Evra

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique.

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

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception féminine

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Un seul dispositif transdermique doit être porté à la fois.

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

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

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

Populations particulières

Poids corporel supérieur ou égal à 90 kg
L'efficacité contraceptive peut être diminuée chez les femmes pesant 90 kg ou plus.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comment commencer à utiliser EVRA

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

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

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

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

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

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

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

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

Si EVRA reste même partiellement décollé :

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

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

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

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

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

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

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

- Si le dispositif transdermique EVRA n'est pas retiré au début de la semaine 4 (22ème 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 28ème jour. Aucun contraceptif supplémentaire n'est nécessaire.

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

• Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex., thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]) ;
• Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S ;
• Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4) ;
• Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ;

- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

• Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex., infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex., angine de poitrine) ;
• Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex., accident ischémique transitoire [AIT]) ;
• Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique) ;
• Antécédents de migraine avec symptômes neurologiques focaux ;
• Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :

- diabète avec symptômes vasculaires
- hypertension artérielle sévère
- dyslipoprotéinémie sévère

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Cancer du sein avéré ou suspecté
- Cancer de l'endomètre ou autre néoplasie liée aux œstrogènes avérée ou suspectée
- Anomalies de la fonction hépatique liées à une maladie hépatocellulaire aiguë ou chronique
- Adénomes ou carcinomes hépatiques
- Hémorragie génitale anormale inexpliquée
- Utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir,dasabuvir, des médicaments contenant du glécaprévir/pibrentasvir ou du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

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

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

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

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

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

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

reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.

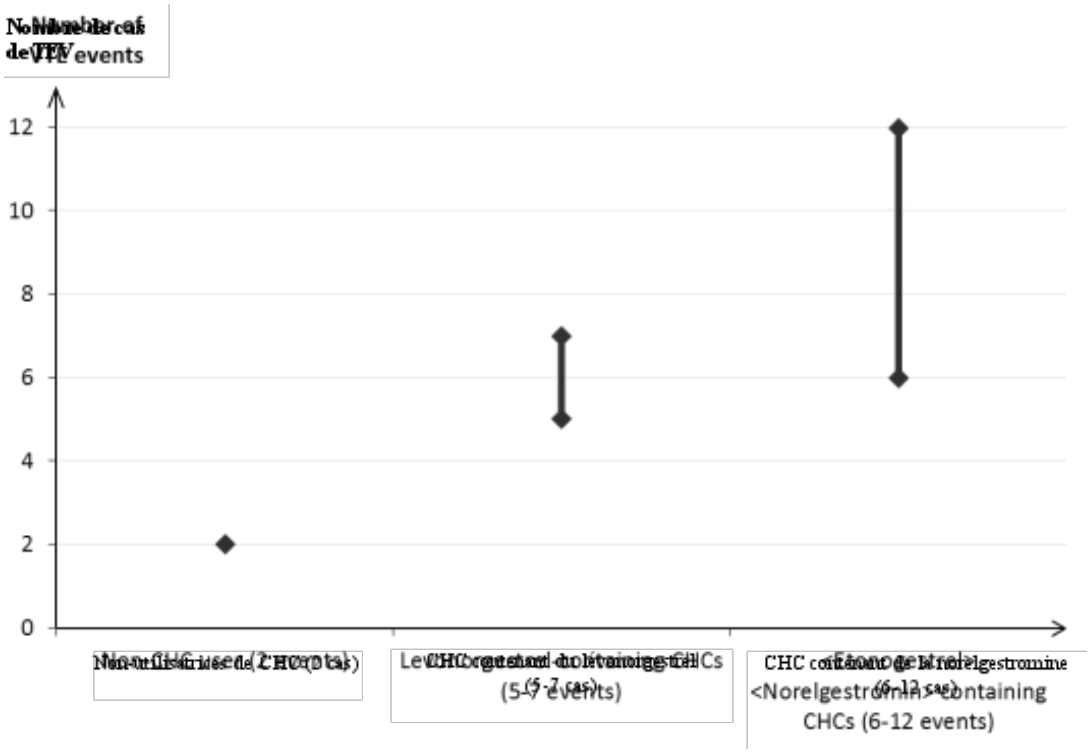
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque sous-jacents qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC à faible dose contenant du lévonorgestrel, environ 6[1] développeront une TEV sur une période d'un an. Des études ont suggéré que l'incidence des TEV chez les femmes utilisant EVRA pourrait être jusqu'à 2 fois plus élevée que chez les utilisatrices de CHC contenant du lévonorgestrel. Ceci correspond à environ 6 à 12 cas de TEV par an sur 10 000 femmes utilisant EVRA.

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

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

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



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

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si des facteurs de risque sont présents, en particulier si de multiples facteurs de risque sont cumulés (voir le tableau).
EVRA est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associé à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfices/risques est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).
Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont également présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne le reprendre que deux semaines au moins après la remobilisation complète. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si EVRA n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue chez la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour se faire conseiller avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Âge	En particulier au-delà de 35 ans.

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

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

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)
Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

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

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

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

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

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

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

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

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

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

Facteurs de risque de TEA
Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident vasculaire cérébral chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). EVRA est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque grave ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associé à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfices/risques est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir

rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

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

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

Les symptômes d'un accident vasculaire cérébral peuvent inclure :

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

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

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

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

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

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

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

moins avancé que les cancers diagnostiqués chez les non-utilisatrices. Le profil d'augmentation du risque est peut-être dû soit à un diagnostic plus précoce de cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs œstroprogestatifs oraux, soit aux effets biologiques des contraceptifs œstroprogestatifs oraux ou à une association des deux.

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

Troubles psychiatriques
L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Autres troubles

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

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

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

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

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

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

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

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

Interactions pharmacodynamiques
Au cours des essais cliniques menés auprès de patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, des élévations des transaminases (ALT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) sont survenues significativement plus fréquemment chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, même chez les patients traités par le glécaprevir/pibrentasvir ou le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, des élévations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir section 4.3). Ainsi, les utilisatrices d'EVRA doivent passer à une méthode de contraception alternative (i.e., une contraception à base de progestatifs seuls ou des méthodes non-hormonales), avant de commencer un traitement avec ces combinaisons de médicaments. Evra peut être réutilisé 2 semaines après la fin du traitement par ces combinaisons de médicaments.

Effets d'autres médicaments sur EVRA
Des interactions peuvent survenir avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomales, ce qui peut entrainer l'augmentation de la clairance des hormones sexuelles et peut conduire à des métrorragies et/ou un échec de la contraception. Les interactions suivantes on été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance des CHC (diminution de l'efficacité des CHC par induction enzymatique), par exemple :
Les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, le modafinil et les médicaments contre le VIH tels que le ritonavir, la névirapine et l'éfavirenz et probablement aussi le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
EVRA n'est pas indiqué pendant la grossesse.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

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

Table 1: Fréquence des effets indésirables

Classe de systèmes organes Fréquence	**Effet indésirable**
Infections et infestations	

fréquent	Infection fongique (vulvo)-vaginale Candidose vaginale
rare	Eruption pustuleuse* Pustules au site d'application
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
rare	Tumeur hépatique*† Cancer du sein*† Cancer du col de l'utérus*† Adénome hépatique*† Léiomyome utérin Adénofibrome du sein
Affections du système immunitaire	
peu fréquent	Hypersensibilité
rare	Réaction anaphylactique*
Fréquence indéterminée	Exacerbation des symptômes d'angiœdème héréditaire et acquis*
Trouble du métabolisme et de la nutrition	
peu fréquent	Hypercholestérolémie Rétention hydrique Augmentation de l'appétit
rare	Hyperglycémie* Résistance à l'insuline*
Affections psychiatriques	
fréquent	Troubles de l'humeur, troubles affectifs et anxiété
peu fréquent	Insomnie Baisse de la libido
rare	Colère* Frustration* Augmentation de la libido
Affections du système nerveux	
très fréquent	Céphalées
fréquent	Migraine Sensations vertigineuses
rare	Accident vasculaire cérébral**† Hémorragie cérébrale*† Goût anormal*
Affections oculaires	
rare	Intolérance aux lentilles de contact*
Affections cardiaques	
rare	Thrombo-embolie artérielle Infarctus (aigu) du myocarde*†
Affections vasculaires	

peu fréquent	Hypertension
rare	Crise hypertensive* Thrombose artérielle**† Thrombose veineuse**† Thrombose *† Thrombo-embolie veineuse
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	
rare	Thrombose (artérielle) pulmonaire*† Embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
très fréquent	Nausées
fréquent	Douleur abdominale Vomissements Diarrhée Distension abdominale
rare	Colite*
Affections hépatobiliaires	
rare	Cholécystite Cholelithiase† Lésion hépatique* Ictère cholestatique*† Cholestase*†
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
fréquent	Acné Eruption cutanée Prurit Réaction cutanée Irritation cutanée
peu fréquent	Alopécie Dermatite allergique Eczéma Réaction de photosensibilité Dermite de contact Urticaire Erythème
rare	Angioedème* Erythème (polymorphe, noueux)* Chloasma† Eruption cutanée exfoliative* Prurit généralisé Eruption (érythémateuse, prurigineuse) Dermite séborrhéique*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
fréquent	Spasmes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	
très fréquent	Tension mammaire
fréquent	Dysménorrhée Saignements vaginaux et troubles menstruels**† Spasmes utérins Troubles mammaires Pertes vaginales

peu fréquent	Galactorrhée Syndrome prémenstruel Sécheresse vulvo-vaginale
rare	Dysplasie cervicale* Arrêt de la lactation* Pertes génitales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
fréquent	Malaise Fatigue Réactions au site d'application (érythème, irritation, prurit, éruption cutanée)
peu fréquent	Œdème généralisé Œdème périphérique Réactions au site d'application**
rare	Œdème du visage* Œdème avec signe du godet* Tuméfaction Réactions au site d'application* (par exemple abcès, érosion) Œdème localisé*
Investigations	
fréquent	Prise de poids
peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle Anomalies lipidiques**
rare	Diminution du taux sanguin de glucose*† Taux de glucose sanguin anormal*†

* Rapporté après commercialisation.
** Inclut les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et après commercialisation.
† Voir rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Efficacité et sécurité clinique

Indices de Pearl (se reporter au tableau) :

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

* DSG 150 mcg + 20 mcg EE
** 50 mcg LNG +30 mcg EE pour les jours 1-6, 75 mcg LNG + 40 mcg EE pour les jours 7-11, 125 mcg LNG + 30 mcg EE pour les jours 12-21

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

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

Contraception transdermique versus contraception orale
Les profils pharmacocinétiques des contraceptifs œstroprogestatifs transdermiques *versus* les contraceptifs œstroprogestatifs oraux sont différents et une comparaison directe des paramètres de pharmacocinétique doit être faite avec prudence.
Dans une étude comparant EVRA a un contraceptif oral contenant du norgestimate (molécule mère de la norelgestromine) 250 mcg/ éthinylestradiol 35 mcg, les valeurs de C_{max} de NGMN et d'EE étaient deux fois plus élevées chez les patients sous contraceptif oral que sous EVRA, alors que l'exposition totale (ASC et C_{ss}) était comparable dans les deux groupes. La variabilité inter-individuelle (CV%) des paramètres pharmacocinétiques après l'utilisation d'EVRA est plus importante comparée à celle déterminée pour les contraceptifs oraux.

Effets de l'âge, du poids corporel et de la surface corporelle
Les effets de l'âge, du poids corporel et de la surface corporelle sur la pharmacocinétique de la norelgestromine et de l'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 ASC. Cependant, seule une faible part (10-20 %) de la variabilité globale de la pharmacocinétique de la NGMN et de l'EE suite à l'application d'EVRA peut être associée à l'un ou à l'ensemble des paramètres démographiques ci-dessus.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

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

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Matériau du conditionnement secondaire
Les sachets sont conditionnés dans une boîte en carton.
Chaque boîte contient 3, 9 ou 18 dispositifs transdermiques EVRA en sachets individuels à revêtement d'aluminium.
Les sachets sont emballés par 3 par un film plastique transparent perforé et emballés dans une boîte en carton.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

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

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

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

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

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

Date de première autorisation : 22 août 2002.
Date du dernier renouvellement : 15 juin 2012.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2022.

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

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