantes. Si une de ces maladies survient lors de l'utilisation d'EVRA, il faut arrêter EVRA immédiatement.

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients
- Présence ou antécédents de thrombose veineuse, avec ou sans embolie pulmonaire
- Présence ou antécédents de thrombose artérielle (par exemple un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde, une thrombose rétinienne) ou prodrome d'une thrombose (par exemple une angine de poitrine ou un accident ischémique transitoire)
- Migraine avec aura focale
- Présence de facteur(s) grave(s) ou à risque multiple pour la survenue de thrombose artérielle :
- Hypertension sévère (Valeurs de pression artérielle persistantes  $\geq 160$  mm Hg pour la systolique ou  $\geq 100$  mm Hg pour la diastolique)
- Diabète avec atteintes vasculaires
- Dyslipoprotéïnémie héréditaire
- Prédisposition héréditaire probable à la thrombose veineuse ou artérielle, comme une résistance à la protéine C activée, une déficience en antithrombine-III, une déficience en protéine C, une déficience en protéine S, une hyperhomocystéïnémie et des anticorps antiphospholipidiques (anticorps anticardiolipines, lupus anticoagulant).
- Cancer du sein avéré ou suspecté
- Cancer de l'endomètre ou autre néoplasie liée aux œstrogènes avérée ou suspectée
- Anomalies de la fonction hépatique liées à une maladie hépatocellulaire aiguë ou chronique
- Adénomes ou carcinomes hépatiques
- Hémorragie génitale anormale inexplicée

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Il n'existe aucune preuve clinique indiquant qu'un dispositif transdermique est mieux toléré, tous aspects confondus, qu'un contraceptif oestroprogestatif oral.

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

Si la présence d'une des maladies/facteurs de risque ci-dessous est notée, il faudra peser les bénéfices d'une utilisation d'EVRA par rapport aux risques possibles de chaque femme en particulier et en discuter avec elle avant qu'elle ne décide de commencer à utiliser EVRA. Dans le cas d'une aggravation, d'une exacerbation ou de l'apparition pour la première fois d'une de ces maladies ou facteurs de risque, il est important d'insister auprès de la femme sur le besoin de prendre contact avec un médecin qui décidera de continuer EVRA ou non.

#### Troubles thromboemboliques ou autres troubles vasculaires

L'utilisation de tout contraceptif œstroprogestatif, y compris d'EVRA comporte un risque plus élevé de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) par rapport à une non-utilisation. Des études épidémiologiques ont montré que l'incidence des thromboembolies

veineuses (TEV) chez les femmes, sans autre facteur de risque de TEV, qui utilisent des contraceptifs oraux faiblement dosés en œstrogène (< 50 microgrammes d'éthinylestradiol) se situe entre 20 et 40 cas pour 100 000 années femme mais ce risque estimé varie selon le progestatif associé. Par comparaison, l'incidence est de 5 à 10 cas pour 100 000 années femmes chez les non-utilisatrices et de 60 cas pour 100 000 grossesses. La TEV est fatale dans 1% à 2% des cas.

Des données issues d'une étude de cohorte rétrospective chez des femmes âgées de 15 à 44 ans ont suggéré que l'incidence des TEV chez des femmes utilisant EVRA est augmentée par rapport aux femmes utilisant un contraceptif oral à base de levonorgestrel (appelé contraceptif de deuxième génération).

L'incidence était 1,4 fois (95% IC 0,9-2,3) plus élevée chez les femmes avec ou sans autre facteur de risque pour les TEV et 1,5 fois (95% IC 0,8-2,7) plus élevée chez les femmes sans autre facteur de risque pour le TEV.

Les études épidémiologiques ont aussi associé l'utilisation de contraceptifs oraux hormonaux avec une augmentation des risques de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral).

De façon très rare, on a rapporté des thromboses dans d'autres vaisseaux sanguins, par ex. dans des veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux oraux. Il n'y a pas d'avis général sur la relation de ces événements avec l'utilisation de contraceptifs hormonaux oraux.

Les symptômes de thrombose veineuse ou artérielle peuvent être les suivants :

- Douleur et/ou oedème unilatéral dans une jambe
- Douleur sévère aiguë dans la poitrine avec radiation possible dans le bras gauche
- Essoufflement soudain, quinte de toux soudaine sans cause évidente
- Toute céphalée inhabituelle, sévère et prolongée
- Perte soudaine partielle ou totale de la vue
- Diplopie
- Aphasie ou trouble de l'élocution
- Vertiges, collapsus avec ou sans crise focale
- Faiblesse ou engourdissement très marqué et touchant soudainement un côté ou une partie du corps
- Perturbations de la motricité
- Douleurs abdominales aiguës

*Le risque de thromboembolie veineuse chez les utilisatrices d'oestroprogestatifs augmente avec :*

- L'âge,
- Les antécédents familiaux (c'est-à-dire la survenue d'une thromboembolie chez un frère ou une sœur ou un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est soupçonnée, la femme doit être orientée vers un spécialiste pour être conseillée avant de décider si elle doit ou non utiliser un contraceptif hormonal.
- Une immobilisation prolongée, une opération importante des jambes ou un traumatisme majeur. Dans ces cas, il est conseillé d'arrêter l'utilisation (dans le cas d'une opération programmée, arrêter au moins 4 semaines au préalable) et de ne pas recommencer avant deux semaines après la reprise totale de la mobilité.
- L'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Probablement aussi la thrombophlébite superficielle et les varices. Il n'existe pas d'avis général sur le rôle probable de ces maladies sur l'étiologie des thromboses veineuses.

*Le risque de complications artérielles thromboemboliques chez les utilisatrices d'œstroprogestatifs augmente avec :*

- L'âge,
- Le tabac (le risque augmente d'autant plus avec un tabagisme important et un âge plus élevé, surtout chez les femmes de plus de 35 ans),
- La dyslipoprotéïnémie,
- L'obésité (indice de la masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>),
- L'hypertension,
- La valvulopathie cardiaque,
- La fibrillation auriculaire,
- Les antécédents familiaux (c'est-à-dire la survenue d'une thrombose artérielle chez un frère ou une sœur ou un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est soupçonnée, la femme doit être orientée vers un spécialiste pour être conseillée avant de décider si elle doit ou non utiliser un contraceptif hormonal.

Certains facteurs biochimiques peuvent indiquer une prédisposition héréditaire ou acquise à une thrombose veineuse ou artérielle ; il s'agit de la résistance à la protéine C activée (APC), l'hyperhomocystéinémie, la déficience en antithrombine-III, la déficience en protéine C, la déficience en protéine S, des anticorps antiphospholipidiques (anticorps anticardioline, lupus anticoagulant).

D'autres affections médicales, associées à des événements circulatoires indésirables, comprennent le diabète, le lupus érythémateux systémique, le syndrome hémolytique et urémique, la maladie inflammatoire chronique du côlon (par ex. la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique).

Il faut considérer un risque plus important de thromboembolie dans les suites de couches (voir section 4.6).

Une augmentation de la fréquence ou de la gravité des céphalées (ce qui peut annoncer un incident vasculaire cérébral) peut motiver un arrêt immédiat des contraceptifs œstroprogestatifs.

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

### Tumeurs

Certaines études épidémiologiques ont rapporté un risque plus élevé de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices à long terme de contraceptifs hormonaux oraux, mais il existe toujours une controverse sur la part de responsabilité de cet effet par rapport aux effets du comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papillomavirus humain (HPV).

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

Dans de rares cas, on a rapporté des tumeurs hépatiques bénignes et de façon encore plus rare, des tumeurs hépatiques malignes, chez des utilisatrices de contraceptifs hormonaux. Dans certains cas

isolés, ces tumeurs ont mené à des hémorragies internes abdominales menaçant le pronostic vital. Par conséquent, il faut considérer une tumeur hépatique dans le diagnostic différentiel lors de la survenue de douleurs abdominales supérieures graves, de renflement du foie ou de signes d'hémorragie interne abdominale chez les femmes utilisant EVRA.

### Autres troubles

- L'efficacité contraceptive peut être diminuée chez les femmes pesant un poids supérieur ou égal à 90 kg. (se reporter aux sections 4.2 et 5.1).
- Les femmes ayant une hypertriglycéridémie ou des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie présentent un risque accru de pancréatite lorsqu'elles utilisent des contraceptifs œstroprogestatifs.
- Même si on a rapporté une petite augmentation de la pression artérielle chez de nombreuses femmes sous contraceptifs hormonaux, une augmentation cliniquement significative est rare. Il n'a pas été établi de relation absolue entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et une hypertension clinique. Si, au cours de l'utilisation d'un œstroprogestatif dans le cas d'une hypertension déjà existante, des valeurs de pression artérielle constamment élevées ou une augmentation significative de la pression artérielle ne répondent pas de façon appropriée à un traitement contre l'hypertension, il faut arrêter la contraception. L'utilisation de l'œstroprogestatif pourra être reprise lorsque l'on obtiendra des valeurs normales de pression artérielle grâce à un traitement anti-hypertenseur.
- Le développement et l'aggravation des troubles suivants ont été rapportés dans le cas de grossesse ou d'utilisation de contraceptifs hormonaux, sans qu'il existe de preuves d'une relation avec l'utilisation de contraceptifs hormonaux : l'ictère et/ou le prurit lié à une cholestase, des calculs biliaires, la porphyrie, le lupus érythémateux systémique, le syndrome hémolytique et urémique, la chorée de Sydenham, l'herpès gestationis, la perte d'audition liée à l'otospongiose.
- Des perturbations aiguës ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter un arrêt des contraceptifs œstroprogestatifs jusqu'à ce que les marqueurs de la fonction hépatique reviennent à la normale. La récurrence d'un prurit lié à une cholestase, survenu lors d'une grossesse antérieure ou de l'utilisation antérieure de stéroïdes sexuels, nécessite l'arrêt des œstroprogestatifs.
- Bien que les œstroprogestatifs puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, il n'est pas prouvé qu'il est nécessaire de modifier le schéma thérapeutique des diabétiques lors de l'utilisation d'œstroprogestatifs. Les femmes diabétiques doivent cependant être soigneusement suivies, tout particulièrement au début de l'utilisation d'EVRA.
- On a rapporté une aggravation de la dépression endogène, de l'épilepsie, de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique avec l'utilisation de contraceptifs hormonaux.
- Un chloasma peut parfois apparaître en cas d'utilisation d'une contraception hormonale, notamment chez les utilisatrices avec antécédents de masque de grossesse. Les utilisatrices présentant une tendance au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou à un rayonnement ultraviolet en période d'utilisation d'EVRA. Il est fréquent que le chloasma ne soit pas totalement réversible.

### *Examen/consultation médicale*

Avant de débiter ou de recommencer EVRA, il est nécessaire d'effectuer un examen médical complet (y compris les antécédents familiaux) et d'éliminer toute grossesse éventuelle. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être effectué en se guidant sur les contre-indications (voir la section 4.3) et les mises en garde (voir la section 4.4). Il faut également demander à la femme de lire attentivement la notice utilisée et d'accepter les conseils donnés.

La fréquence et la nature des examens suivants doivent se baser sur des directives établies et doivent être adaptées à chaque femme en particulier sur la base de l'impression clinique.

Il faut rappeler aux femmes que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas des infections par le VIH (SIDA) et des autres maladies sexuellement transmissibles.

### Irrégularités des saignements

Avec tous les contraceptifs œstroprogestatifs, des saignements irréguliers (spotting ou saignements utérins) peuvent arriver, surtout au cours des premiers mois de leur utilisation. Pour cette raison, en cas de saignements irréguliers, on ne recherchera un avis médical qu'après une période d'ajustement d'environ trois cycles. Si les saignements utérins persistent ou s'ils interviennent après des cycles précédemment réguliers alors qu'EVRA a été utilisé conformément au schéma posologique recommandé, il faudra considérer une autre cause qu'EVRA. Des causes non-hormonales doivent être envisagées et, si nécessaire, les mesures de diagnostic appropriées doivent être prises afin d'écartier la possibilité d'une pathologie organique ou d'une grossesse. Cela peut englober un curetage. Chez certaines femmes, une hémorragie de privation peut ne pas se produire au cours de l'intervalle libre sans patch. Si EVRA a été pris conformément aux instructions décrites dans la section 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si EVRA n'a pas été pris conformément aux instructions avant la première absence d'hémorragie de privation ou après deux absences d'hémorragies de privation, il faudra écarter un risque de grossesse avant de continuer à utiliser EVRA.

Certaines utilisatrices sont susceptibles de connaître une aménorrhée ou une oligoménorrhée après arrêt de la contraception hormonale notamment lorsque cette pathologie était préexistante.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées pendant la prise d'EVRA (voir la section 4.5).

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

### Influence d'autres médicaments sur EVRA

Les interactions médicamenteuses qui entraînent une augmentation de la clairance des hormones sexuelles peuvent entraîner des saignements utérins et un échec de la contraception hormonale. Ceci a été établi avec les hydantoïnes, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine et la rifampicine ; on soupçonne également le bosentan, l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, le ritonavir, la griséofulvine, le modafinil et la phénylbutazone. Le mécanisme de ces interactions semble lié à la propriété de ces médicaments d'induire la stimulation d'une enzyme hépatique. L'induction enzymatique maximale n'est généralement pas effective pendant 2-3 semaines mais elle peut être prolongée pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Il ne faut pas prendre de préparation à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) en même temps que ce médicament car cela pourrait potentiellement entraîner la perte de l'effet contraceptif. Des saignements utérins et des grossesses non planifiées ont été rapportés. Cela est dû à l'induction par le millepertuis d'enzymes métabolisantes. Cet effet inducteur peut persister pendant au moins deux semaines après l'arrêt du traitement au millepertuis.

On a également rapporté des échecs contraceptifs avec la prise d'antibiotiques comme l'ampicilline et les tétracyclines. Le mécanisme de cet effet n'a pas encore été élucidé. Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique d'interaction, l'administration par voie orale de 500 mg de chlorhydrate de tétracycline, quatre fois par jour pendant 3 jours avant et 7 jours durant l'utilisation d'EVRA, n'a pas affecté de manière significative la pharmacocinétique de la norelgestromine ou de l'EE.

Les femmes traitées par l'un de ces médicaments doivent utiliser une contraception mécanique de façon temporaire en plus d'EVRA ou choisir une autre méthode de contraception. Avec les médicaments inducteurs enzymatiques microsomiques, la contraception mécanique doit être utilisée pendant tout le temps de l'administration concomitante de ces médicaments et pendant 28 jours après son arrêt. Les femmes sous traitement antibiotique (sauf la tétracycline) doivent utiliser une

contraception mécanique jusqu'à 7 jours après l'arrêt de celui-ci. Si l'administration concomitante du médicament se poursuit au-delà des 3 semaines de traitement par le patch, un nouveau cycle de traitement doit être commencé immédiatement sans respecter l'intervalle habituel sans patch.

Les femmes prenant un traitement d'inducteurs enzymatiques hépatiques à long terme doivent envisager un autre moyen de contraception.

#### Influence de EVRA sur d'autres médicaments

Les progestatifs et oestrogènes inhibent une variété d'enzymes P450 (par exemple CYP3A4, CYP 2C19) dans les microsomes hépatiques humains. Cependant, dans le cadre de la posologie recommandée, les concentrations *in vivo* de norelgestromine et de ses métabolites, même au pic sérique, sont relativement basses par rapport à la constante inhibitrice (Ki), indiquant un faible potentiel pour une interaction clinique. Néanmoins, il est recommandé aux médecins de se référer aux informations de prescription pour toute recommandation concernant la prise en charge de tout traitement concomitant, surtout en ce qui concerne des agents ayant un indice thérapeutique étroit métabolisés par ces enzymes (par exemple la cyclosporine).

Les contraceptifs oestroprogestatifs ont montré une diminution significative des concentrations plasmatiques de la lamotrigine quand ils sont co-administrés à cause d'une induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Cela peut diminuer le contrôle de l'épilepsie ; ainsi, des ajustements de posologie de la lamotrigine peuvent s'avérer nécessaires.

#### Tests biologiques

Certains tests endocriniens et d'exploration fonctionnelle hépatique, ainsi que certains constituants sanguins, sont susceptibles d'être affectés par les contraceptifs hormonaux :

- Augmentation des taux de prothrombine et de facteurs VII, VIII, IX et X ; baisse des taux d'antithrombine III; baisse des taux de protéine S; augmentation de l'agrégabilité plaquettaire induite par la noradrénaline.
- Augmentation du taux de globuline fixant la thyroxine (TBG) entraînant une augmentation de la concentration d'hormone thyroïdienne totale circulante, mesurés par le biais de l'iode lié aux protéines (PBI), T4 par colonne ou par radio-immunodosage. La fixation de la T3 libre sur une résine échangeuse d'ions décroît, témoignant ainsi du taux élevé de TBG, la concentration de T4 libre est inchangée.

Les taux de concentration sérique d'autres protéines fixatrices peuvent augmenter.

Les globulines liant les hormones sexuelles (SHBG) augmentent, entraînant une augmentation des taux globaux de stéroïdes sexuels endogènes dans le sang. Cependant, les taux de stéroïdes sexuels libres ou biologiquement actifs diminuent ou restent identiques.

Les lipoprotéines de haute densité (HDL-C), le cholestérol total (Total-C), les lipoprotéines de basse densité (LDL-C) et les triglycérides sont tous susceptibles d'augmenter légèrement avec EVRA, tandis que le rapport LDL-C/HDL-C peut rester inchangé.

La tolérance au glucose peut être diminuée.

Les concentrations sériques de folate peuvent être diminuées par un traitement contraceptif hormonal. Cette éventualité peut s'avérer cliniquement significative si une femme tombe enceinte peu de temps après l'arrêt de la prise de contraceptifs hormonaux. Il est maintenant recommandé à toutes les femmes de garantir un apport complémentaire en acide folique pendant la période péri-conceptionnelle.

#### 4.6. Grossesse et allaitement

EVRA n'est pas indiqué pendant la grossesse

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

Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'exposition à EVRA pendant la grossesse et permettant d'aboutir à des conclusions quant à sa sécurité en cas de grossesse.

Des études effectuées sur des animaux ont montré une toxicité pour la reproduction (se reporter à la section 5.3). Sur la base des données disponibles, on ne peut exclure un risque potentiel de masculinisation comme conséquence d'une action hormonale exagérée.

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

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

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

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

#### 4.8. Effets indésirables

##### 4.8.1 Données issues des essais cliniques

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques ont été des céphalées, des nausées, ainsi que des tensions mammaires, apparaissant respectivement chez environ 21,0%, 16,6%, et 15,9% des patientes.

Estimation des fréquences:

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  et  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10.000$ ) ; indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Système-Organe	Effets indésirables recueillis lors des essais cliniques				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<b>Infections et infestations</b>		Infection fongique (vaginale seulement), Candidose vaginale, Mycose vulvo-vaginale			
<b>Trouble du métabolisme et de la nutrition</b>			Rétention hydrique, Hypercholestérolémie		

<b>Affections psychiatriques</b>		Dépression, Altération de l'humeur, Sautes d'humeur	Labilité affective, Anxiété, Insomnie, Baisse de la libido	Pleurs, Augmentation de la libido Tristesse exprimée par des pleurs	Agressivité
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Etourdissements, Migraine			
<b>Affections respiratoires thoraciques et médiastinales</b>				Embolie pulmonaire	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausée	Distension abdominale, Douleur abdominale, Douleur abdominale basse, Douleur abdominale haute, Vomissement, Diarrhée			
<b>Affections hépatobiliaires</b>				Cholécystite	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Acné, Prurit, Irritation cutanée	Dermite de contact, Erythème	Chloasma	
<b>Affections musculo-squelettiques et systémique</b>		Spasmes musculaires			
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Tension mammaire	Inconfort mammaire, Augmentation mammaire, Douleur mammaire, Dysménorrhée, Ménorragie, Métorragie, Spasmes utérins, Pertes vaginales	Troubles mammaires, Engorgement mammaire, Tuméfaction mammaire, maladie fibrokystique du sein, Galactorrhée, Syndrome prémenstruel, Hémorragie vaginale, Sécheresse vulvo-vaginale	Ecoulement génital, Trouble menstruel, Cycles menstruels irréguliers	Polyménorrhée
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Erythème au site d'application, Irritation au site d'application, Prurit au site d'application, Rash au site d'application, Réaction au site d'application, Fatigue, Malaise	Dermatite au site d'application, Décoloration au site d'application, Hypersensibilité au site d'application, Douleur au site d'application, Papules au site d'application, Vésicules au site d'application, Œdème généralisé	Urticaire au site d'application, Tuméfaction	Œdème au site d'application

<b>Investigations</b>		Prise de poids	Augmentation de la pression artérielle, Augmentation des triglycérides sanguins	Augmentation du cholestérol sanguin	
-----------------------	--	----------------	---	-------------------------------------	--

#### 4.8.2 Données après commercialisation

Les effets indésirables supplémentaires nouvellement identifiés avec EVRA pendant la commercialisation sont listés ci-dessous :

**Infections et infestations** Pustules au site d'application, Rash pustuleux

**Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)** Cancer du sein, Cancer du sein stade IV, Carcinome du col utérin, Adénofibrome du sein, Adénome hépatique, Néoplasie hépatique, Léiomyome utérin

**Affections du système immunitaire** Hypersensibilité

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hyperglycémie, Insulino-résistance

**Affections psychiatriques** Colère, Désordre émotif, Frustration

**Affections du système nerveux** Thrombose du tronc basilaire, Infarctus du tronc cérébral, Occlusion de l'artère carotide, Embolie de l'artère cérébrale, Occlusion de l'artère cérébrale, Thrombose de l'artère cérébrale, Hémorragie cérébrale, Infarctus cérébral, Thrombose cérébrale, Thrombose veineuse cérébrale, Accident vasculaire cérébral, Accident vasculaire cérébral embolique, Hémorragie intracrânienne, Accident vasculaire cérébral hémorragique, Thrombose du sinus veineux intracrânien, Infarctus cérébral ischémique, Accident ischémique cérébral, Infarctus lacunaire, Migraine avec aura, Hémorragie subarachnoïde, Thrombose du sinus sagittal supérieur, Accident vasculaire cérébral thromboembolique, Accident vasculaire cérébral thrombotique, Accident ischémique transitoire, Thrombose du sinus transverse

**Affections oculaires** Intolérance aux lentilles de contact

<b>Affections cardiaques</b>	Infarctus du myocarde aigu, Infarctus du myocarde
<b>Affections vasculaires</b>	Thrombose artérielle, Thrombose artérielle d'un membre, Thrombose de la veine axillaire, Syndrome de Budd-Chiari, Thrombose artérielle coronarienne, Thrombose veineuse profonde, Embolie, Thrombose des veines hépatiques, Hypertension, Crise hypertensive, Thrombose de l'artère iliaque, Thrombus intracardiaque, Thrombose veineuse jugulaire, Thrombose veineuse mésentérique, Thrombose veineuse pelvienne, Embolie périphérique, Thrombose de la veine porte, Embolie rénale, Thrombose veineuse rénale, Occlusion de l'artère rétinienne, Thrombose vasculaire rétinienne, Occlusion veineuse rétinienne, Thrombose de la veine splénique, Thrombophlébite superficielle, Thrombophlébite, Thrombose, Thrombose de la veine cave, Thrombose veineuse, Thrombose veineuse d'un membre
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Thrombose de l'artère pulmonaire, Thrombose pulmonaire
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Colite
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Lithiase biliaire, Cholestase, Lésion hépatique, Ictère cholestatique
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Alopécie, œdème de Quincke, Dermite allergique, Eczéma, Erythème polymorphe, Erythème noueux, Rash exfoliant, Réaction de photosensibilité, Prurit généralisé, Rash, Rash érythémateux, Rash prurigineux, Dermite séborrhéique, Réaction cutanée, Urticaire
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Aménorrhée, Masse mammaire, Dysplasie cervicale, Hypoménorrhée, Ménométrorragie, Oligoménorrhée, Suppression de lactation
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Abcès au site d'application, Anesthésie au site d'application, Atrophie au site d'application, Saignement au site d'application, Ecchymose au site d'application, Brûlure au site d'application, Ecoulement au site d'application, Inconfort au site d'application, Sécheresse au site d'application, Eczéma au site d'application, Erosion au site d'application, Excoriation au site d'application, Exfoliation au site d'application, Induration au site d'application, Infection au site d'application, Inflammation au site d'application, Masse au site d'application, Nodule au site d'application, Odeur au site d'application, Paresthésie au site d'application, Réaction de photosensibilité au site d'application, Croûte au site d'application, Cicatrice au site d'application, Tuméfaction au site d'application, Ulcère au site d'application, Chaleur au site d'application, Oedème du visage, Irritabilité, Oedème localisé, Oedème périphérique, oedème prenant le godet
<b>Investigations</b>	Cholestérolémie anormale, Glycémie anormale, Diminution de la glycémie, Augmentation des LDL
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	Complication des lentilles de contact

## 4.9. Surdosage

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Norelgestromine et oestrogène ; code ATC : G03AA13.

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

Indice de Pearl (se reporter au tableau) :

Groupe d'étude	CONT-002 EVRA	CONT-003 EVRA	CONT-003 Oestro- progestatif*	CONT-004 EVRA	CONT-004 Oestro- progestatif**	Tous les sujets recevant EVRA
N° de cycles	10743	5831	4592	5095	4005	21669
Indice de Pearl Total (95% CI)	0,73 (0,15, 1,31)	0,89 (0,02, 1,76)	0,57 (0,1,35)	1,28 (0,16, 2,39)	2,27 (0,59, 3,96)	0,90 (0,44, 1,35)
Indice de Pearl – échec de méthode (95% CI)	0,61 (0,0, 1,14)	0,67 (0,1,42)	0,28 (0,0,84)	1,02 (0,02, 2,02)	1,30 (0,03, 2,57)	0,72 (0,31, 1,13)

\*: DSG 150 µg + 20 µg EE

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

Des analyses exploratoires ont été réalisées sur la population des études de Phase III (n=3319) afin de déterminer si les caractéristiques d'âge, d'origine ethnique et de poids étaient associées à la survenue d'une grossesse. Les analyses n'ont indiqué aucune association de l'âge et de l'origine ethnique avec la survenue d'une grossesse. S'agissant du poids, 5 des 15 grossesses rapportées avec EVRA concernaient des femmes avec un poids corporel initial supérieur ou égal à 90 kg, lesquelles représentaient moins de 3 % de la population étudiée. En deçà de 90 kg, aucune association n'est apparue entre le poids corporel et la survenue d'une grossesse. Bien que seulement 10 à 20 % de la variabilité des données pharmacocinétiques puisse être expliquée par le poids (voir Propriétés pharmacocinétiques, Populations spéciales), la plus grande proportion des grossesses chez les femmes de 90 kg ou plus a été statistiquement significative, ce qui indique qu'EVRA est moins efficace chez ces femmes.

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

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

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

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

### Distribution

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

### Biotransformation

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

### Élimination

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

### Contraception transdermique versus contraception orale

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

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

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

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

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

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

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

Troisième couche : film transparent en polyéthylène téréphtalate (PET) avec un revêtement en polydiméthylsiloxane.

### **6.2. Incompatibilités**

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

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne pas mettre au réfrigérateur ou au congélateur.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

### Matériau du conditionnement primaire

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

### Matériau du conditionnement secondaire

Chaque boîte contient 3, 9 ou 18 dispositifs transdermiques EVRA en sachets individuels à revêtement d'aluminium. Les sachets sont emballés par 3 par un film plastique transparent perforé et emballés dans une boîte en carton.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Appliquer immédiatement après retrait du sachet protecteur. Après utilisation le patch contient encore des quantités importantes des substances actives. Les substances actives hormonales restantes dans le patch peuvent avoir des effets néfastes sur le milieu aquatique. En conséquence, le patch usagé doit être éliminé avec précautions. L'étiquette de destruction doit être décollée du sachet. La partie collante du patch usagé doit être placée sur la partie grisée du sachet. L'étiquette de destruction doit alors être rabattue, scellant le patch usagé à l'intérieur. Tout patch usagé ou non doit être éliminé selon la réglementation locale ou rapporté à une pharmacie. Ne pas jeter les patches dans les toilettes ni dans les systèmes d'élimination de déchets liquides.

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

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.  
Turnhoutseweg, 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

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

EU/1/02/223/001  
EU/1/02/223/002  
EU/1/02/223/003

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 22 août 2002.  
Date du dernier renouvellement : 22 août 2007.

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

**ANNEXE II**

- A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE  
SUR LE MARCHE**

**A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

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

Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique.

**B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

<Sans objet.>

• **AUTRES CONDITIONS**

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché devra continuer à soumettre les PSURs annuellement sauf indication contraire du CHMP.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE DE 3 DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES**  
**BOITE DE 9 DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES**  
**BOITE DE 18 DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

EVRA, dispositif transdermique

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

1 dispositif transdermique de 20 cm<sup>2</sup> contient 6 mg de norelgestromine et 600 microgrammes d'éthinylestradiol

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Autres composants : polyisobutylène, polybutène, lactate de lauryl, crospovidone, tissu polyester non tissé

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

3 dispositifs transdermiques  
9 dispositifs transdermiques  
18 dispositifs transdermiques

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie transdermique

Lire la notice avant utilisation

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

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans le sachet et l'emballage d'origine  
Ne pas mettre au réfrigérateur ou congeler

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

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

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

Titulaire de l'AMM:  
Janssen-Cilag International N.V.  
Turhoutseweg, 30  
B-2340 Beerse, Belgique

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

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

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

EVRA

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES  
ETIQUETTE DU SACHET**

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

EVRA, dispositif transdermique

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Voie transdermique

Lire la notice avant utilisation

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Contient 1 dispositif transdermique

**6. AUTRES**

## **Vignettes de rappel**

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

<b>Premier patch (semaine 1)</b>	<b>Deuxième patch (semaine 2)</b>	<b>Troisième patch (semaine 3)</b>	<b>Cycle actuel Retirer patch S'assurer de disposer de nouveaux patches</b>	<b>Cycle suivant Premier patch</b>
--------------------------------------	---	--	---	--

## **Étiquette de destruction du patch**

Pour se débarrasser du patch usagé:

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

**B. NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### **EVRA, dispositif transdermique Norelgestromine et éthinylestradiol**

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

**Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que **EVRA** et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser **EVRA**
3. Risques liés à l'utilisation des contraceptifs oestroprogestatifs
4. Comment utiliser **EVRA**
5. Quels sont les effets indésirables éventuels
6. Comment conserver **EVRA**
7. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE EVRA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

Le nom de votre médicament est EVRA, dispositif transdermique. Il est appelé « EVRA » dans cette notice. Il est utilisé pour prévenir une grossesse.

EVRA contient deux sortes d'hormones :

- norelgestromine
- éthinylestradiol

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

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER EVRA**

**N'utilisez jamais EVRA si :**

- Vous être allergique (hypersensibilité) à la norelgestromine, éthinylestradiol ou à l'un des excipients d'**EVRA** (listés dans la Section 7)
- Vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un type de douleur thoracique appelée « angine de poitrine »
- Vous avez déjà eu une attaque cérébrale ou des signes qui peuvent faire craindre une attaque cérébrale. Cela inclut une attaque légère et transitoire, sans symptôme séquellaire
- Vous avez une pression artérielle élevée (160/100 mm Hg ou au-delà)
- Vous avez un diabète avec une atteinte des vaisseaux sanguins
- Vous avez des céphalées sévères avec des symptômes neurologiques comme des modifications de la vision ou un engourdissement d'une partie de votre corps (migraine avec aura)
- Vous avez déjà eu un caillot sanguin (thrombose) dans vos jambes (thrombose veineuse profonde ou TVP) ou dans vos poumons (embolie pulmonaire) ou dans n'importe quelle autre partie de votre corps
- Vous avez une maladie connue dans votre famille qui altère la coagulation sanguine (appelée « déficit en protéine C » ou « déficit en protéine S »)
- Vous avez des taux sanguins très élevés de lipides (cholestérol ou lipides)
- Vous avez une maladie connue dans votre famille qui altère le taux sanguin de lipides (appelée dyslipoprotéïnémie)
- Vous avez déjà eu des tumeurs hépatiques ou un quelconque problème hépatique

- On vous a déjà informé que vous pourriez développer un cancer du sein ou de l'utérus, du col ou du vagin
- Vous avez des saignements vaginaux non expliqués.

N'utilisez pas EVRA si l'une quelconque des situations ci-dessus vous concerne. Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

### **Faites attention avec EVRA**

#### **Bilans médicaux**

Avant d'utiliser **EVRA**, vous devez voir votre médecin pour un bilan médical.

Vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser EVRA si vous avez l'une quelconque des situations suivantes ou si elles survenaient ou s'aggravaient pendant l'utilisation par EVRA :

- Vous pesez 90 kg ou plus
- Vous, ou un membre de votre famille, avez des taux sanguins élevés de lipides (triglycérides ou cholestérol)
- Vous avez une pression artérielle élevée ou une pression artérielle qui devient élevée
- Vous avez un problème sanguin appelé porphyrie
- Vous avez un problème du système immunitaire appelé « LED » (lupus érythémateux disséminé)
- Vous avez un problème sanguin qui entraîne une atteinte rénale appelée « SHU » (syndrome hémolytique et urémique)
- Vous avez une perte de l'audition
- Vous avez de l'épilepsie ou tout autre problème qui peut entraîner des accès épileptiques (convulsions)
- Vous avez un problème du système nerveux impliquant des mouvements brusques du corps appelés « chorée de Sydenham »
- Vous avez un diabète
- Vous souffrez de dépression
- Vous avez des calculs biliaires
- Vous avez des problèmes hépatiques notamment un jaunissement de la peau et du blanc des yeux (ictère)
- Vous avez une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou recto-colite hémorragique)
- Vous avez eu une éruption cutanée avec des vésicules pendant une grossesse (appelée « herpès gestationis »)
- Vous avez des « tâches de grossesse ». Il s'agit de tâches brunes diffuses ou regroupées, principalement sur votre visage (appelé « chloasma »)
- Vous pensez que vous pourriez être enceinte.

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

#### **Prise d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, ou des plantes médicinales, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Certains médicaments et plantes médicinales peuvent supprimer l'efficacité d'EVRA. Si cela se produisait, vous pourriez tomber enceinte.**

Informez votre médecin si vous prenez :

- Des médicaments pour traiter l'infection à VIH comme le ritonavir
- Des médicaments pour traiter les infections comme l'ampicilline, la rifampicine, la griséofulvine et les tétracyclines

- Des médicaments pour traiter l'épilepsie comme le topiramate, les barbituriques, le phénylbutazone, le phénytoïne sodique, la carbamazépine, la primidone, les hydantoïnes, l'oxcarbamazépine et le felbamate
- Le bosentan – utilisé pour traiter l'hypertension artérielle dans les artères du poumon (hypertension artérielle pulmonaire)
- Le modafinil – utilisé pour améliorer l'humeur
- Le millepertuis – une plante médicinale utilisée pour lutter contre la dépression.

Si vous prenez l'un de ces médicaments, vous pouvez avoir besoin d'utiliser une autre méthode contraceptive (comme un préservatif, un diaphragme ou une mousse contraceptive). L'interaction avec certains de ces médicaments peut durer jusqu'à 28 jours après que vous avez arrêté de les prendre.

Si vous prenez de la lamotrigine, un médicament pour lutter contre l'épilepsie, EVRA peut supprimer l'efficacité de ce traitement. Cela peut induire une augmentation du risque de crises (crises convulsives). Votre médecin pourra être amené à adapter votre dose de lamotrigine. Prenez conseil auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **L'utilisation d'EVRA avec les aliments et la boisson**

Les aliments ou la boisson ne devraient pas affecter le mécanisme d'action d'EVRA.

### **Grossesse et Allaitement**

- N'utilisez pas EVRA si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pouvez être enceinte
- N'utilisez pas EVRA si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament pendant votre grossesse ou pendant l'allaitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous pouvez conduire des véhicules ou utiliser des machines lorsque vous portez EVRA.

### **Maladies sexuellement transmissibles**

EVRA ne vous protège pas de l'infection contre le VIH (SIDA) ou d'autres maladies sexuellement transmissibles. Celles-ci comprennent les chlamydia, 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.

### **Tests médicaux**

- Signalez à votre médecin ou la personne réalisant le prélèvement sanguin, si vous faites faire un test sanguin ou d'urine. Ceci parce que EVRA peut modifier certains résultats des tests.

## **3. RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DES CONTRACEPTIFS OESTROGESTATIFS**

Les informations suivantes se basent sur des informations sur les pilules contraceptives oestroprogestatives. Comme le dispositif transdermique EVRA contient des hormones similaires à celles qui sont utilisées dans les pilules contraceptives oestroprogestatives, il est vraisemblable qu'il présente les mêmes risques. Tous les contraceptifs oestroprogestatifs 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 oestroprogestative prise par voie orale.

### **Contraceptifs oestroprogestatifs et caillots sanguins (thrombose)**

L'utilisation de contraceptifs oestroprogestatifs, y compris d'EVRA, peut augmenter le risque de développer une thrombose (caillots sanguins). Il est possible que le risque de caillots sanguins dans les jambes et/ou dans les poumons avec EVRA soit plus élevé que le risque observé avec une pilule contraceptive oestroprogestative. Le risque de développer des caillots sanguins n'est pas corrélé à la

durée pendant laquelle vous prenez le médicament. Le risque revient au niveau normal, quelques mois après l'arrêt du médicament.

Un caillot sanguin peut entraîner une obstruction dans une veine ou une artère et cela peut entraîner une invalidité permanente ou même la mort.

- Un caillot sanguin peut se former dans une veine de votre jambe (thrombose veineuse profonde ou TVP) et migrer vers les poumons. Ceci peut entraîner une douleur thoracique et entraîner un essoufflement voire une perte de connaissance. Ceci est appelé « embolie pulmonaire » ou EP
- Très rarement, un caillot sanguin peut se former dans les vaisseaux sanguins du cœur (entraînant une crise cardiaque) ou du cerveau (entraînant un accident vasculaire cérébral)
- Dans des cas extrêmement rares, un caillot sanguin peut arriver dans autres organes comme le foie, l'intestin, le rein ou les yeux. Un caillot sanguin dans les yeux peut entraîner une perte de la vision ou une vision double.

**Vous devez consulter immédiatement votre médecin si vous observez des signes possibles de caillot sanguin, tels que:**

- Douleur ou œdème dans l'une ou l'autre jambe
- Douleur thoracique, qui peut s'étendre au bras
- Essoufflement brusque ou quinte de toux soudaine
- Céphalée inhabituelle, sévère ou prolongée
- Problème de vision
- Difficulté à parler
- Vertige ou évanouissement
- Sensation de faiblesse ou engourdissement d'un côté ou d'une partie du corps
- Difficulté à marcher et à tenir des objets
- Douleurs épigastrique aiguës

Si vous pensez que vous pourriez avoir l'un de ces symptômes, parlez en immédiatement à votre médecin.

**Vos risques de développer un caillot sanguin augmentent :**

- Avec l'âge
- Si des antécédents de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins (veines ou artères) sont connus dans votre famille
- Si vous fumez , surtout si vous avez plus de 35 ans
- Si vous restez alitée pendant plusieurs jours
- Si vous avez une surcharge pondérale importante
- Si vous venez d'avoir un bébé, vous venez de faire une fausse-couche ou vous venez de vous faire avorter
- Si vous avez été gravement blessée, surtout à la jambe ou à la hanche
- Si vous avez subi ou allez subir une opération majeure ou vous allez devoir rester alitée un long moment. Normalement, vous ne devez pas utiliser EVRA pendant les deux semaines qui précèdent et les deux semaines qui suivent l'opération
- Si vous avez déjà eu des caillots sanguins auparavant
- Si vous avez des problèmes avec votre taux sanguins de lipides (cholestérol ou triglycérides)
- Si vous avez une tension artérielle élevée
- Si vous avez des problèmes cardiaques (problèmes de valves du cœur, anomalie du rythme cardiaque)

## **Contraceptifs oestroprogestatifs et cancer**

### **Cancer du sein**

Un cancer du sein a été plus fréquemment mis en évidence chez les femmes utilisant des contraceptifs oestroprogestatifs. Cependant, il est possible que le contraceptif oestroprogestatif 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 oestroprogestatif 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 oestroprogestatif. Après 10 ans, le risque est identique à celui des personnes qui n'ont jamais utilisé de contraceptif oestroprogestatif.

### Cancer du col de l'utérus

Un cancer du col a aussi plus fréquemment été mis en évidence chez les femmes utilisant un contraceptif oestroprogestatif. Cependant, cela peut être associé à d'autres causes. Celles-ci incluent un plus grand nombre de partenaires sexuels et des maladies sexuellement transmissibles.

### Cancer du foie

Dans de rares cas, des tumeurs non cancéreuses du foie ont été mises en évidence chez des femmes sous contraceptifs oestroprogestatifs. 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.**

## 4. COMMENT UTILISER EVRA

Utilisez toujours EVRA exactement comme cela est décrit dans cette notice.

- 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, de la mousse ou une éponge contraceptives) comme solution de secours en cas d'erreur d'utilisation de votre patch.

Demandez conseil auprès de votre médecin pour l'utilisation d'EVRA après un accouchement, un avortement ou une fausse-couche.

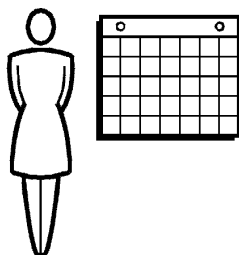
### Combien de patchs utiliser

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

### Recommandation importante à suivre pendant l'utilisation du patch

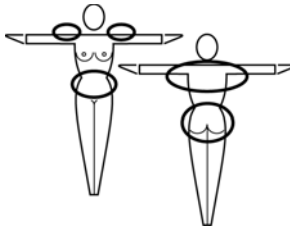
- Changez EVRA le même jour de chaque semaine. Ceci parce qu'il est conçu pour être utilisé pendant 7 jours
- Ne restez jamais sans porter de patch pendant plus de 7 jours de suite
- Ne portez qu'un patch à la fois
- Ne pas appliquer un patch sur une peau rougie, irritée ou coupée
- Afin de bien fonctionner,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

### Comment utiliser le patch :



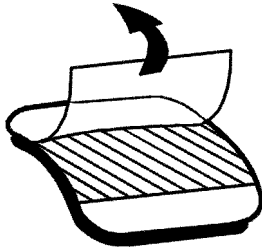
Si c'est la première fois que vous utilisez EVRA, attendez le jour de vos règles.

- Appliquez votre premier patch au cours des 24 heures qui suivent le début de vos règles
- Si vous appliquez le patch 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 patch
- **Le jour où vous appliquerez votre premier patch sera votre Jour 1. Votre « Jour de Changement de Patch » sera ce même jour chaque semaine.**



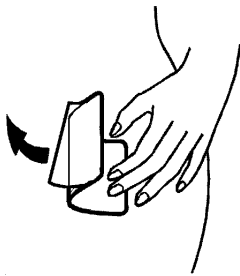
Choisissez un endroit où placer le patch sur votre corps.

- Appliquez toujours le patch 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 patch sur vos seins.**



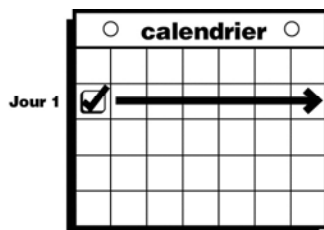
Ouvrez le sachet en aluminium avec vos doigts

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



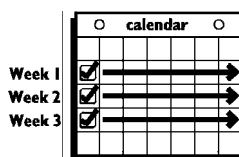
Appliquez le patch sur votre peau

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



Portez le patch pendant 7 jours (une semaine)

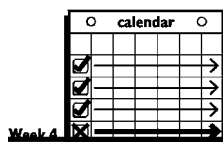
- Lors du premier « Jour de Changement de Patch », le 8ème jour, décollez le patch usagé
- Appliquez un nouveau patch immédiatement.



- Lors du 15ème jour (Semaine 3), décollez le patch usagé
- Appliquez en un nouveau.

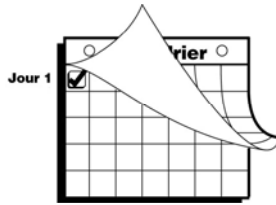
Cela fera un total de trois semaines avec les patchs.

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



Ne portez pas de patch au cours de la Semaine 4 (du Jour 22 au Jour 28).

- **vous devriez avoir vos règles pendant ce temps-là**
- Au cours de cette semaine, vous êtes protégée d'un risque de grossesse jusqu'à ce que vous appliquiez le patch suivant à temps.



Lors de votre cycle suivant de quatre semaines

- Appliquez un nouveau patch lors de votre « Jour de Changement de Patch » normal, le lendemain du Jour 28
- **Faites ainsi quelle que soit la date de début ou de fin de vos règles.**

Si vous souhaitez changer votre « Jour de Changement de Patch » pour un autre jour de la semaine, veuillez en discuter avec votre médecin.

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

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

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

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

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

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

- Discutez avec votre médecin ou un autre professionnel de santé. Il/elle peut être capable de vous faciliter le changement de patch. Il/elle peut également discuter avec vous de la nécessité d'utiliser une autre méthode contraceptive.

#### **Si votre patch 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 patch immédiatement
- Une contraception de secours n'est pas nécessaire
- **Votre « Jour de Changement de Patch » doit rester le même**
- N'essayez pas de recoller le patch 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 patch reste en place
- Si vous n'arrivez pas à remettre le patch 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 date du décollement :

- **Commencez un nouveau cycle de quatre semaines immédiatement** en appliquant un nouveau patch
- Vous avez désormais un nouveau Jour 1 et un nouveau « Jour de Changement de Patch »
- 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 patch**

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

Si vous oubliez d'appliquer votre patch, **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 patch du nouveau cycle dès l'oubli constaté

- Vous avez désormais un nouveau « Jour de Changement de Patch » et un nouveau Jour 1.

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

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

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

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

- Si vous oubliez de changer votre patch 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 patch
- Vous avez désormais un « Jour de Changement de Patch » 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 patch (Semaine 4) :**

Si vous avez oublié de retirer votre patch :

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

Aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire.

**Si vous passez d'une pilule oestroprogestative à EVRA**

Si vous passez d'une pilule contraceptive orale à EVRA :

- Attendez d'avoir vos règles
- Appliquez le premier patch au cours des 24 heures qui suivent le début de vos règles
- Si vous appliquez le patch après le Jour 1 de vos règles, vous devez :
- Utiliser un moyen contraceptif non hormonal jusqu'au Jour 8, lorsque vous changerez votre patch.

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 EVRA.

**Si vous passez d'une pilule minidosée à EVRA**

- Vous pouvez commencer EVRA n'importe quel jour en relais d'une pilule minidosée
- Appliquez le patch dès le premier jour après avoir arrêté la pilule minidosée
- Utilisez un contraceptif non hormonal jusqu'au Jour 8, lorsque vous changerez votre patch.

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

EVRA peut provoquer des saignements imprévus ou des spotting pendant les semaines où vous portez le patch

- Cela s'arrête habituellement après les premiers cycles
- Des erreurs lors de l'utilisation de vos patchs peuvent également provoquer des spotting et de légers saignements
- Continuez l'utilisation d'EVRA 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 patch EVRA (Semaine 4), vous devez tout de même utiliser un nouveau patch le « Jour de Changement de Patch » habituel.

- Si vous avez utilisé EVRA 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'un patch EVRA au lieu d'un seul**

Retirez les patchs et consultez votre médecin immédiatement.

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

- Ne pas se sentir bien (nausée) ou être malade (vomissement)
- Saignements vaginaux.

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

Il est possible que vos saignements soient irréguliers, légers ou même qu'ils soient absents. Ceci survient habituellement au cours des 3 premiers mois et particulièrement si vos règles n'étaient pas régulières avant de commencer l'utilisation d'EVRA.

Si vous avez d'autres questions concernant l'utilisation de ce produit, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

## **5. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, EVRA peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Signalez à votre médecin tout effet indésirable. Si vous pensez présenter un effet indésirable grave durant votre utilisation de EVRA, retirez le patch et consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Dans l'attente d'un avis médical, utilisez une autre méthode de contraception.

Les effets indésirables graves associés aux oestroprogestatifs sont décrits dans la Section 3 ci-dessus (« Risques liés à l'utilisation des contraceptifs oestroprogestatifs »). Veuillez lire cette section pour obtenir de plus amples informations.

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

- Céphalées
- Ne pas se sentir bien (sensation nauséuse)
- Tension mammaire

### **Effets indésirables fréquents (concernent moins d'1 femme sur 10) :**

- Infection vaginale à champignon, parfois appelée muguet
- Troubles de l'humeur comme une dépression, changement d'humeur ou sautes d'humeur
- Etourdissement
- Migraine
- Douleur de l'estomac, ballonnement
- Etre malade (vomissement) ou diarrhée
- Acné, démangeaison de la peau ou irritation cutanée
- Spasmes musculaires
- Douleurs mammaires ou augmentation mammaire
- Crampes utérines, règles douloureuses ou abondantes, saignements entre les règles ou pertes vaginales
- Problèmes au site d'application du patch (comme rougeur, irritation, démangeaison ou éruption)
- Sensation de fatigue ou de ne pas se sentir bien
- Prise de poids

### **Effets indésirables peu fréquents (concernent moins d'1 femme sur 100) :**

- Gonflement lié à une rétention d'eau dans le corps
- Taux sanguins de lipides élevés (comme cholestérol ou triglycérides)
- Emotions incontrôlables
- Anxiété
- Troubles du sommeil (insomnie)
- Perte de l'intérêt pour les relations sexuelles
- Eruption cutanée, rougeur de la peau
- Gonflement mammaire, nodules mammaires ou production anormale de lait
- Syndrome prémenstruel
- Saignement vaginal ou sécheresse
- Problèmes au site d'application du patch (comme gonflement, décoloration de la peau, douleur, boutons, vésicules ou plus grande sensibilité de la peau)

- Gonflement
- Augmentation de la pression artérielle

**Effets indésirables rares (concernent moins d'1 femme sur 1000) :**

- Pleurs anormaux
- Augmentation de l'intérêt pour les relations sexuelles
- Caillot sanguin dans les poumons
- Inflammation de la vésicule biliaire
- Tâches brunâtres sur le visage
- Règles irrégulières
- Eruption irrégulière (urticaires) à l'endroit où le patch a été appliqué sur la peau
- Augmentation des taux de cholestérol

**Effets indésirables très rares (concernent moins d'1 femme sur 10.000) :**

- Agressivité
- Avoir plus de règles que d'habitude

**Les autres effets indésirables incluent :**

- D'autres problèmes à l'endroit où le patch a été appliqué sur la peau, des réactions cutanées ou des réactions allergiques
- Tumeurs non-cancéreuses (bénignes) du sein ou du foie
- Cancer du sein, du col de l'utérus ou du foie
- Fibromes utérins
- Taux sanguin anormal de sucre, de cholestérol ou d'insuline
- Caillots sanguins, occlusions des artères, crise cardiaque ou attaque cérébrale
- Problèmes pour porter des lentilles de contact
- Pression artérielle élevée
- Inflammation du colon
- Calculs biliaires ou obstruction de la voie biliaire
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
- Perte de cheveux
- Sensibilité au soleil
- Règles moins fréquentes, légères ou absentes
- Colère, sentiment d'irritabilité ou de frustration.

**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
- Il n'est pas nécessaire d'utiliser un autre moyen de contraception si vous avez des troubles de l'estomac

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

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## **6. COMMENT CONSERVER EVRA**

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

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

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. Ne pas utiliser EVRA après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

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

Les patchs usagés ne doivent pas être jetés dans les toilettes ni dans un système d'élimination de déchets liquides. Demandez à votre pharmacien comment manipuler les patchs qui ne sont pas utilisés. Ces mesures visent à participer à la protection de l'environnement.

## 7. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

### Que contient EVRA

**Les substances actives** d'EVRA sont la norelgestromine 6 mg et l'éthinylestradiol 600 microgrammes. 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** du patch sont le polyisobutylène, le polybutène, le crospovidone, du tissu polyester non tissé et du lactate de lauryl.

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

EVRA est un mince dispositif transdermique en plastique beige. 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.

### 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 N.V./S.A.

Roderveldlaan 1

B-2600 Berchem

Tél/Tel: + 32 3 280 54 11

#### **България**

Johnson & Johnson d.o.o.

Бизнес Парк София,

Младост 4, сграда 4, етаж 3

София 1715

Тел.: +359 2 489 94 00 (05)

#### **Česká republika**

JANSSEN-CILAG s.r.o.

Karla Engliše 3201/6

CZ-150 00 Praha 5

#### **Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.

Roderveldlaan 1

B-2600 Berchem

Tél: +32 3 280 54 11

#### **Magyarország**

JANSSEN-CILAG Kft.

H-2045 Törökbálint, Tó Park

Tel. : +36 23 513-800

#### **Malta**

A.M.Mangion Ltd

Triq Ġdida fi Triq Valletta

Luqa LQA 6000

Tel. +420 227 012 222

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

JANSSEN-CILAG GmbH  
Raiffeisenstr. 8  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137-955- 955

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική  
A.E.B.E.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 61 40 061

#### **España**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
Campo de las Naciones  
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  
Tel: 0800 25 50 75 or  
+ 33 1 55 00 44 44

#### **Ireland**

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

#### **Ísland**

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

#### **Italia**

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

#### **Malta**

tel:+356 2397 6000

#### **Nederland**

JANSSEN-CILAG B.V.  
Postbus 90240  
NL-5000 LT Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

#### **Norge**

JANSSEN-CILAG A.S.  
Hoffsveien 1 D  
N- 0275 Oslo  
Tlf: + 47 24 12 65 00

#### **Österreich**

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH.  
Pfarrgasse 75  
A-1232 Wien  
Tel:+43 1 610 300

#### **Polska**

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o., ul.  
Hżecka 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 d.o.o. Rep.Office Janssen-  
Cilag  
Str. Tipogrfulor nr.11 - 15  
013714Bucureşti  
Tel: +4 0212071800

#### **Slovenija**

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

#### **Slovenská republika**

Johnson&Johnson s.r.o.  
Plynárenská 7/B  
SK- 824 78 Bratislava 26  
tel. +421 233 552 600

#### **Suomi/Finland**

JANSSEN-CILAG OY  
Metsänneidonkuja/Skogsjungfrugränden 8  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 9 4155 5300

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
7 Ανδροκλέους  
CY-1060 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 755 214

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
filiāle Latvijā  
Matrožu iela 15  
Rīga, LV-1048  
Tel: + 371 678 93561

**Lietuva**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est MM/AAAA**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>