

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****3 décembre 2014****CLAREAL 0,075 mg, comprimé pelliculé****B/1 plaquette de 28 comprimés (CIP : 34009 419 183 0 8)****B/3 plaquettes de 28 comprimés (CIP : 34009 419 184 7 6)**

Laboratoire Pierre FABRE MEDICAMENT

DCI	désogestrel
Code ATC (2013)	G03AC09 (contraceptif hormonal progestatif)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Contraception orale. »

SMR	Important
ASMR	CLAREAL 0,075 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la contraception.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	29 juillet 2011 (Procédure nationale) ;
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classification ATC	2013 G système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 hormones sexuelles et modulateurs du système génital G03A contraceptifs hormonaux à utilisation systémique G03AC progestatifs G03AC09 désogestrel
--------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité CLAREAL 0,075 mg qui est un générique de CERAZETTE, spécialité ayant sollicité une inscription en 2000, ayant obtenu un SMR important et une ASMR V (avis de la Commission du 8 novembre 2000) mais qui est restée non remboursable.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Contraception orale. »

04 POSOLOGIE (RCP du 16 octobre 2014)

Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris selon l'ordre indiqué sur la plaquette, chaque jour à peu près à la même heure avec un peu d'eau si nécessaire, de sorte que l'intervalle entre la prise de 2 comprimés soit toujours de 24 heures.

Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 28 jours consécutifs, sans tenir compte de possibles saignements.

Une nouvelle plaquette doit être débutée le lendemain du jour où la plaquette précédente a été terminée.

Comment débuter un traitement par CLAREAL 0,075 mg, comprimé pelliculé

Pas de contraception hormonale préalable (au cours du mois précédent)

La prise du premier comprimé doit commencer le premier jour du cycle naturel de la femme (c'est à dire le premier jour des règles). Il est possible de commencer entre le 2ème et le 5ème jour du cycle, mais dans ce cas, au cours du premier cycle, une contraception mécanique supplémentaire (par exemple, un préservatif) est à utiliser pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

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

La femme doit commencer CLAREAL 0,075 mg, comprimé pelliculé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (c'est à dire le dernier comprimé contenant la substance active) de son précédent COC ou le jour du retrait de l'anneau vaginal ou du patch transdermique. Dans ces cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser de contraception mécanique supplémentaire.

La femme peut également commencer CLAREAL 0,075 mg, comprimé pelliculé au plus tard le jour suivant la période habituelle sans prise de comprimés ou sans utilisation de patch ou d'anneau, ou alors suivant la période de prise de comprimés placebo du précédent COC. Toutefois, l'utilisation d'un moyen de contraception supplémentaire est recommandée pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

Relais d'une méthode uniquement progestative (pilule microprogestative, injection, implant ou système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif)

En relais d'une pilule microprogestative, la femme peut commencer n'importe quel jour. En relais d'un implant ou d'un SIU : le jour de leur retrait; en relais d'un progestatif injectable, le jour prévu pour l'injection suivante. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une contraception mécanique supplémentaire.

Après un avortement du premier trimestre

Après un avortement du premier trimestre, il est recommandé de débiter la prise des comprimés immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser de contraception mécanique supplémentaire.

Après une naissance ou après un avortement du second trimestre

CLAREAL 0,075 mg, comprimé pelliculé peut être débutée 21 à 28 jours après la naissance ou l'avortement du second trimestre. Si la prise des comprimés commence plus tard, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant de débiter la prise de CLAREAL 0,075 mg, comprimé pelliculé et une méthode de contraception mécanique supplémentaire doit être utilisée pendant les sept premiers jours de prise des comprimés (voir rubrique 4.6).

Conseils en cas d'oubli d'un comprimé

La protection contraceptive peut être réduite si plus de 36 heures s'écoulent entre 2 comprimés.

Si l'oubli est constaté dans les 12 heures suivant l'heure habituelle de prise d'un comprimé, la femme devra prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure habituelle de prise d'un comprimé, la femme devra prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le prochain comprimé à l'heure habituelle, même si cela conduit à la prise de deux comprimés en même temps. De plus, la femme devra utiliser une méthode de contraception mécanique supplémentaire (par exemple, un préservatif) pendant les 7 jours suivants. Si cet oubli a eu lieu pendant la toute première semaine d'utilisation et que des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant cet oubli, il existe un risque de grossesse.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

Si des vomissements ou une diarrhée sévère se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise d'un comprimé, l'absorption peut ne pas être complète. Dans un tel cas, les conseils donnés dans la rubrique 4.2 concernant l'oubli d'un comprimé doivent être suivis.

Dans le cas de figure où la prise d'un nouveau comprimé s'impose, si la femme ne veut pas modifier son calendrier normal de prise des comprimés, elle pourra prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) dans une autre plaquette.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les contraceptifs progestatifs oraux font partie des moyens contraceptifs les plus efficaces selon l'OMS, de même que la contraception estroprogestative orale, transdermique ou vaginale, l'implant progestatif, les dispositifs intra-utérins, les techniques de stérilisation féminine et masculine¹. Cette spécialité est un générique de CERAZETTE, contraceptif oral progestatif non remboursable. A ce jour, deux autres contraceptifs oraux progestatifs sont remboursables : OPTIMIZETTE (autre générique de CERAZETTE) et MICROVAL.

¹ Document de synthèse. Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles – HAS - Mars 2013 Mise à jour septembre 2013.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de CLAREAL sont les progestatifs per os indiqués dans la contraception.

6.1.1 Contraceptifs progestatifs oraux

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
CERAZETTE (désogestrel) MSD FRANCE	oui	Contraception orale	08/11/2000 (inscription)	important	ASMR V par rapport aux autres contraceptifs progestatifs	non
ANTIGONE (désogestrel) BESINS INTERNATIONAL	Oui (générique de CERAZETTE)	Contraception	19/02/ 2014 (inscription)	important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception	non
OPTIMIZETTE (désogestrel) MAJORELLE	Oui (générique de CERAZETTE)	Contraception	11/06/2014 (inscription)	important	ASMR V dans la prise en charge de la contraception	oui
MICROVAL (lévonorgestrel) CODEPHARMA	oui	Contraception orale	06/09/2000 (réévaluation) 01/10/2008 (RI)	Important Important	-	oui (SS seulement)

*classe pharmaco-thérapeutique ; RI : renouvellement d'inscription

Le délai de tolérance à l'oubli est de 12 heures pour CERAZETTE et ses génériques, de 3 heures pour MICROVAL.

6.1.2 Autres contraceptifs progestatifs

A titre d'information, des contraceptifs progestatifs sont utilisés par voie parentérale :

NEXPLANON 68 mg, implant pour usage sous-cutané (étonogestrel) :

- indication : « Contraception. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans »,
- l'implant peut être laissé en place pendant 3 ans,
- spécialité remboursable.

DEPO PROVERA, suspension injectable (intramusculaire profonde) (médorprogestérone)

- indication: « Contraceptif à longue durée d'action (3 mois) lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives »,
- spécialité remboursable

Ces progestatifs ne peuvent être considérés comme des comparateurs de CLAREAL.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont CÉRAZETTE et ses génériques et MICROVAL.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni cinq publications^{2,3,4,5,6}. Deux études cliniques ont été prises en compte^{2,6}. Deux études cliniques ayant concerné des critères intermédiaires d'efficacité (inhibition de l'ovulation) et une revue de la littérature n'ont pas été prises en compte.

08.1 Efficacité

Référence	Etude du « collaborative study group ² »
Type de l'étude	Etude multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle
Date et durée de l'étude	Non précisées dans la publication
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité contraceptive du désogestrel 75 µg par rapport à celle du lévonorgestrel 30 µg, chez des patientes en bonne santé.
METHODE	
Critères de sélection	Femmes âgées de 18 à 45 ans Ayant des cycles normaux de 24 à 35 jours. Principaux critères de non inclusion : antécédents de grossesse extra-utérine, de maladie inflammatoire pelvienne, de kystes fonctionnels ovariens.
Cadre et lieu de l'étude	44 centres dans 6 pays : Allemagne, Royaume-Uni, Pays-Bas, Norvège, Finlande et Suède
Produits étudiés	Désogestrel 75 µg (CERAZETTE®) Lévonorgestrel 30 µg
Durée du traitement	13 cycles de 28 jours. Pour les femmes qui allaitaient, le traitement était instauré au moins 28 jours après l'accouchement.
Critère de jugement principal	Efficacité contraceptive évaluée par l'indice de Pearl (nombre de grossesse pour 100 années-femmes)
Taille de l'échantillon	Taille de l'échantillon déterminée pour pouvoir suivre 500 femmes pendant un an. Cet échantillon permettait de détecter une différence d'incidence de 7% entre les deux groupes avec une puissance de 80% et un seuil de significativité de 5%
Méthode de randomisation	Non renseignée dans la publication
Méthode d'analyse des résultats	Indice de Pearl.

² Collaborative Study Group on the desogestrel-containing progestogen-only pill. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 µg/day or levonorgestrel 30 µg/day. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. 1998; 3: 169-78

³ Rice CF, Killick SR, Dieben T, Coelingh Bennink H. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 µg and levonorgestrel 30 µg daily. 1999. Human Reprod; 4: 982-5

⁴ Rice C, Killick S, Hickling D, Coelingh et al. Ovarian activity and vaginal bleeding patterns with a desogestrel only preparation at three different doses. Human reprod, 1996, 11:737-740

⁵ Milsom I., Tjeerd K. Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. J Fam Plann Reprod. Health Care. 2008 ; 34 : 237-246

⁶ Ray S, Sovani VB. A postmarketing observational study assessing acceptability and reliability of desogestrel only contraceptive pill (Cerazette®) in indian women. J Indian Med Assoc. 2006; 104: 653-656

RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Au total, 989 femmes ont été incluses dans le groupe désogestrel et 331 dans le groupe lévonorgestrel. Parmi elles, 979 du groupe désogestrel et 327 du groupe lévonorgestrel ont commencé le traitement et ont été incluses dans l'analyse ; 540 femmes dans le groupe désogestrel et 198 dans le groupe lévonorgestrel ont terminé le traitement.
Durée du suivi	Non renseignée dans la publication
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les deux groupes de traitement étaient comparables pour l'âge (âge moyen de 29,6 ans), l'indice de masse corporelle (IMC moyen de 22,8 kg/cm ²), le nombre de grossesse (moyenne = 1,6) et les menstruations.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Trois grossesses ont été observées dans le groupe désogestrel et quatre dans le groupe lévonorgestrel, dont une grossesse extra utérine, correspondant à un indice de Pearl de 0,41 (IC 95% : [0,08 ; 1,2]) dans le groupe désogestrel et de 1,55 (IC 95% : [0,42 ; 3,96]) dans le groupe lévonorgestrel. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues d'études cliniques

Etude comparative désogestrel / lévonorgestrel administrés par voie orale².

Les arrêts de traitements ont concerné 439 femmes/979 (44,8%) dans le groupe désogestrel et 129 femmes/327 (39,4%) dans le groupe lévonorgestrel.

Les arrêts de traitements liés à des saignements irréguliers ont concerné 22,5% des femmes dans le groupe désogestrel et 18% dans le groupe lévonorgestrel.

Le profil des saignements a été analysé par périodes de 90 jours. Pendant la 1^{ère} période (J29-J118), le risque relatif de saignement sous désogestrel versus lévonorgestrel a été de 1,75 pour les saignements/spottings peu fréquents (1 ou 2 épisodes par période de référence), 1,56 pour les saignements/spottings fréquents (6 épisodes ou plus par période de référence) et 2,14 pour les saignements/spottings prolongés (épisode d'une durée supérieure à 14 jours).

Pendant la 4^{ème} période de référence (J271-J360), environ la moitié des femmes du groupe désogestrel et 10% des femmes du groupe lévonorgestrel ont eu une aménorrhée ou des saignements peu fréquents. Les principaux événements indésirables figurent dans le tableau suivant :

	désogestrel	lévonorgestrel
Evénements indésirables (% de patientes)	41,8%	41,3%
Evénements indésirables graves (% de patientes)	1,4%	1,8%
Evénements indésirables graves considérés comme liés au traitement (n)	4*	2†
Evénements indésirables les plus fréquents (% de patientes)‡		
Acné	3,1%	4,0%
Céphalées	7,5%	6,1%
Nausées	3,3%	1,5%
Mastodynies	4,0%	3,1%
Dysménorrhée	1,2%	3,4%
Vaginite	3,8%	2,8%

* : kystes ovariens ;

† : 1 kyste ovarien et 1 grossesse extra-utérine

‡ : >3% dans au moins 1 groupe de traitement

Etude observationnelle

Référence	RAY S., SOVANI VB⁶
Type de l'étude	Etude observationnelle, prospective, ouverte, multicentrique
Date et durée de l'étude	Avril 2004 à Juin 2005 ;
Objectif de l'étude	Evaluer l'acceptabilité et la fiabilité du désogestrel 75 µg / jour (CERAZETTE)
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion non précisés Critères de non inclusion : les sujets ayant contre-indication à l'utilisation de contraceptif hormonal y compris une histoire de saignements vaginaux non diagnostiqués, de grossesse extra-utérine, une maladie inflammatoire pelvienne, une tumeur progestérone-dépendante et une maladie hépatique sévère. Une suspicion de grossesse était également un critère de non-inclusion, ainsi que des antécédents d'hypersensibilité au désogestrel ou à l'un des excipients de la formulation.
Cadre et lieu de l'étude	20 centres, en Inde
Produit étudié	Désogestrel (75µg/jour) Durée du traitement : 4 cycles de 28 jours
Critère de jugement principal	Profil des saignements, tolérance
Taille de l'échantillon	Non renseigné
Méthode d'analyse des résultats	Analyse descriptive
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	299 femmes ont été incluses, dont 53 ont été perdues de vue et 246 ont été évaluées.
Durée du suivi	durée totale : 960 cycles
Caractéristiques des patients	Age moyen : 25,27 (3.69) ans, poids moyen : 54,81 (9.34) kg, taille moyenne : 155,29 (7.41) cm. 81,6% des femmes allaitaient.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	•Saignements : 47,9% des patientes ont eu des saignements/spottings peu fréquents (1 à 5 épisodes), 41,2% ont eu une aménorrhée, 7,5% ont eu des saignements/spottings fréquents (>6 épisodes) 3,4% ont eu des saignements/spottings prolongés (> 14 jours consécutifs). •17% des femmes (n=52) ont signalé en tout 78 événements indésirables. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des mastodynies, céphalées, nausées. Il n'a pas été observé d'événement grave Il n'y a pas eu de grossesse pendant l'étude

8.2.2 Données épidémiologiques

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données mettant en évidence une augmentation du risque thromboembolique veineux et artériel avec le désogestrel seul par rapport à l'absence de contraception hormonale :

- Une étude de cohorte danoise⁷ effectuée à partir des données de 4 registres nationaux (population, niveau d'éducation, prescriptions médicales, hospitalisations avec leur diagnostic) a évalué le risque thromboembolique veineux sous contraception hormonale. L'étude a duré de janvier 1995 à décembre 2005. La population de l'étude comprenait les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans, hors période de grossesse, sans antécédent de cancer ni de maladie cardiovasculaire. Les événements pris en compte étaient la survenue pendant l'étude d'une première thrombose veineuse profonde, d'une thrombose portale, de la veine cave, d'une veine rénale, d'une thrombose veineuse profonde de localisation non précisée ou d'une embolie pulmonaire. Les données recueillies sur la contraception comprenaient la période d'utilisation (en cours, passée ou aucune), le moyen utilisé (contraception orale combinée, orale progestative uniquement, ou stérilet libérant un progestatif) et les différentes compositions des contraceptifs oraux progestatifs (30 µg de lévonorgestrel, 350 µg de noréthistérone et 75 µg de désogestrel). L'analyse a été ajustée sur l'âge, l'année calendaire et le niveau d'éducation. Pour un suivi de 9 044 années-femmes, le rapport des taux d'incidence des événements thromboemboliques veineux a été de 1,10 [IC 95% : 0,35 ; 3,41]. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de ce risque sous désogestrel 75 µg par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale :
- Une étude⁸ réalisée au Danemark sur la même cohorte que la précédente avait pour but d'évaluer le risque de premier accident thromboembolique veineux sous contraceptifs oraux en fonction du type de progestatif et de la dose d'estrogènes. Cette cohorte a inclus toutes les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans entre 1995 et 2009. Les données ont été collectées à partir de 4 sources : les statistiques du Danemark (numéro d'identification personnel à chaque citoyen), le registre national des patients (diagnostic de sortie pour chaque hospitalisation), le registre national des causes de décès et le registre national de produits médicaux (données sur les prescriptions de contraceptifs oraux). Les femmes ayant eu un accident thromboembolique veineux ou artériel, un cancer, une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie ou une stérilisation antérieurs à l'étude et celles ayant un trouble connu de la coagulation (facteur V de Leiden, prothrombine 20210, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine III) ont été exclues de l'analyse ; les données concernant les femmes ayant eu un cancer, une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie, une stérilisation ou un traitement de stimulation de l'ovulation pendant l'étude ont été censurées au moment du diagnostic ou de l'intervention ; les données ont été censurées aussi pendant les grossesses et pendant 3 mois en post partum. Les données collectées concernant les contraceptifs oraux ont concerné le type de progestatif, la dose d'estrogène, la durée d'utilisation. Les cas ont été considérés comme confirmés lorsqu'ils ont été suivis d'une prise d'anticoagulants pendant au moins 4 semaines. L'analyse a été ajustée sur l'âge, le niveau d'études et l'année calendaire. Pour un suivi de 29 187 années-femmes et en ne prenant en compte que les cas confirmés, le risque relatif de survenue d'un événement thrombo-embolique veineux a été de 0,64 [IC 95% : 0,29 ; 1,42]. Il n'a donc pas été mis en évidence d'augmentation du risque thromboembolique veineux sous contraception par désogestrel seul par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale.
- Une méta-analyse⁹ a étudié le risque d'événements thromboemboliques chez les femmes utilisant une contraception par progestatif seul. Le risque relatif de survenue d'un événement thromboembolique veineux a été de 0,90 [IC 95% : 0,57 ; 1,45]. Dans cette méta-

⁷ Lidegaard O, Lokkegaard E *et al.* Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*, 2009 ;339 : b2890.

⁸ Lidegaard O *et al.* Risk of thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and estrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343:d6423 doi: 10.1136/bmj.d6423.

⁹ Mantha S. *et al.* Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345:e4944 doi: 10.1136/bmj.e4944

analyse, il n'a pas été mis en évidence d'association entre le risque thromboembolique veineux et l'utilisation d'une contraception progestative par voie orale. Une des études incluses dans cette méta-analyse concernait le désogestrel (cf publication précédente).

- Une étude¹⁰ réalisée au Danemark sur la même cohorte que les deux études décrites ci-dessus avait pour but d'évaluer le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde sous contraception hormonale. Les accidents ischémiques transitoires n'ont pas été inclus dans l'analyse. Seuls les premiers accidents artériels ont été inclus. Les données ont été collectées à partir du registre national des patients (diagnostic de sortie pour chaque hospitalisation), du registre national des causes de décès et du registre national de produits médicaux (données sur les prescriptions de contraceptifs). Les femmes ayant eu un accident thromboembolique veineux ou artériel, un cancer, une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie ou une stérilisation antérieurs à l'étude et celles ayant un trouble connu de la coagulation (facteur V de Leiden, prothrombine 20210, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine III) ont été exclues de l'analyse ; les données concernant les femmes ayant eu un cancer, une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie, une stérilisation ou un traitement de stimulation de l'ovulation pendant l'étude ont été censurées au moment du diagnostic ou de l'intervention ; les données ont été censurées aussi pendant les grossesses et pendant 3 mois en post partum. Des informations sur la consommation de cigarettes ont été obtenues pour 480 223 femmes, correspondant à 37% de la durée totale de suivi. L'analyse a été ajustée sur l'âge, le niveau d'études, l'année calendaire et l'existence de facteurs de risque (définis par la prise de traitements de l'hypertension, pathologie cardiaque, diabète et hyperlipidémie). Pour un suivi de 29 185 années-femmes, le risque relatif de survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique a été de RR= 1,37 [IC 95% : 0,71 ; 2,63] et celui d'infarctus du myocarde de RR= 1,46 [IC 95% : 0,55 ; 3,90]. Il n'a donc pas été mis en évidence, sous contraception orale par désogestrel seul par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale, d'augmentation significative du risque thrombo embolique artériel. Ces risques n'étaient pas non plus significativement augmentés en cas de contraception par noréthindrone ou lévonorgestrel par voie orale, stérilet libérant du lévonogestrel ou implant sous cutané.

8.2.3 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni un bilan de Pharmacovigilance concernant la période du 6 juin 2013 au 11 juillet 2014.

L'analyse réalisée dans le cadre de ce bilan n'a pas identifié de nouvelles données cliniques susceptibles de remettre en cause le bénéfice clinique du désogestrel, ni de nouvelle alerte en termes de risques.

Des modifications de RCP ont été réalisées (Ampliation d'AMM du 16 octobre 2014). Elles concernent notamment les rubriques (cf annexe) :

- Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi
- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction
- Effets indésirables
- Propriétés pharmacodynamiques

08.3 Résumé & discussion

Une étude², a comparé l'efficacité contraceptive de 75µg de désogestrel à celle de 30 µg de lévonorgestrel. L'indice de Pearl a été de 0,41 (IC 95% : [0,08 ; 1,2]) dans le groupe désogestrel et de 1,55 (IC 95% : [0,42 ; 3,96]) dans le groupe lévonorgestrel. La différence entre groupes n'est pas statistiquement significative.

Dans le groupe désogestrel par rapport au lévonorgestrel :

- Les effets indésirables y compris graves ont été du même ordre.

¹⁰ Lidegaard O *et al.* Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012; 366: 2257-66

- Les arrêts de traitement ont été plus nombreux dans le groupe désogestrel, en particulier, ceux liés à des saignements irréguliers (22,5% vs 18%).
 - Les troubles du cycle ont été plus fréquents dans le groupe désogestrel : saignements fréquents/prolongés et aménorrhées/spanioménorrhées.
 - L'incidence des autres événements indésirables était comparable entre les 2 groupes.
- Il n'a pas été signalé d'événement thrombo-embolique dans cette étude.

Le RCP de CLAREAL (ampliation d'AMM du 16 octobre 2014) précise dans le paragraphe mises en garde spéciales et précautions d'emploi : « Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation des COC à une augmentation de l'incidence de thrombose veineuse (accidents thrombo-emboliques veineux, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). Bien que la pertinence clinique de ce résultat pour le désogestrel utilisé comme contraceptif en l'absence d'un composant estrogénique ne soit pas connue, CLAREAL doit être arrêtée en cas de thrombose. L'arrêt de CLAREAL doit aussi être envisagé en cas d'immobilisation à long terme liée à une intervention chirurgicale ou à une maladie. »

Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque thromboembolique avec les contraceptifs oraux contenant uniquement un progestatif faiblement dosé, qu'il s'agisse du désogestrel ou du lévonorgestrel par rapport à l'absence de contraception. Ceux-ci sont néanmoins contre-indiqués en cas de thrombose veineuse évolutive.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La méthode contraceptive doit être adaptée à chaque femme et choisie avec elle, en fonction de sa réalité quotidienne et des éventuelles contre-indications¹¹.

Les contraceptifs progestatifs oraux, comme les contraceptifs progestatifs sous cutané et injectable, les contraceptifs estroprogestatifs oraux, vaginal et transdermique, les dispositifs intra utérins au cuivre et au lévonorgestrel et les techniques de stérilisation féminine, font partie des méthodes contraceptives disponibles les plus efficaces selon l'OMS¹².

CLAREAL est un moyen contraceptif de première intention, notamment en post partum, en cas d'allaitement¹³ et dans certaines situations chez les femmes à risque cardiovasculaire¹⁴.

¹¹ HAS - Fiche memo – contraception : prescription et conseil chez la femme (version du 28/02/2013).

¹² HAS – Document de synthèse – Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles – mars 2013, mis à jour septembre 2013

¹³ HAS - Fiche memo – contraception chez la femme en post partum - juillet 2013

¹⁴ HAS - Fiche memo – contraception chez la femme à risque cardiovasculaire – juillet 2013

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'accès à une contraception adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est un objectif de santé publique.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre de la prévention des grossesses non désirées.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Il existe des alternatives contraceptives.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
Assurer un accès à une contraception adaptée et réduire la fréquence des interruptions volontaires de grossesse sont des objectifs de santé publique définis par le Groupe technique national de définition des objectifs de santé publique (GTNDO).
Il existe donc un besoin de santé publique mais la réponse à ce besoin ne se réduit pas uniquement au remboursement de nouveaux contraceptifs oraux.
Compte tenu du fait qu'il existe des alternatives, il n'est pas attendu d'impact de CLAREAL sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CLAREAL est important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

CLAREAL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la contraception.

011 POPULATION CIBLE

La proportion des femmes utilisant une contraception orale progestative faiblement dosée parmi les femmes utilisant une contraception n'est pas connue¹⁵.

A titre indicatif, les ventes de contraceptif oraux microprogestatifs en 2012 (données GERS) ont été de 3 244 789 boîtes.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « contraception » et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁵ Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? INED - Populations & Sociétés – N°492 – septembre 2012

ANNEXE



Pierre Fabre

CLAREAL® 0.075 mg comprimé pelliculé

<p style="text-align: center;">Ancien RCP</p> <p style="text-align: center;">Ampliation d'AMM du 30 avril 2014 - AMM octroyée le 29 juillet 2011</p>	<p style="text-align: center;">Nouveau RCP</p> <p style="text-align: center;">Ampliation d'AMM du 16 octobre 2014</p>
<p>1. DENOMINATION</p> <p>1 CLAREAL 0,075 mg, comprimé pelliculé</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Désogestrel0,075 mg Pour un comprimé pelliculé.</p> <p>Excipient: Lactose Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE</p> <p>Comprimé pelliculé. Comprimé rond, blanc à blanc cassé, biconvexe.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Contraception orale.</p>	<p>1. DENOMINATION</p> <p>Non modifié</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Non modifié</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE</p> <p>Non modifié</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Non modifié</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p><i>Pas de contraception hormonale préalable (pendant le dernier cycle):</i> Un comprimé par jour chaque jour sans interruption à la même heure, de sorte que l'intervalle entre la prise de 2 comprimés soit toujours de 24 heures. Le premier comprimé doit être pris le premier jour des règles. Le traitement peut aussi être débuté entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour à condition d'utiliser une méthode contraceptive mécanique (ex. préservatif) pendant les sept premiers jours de prise de CLAREAL. Le premier comprimé de la plaquette suivante doit être pris obligatoirement le lendemain du jour où la plaquette précédente a été terminée.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Mode d'administration Les comprimés doivent être pris selon l'ordre indiqué sur la plaquette, chaque jour à peu près à la même heure avec un peu d'eau si nécessaire, de sorte que l'intervalle entre la prise de 2 comprimés soit toujours de 24 heures. Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 28 jours consécutifs, sans tenir compte de possibles saignements. Une nouvelle plaquette doit être débutée le lendemain du jour où la plaquette précédente a été terminée.</p>

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

La femme devra commencer CLAREAL le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (soit le dernier comprimé contenant les principes actifs) de son précédent COC. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, CLAREAL devra être commencé le jour du retrait. Dans ces cas, l'utilisation d'une contraception supplémentaire n'est pas nécessaire.

Relais d'une méthode uniquement progestative (pilule microprogestative, injection, implant ou dispositif intra-utérin libérant un progestatif):

En relais d'une pilule microprogestative, la femme pourra faire le relais n'importe quel jour. En relais de l'implant ou d'un dispositif intra-utérin libérant un progestatif, le jour de leur retrait; en relais d'un progestatif injectable, le jour prévu pour la prochaine injection.

Après une naissance ou après un avortement du second trimestre:

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

On conseillera à la femme de commencer entre le 21^{ème} et le 28^{ème} jour après l'accouchement ou l'avortement du second trimestre. Si la prise débute plus tard, on lui conseillera d'utiliser en plus une méthode contraceptive mécanique pendant les 7 premiers jours de prise. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, une grossesse devra être exclue avant de débiter la prise de CLAREAL autrement la femme devra attendre ses premières règles tout en utilisant une méthode contraceptive mécanique (ex: préservatif).

Après un avortement du premier trimestre:

Il est recommandé de débiter le traitement immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser de méthode contraceptive supplémentaire.

Conseil en cas d'oubli d'un comprimé:

La protection contraceptive peut être réduite si plus de 36 heures s'écoulent entre 2 comprimés.

Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise, prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le prochain comprimé à l'heure habituelle.

Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la femme devra prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle constate l'oubli et prendre le prochain comprimé à l'heure habituelle, même si cela conduit à la prise de 2 comprimés en même temps. De plus, une méthode contraceptive mécanique (ex: préservatif) devra être utilisée pendant au moins 7 jours.

Si cet oubli de plus de 12 heures a eu lieu pendant la toute première semaine d'utilisation et que des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant cet oubli, il existe un risque de grossesse.

Conseil en cas de troubles gastro-intestinaux:

Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, de même en cas de diarrhée sévère, l'absorption peut ne pas être complète et ces cas devront être considérés comme une absence de prise. Pour la conduite à tenir, se reporter aux conseils décrits dans le paragraphe «Conseil en cas d'oubli d'un comprimé».

Dans le cas de figure où la prise d'un nouveau comprimé s'impose, si la femme ne veut pas modifier son calendrier normal de prise de comprimé, elle pourra prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) dans une autre plaquette.

Comment débiter un traitement par CLAREAL 0,075 mg, comprimé pelliculé

Pas de contraception hormonale préalable (au cours du mois précédent)

La prise du premier comprimé doit commencer le premier jour du cycle naturel de la femme (c'est à dire le premier jour des règles). Il est possible de commencer entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle, mais dans ce cas, au cours du premier cycle, une contraception mécanique supplémentaire (par exemple, un préservatif) est à utiliser pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

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

La femme doit commencer CLAREAL 0,075 mg, comprimé pelliculé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (c'est à dire le dernier comprimé contenant la substance active) de son précédent COC ou le jour du retrait de l'anneau vaginal ou du patch transdermique. Dans ces cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser de contraception mécanique supplémentaire.

La femme peut également commencer CLAREAL 0,075 mg, comprimé pelliculé au plus tard le jour suivant la période habituelle sans prise de comprimés ou sans utilisation de patch ou d'anneau, ou alors suivant la période de prise de comprimés placebo du précédent COC. Toutefois, l'utilisation d'un moyen de contraception supplémentaire est recommandée pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

Relais d'une méthode uniquement progestative (pilule microprogestative, injection, implant ou système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif)

En relais d'une pilule microprogestative, la femme peut commencer n'importe quel jour. En relais d'un implant ou d'un SIU : le jour de leur retrait; en relais d'un progestatif injectable, le jour prévu pour l'injection suivante. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une contraception mécanique supplémentaire.

Après un avortement du premier trimestre

Après un avortement du premier trimestre, il est recommandé de débiter la prise des comprimés immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser de contraception mécanique supplémentaire.

Après une naissance ou après un avortement du second trimestre

CLAREAL 0,075 mg, comprimé pelliculé peut être débutée 21 à 28 jours après la naissance ou l'avortement du second trimestre. Si la prise des comprimés commence plus tard, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant de débiter la prise de CLAREAL 0,075 mg, comprimé pelliculé et une méthode de contraception mécanique supplémentaire doit être utilisée pendant les sept premiers jours de prise des comprimés (voir rubrique 4.6).

Conseils en cas d'oubli d'un comprimé

La protection contraceptive peut être réduite si plus de 36 heures s'écoulent entre 2 comprimés.

Si l'oubli est constaté **dans les 12 heures** suivant l'heure habituelle de prise d'un comprimé, la femme devra prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Si l'oubli est constaté **plus de 12 heures** après l'heure habituelle de prise d'un comprimé, la femme devra prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le prochain comprimé à l'heure habituelle, même si

	<p>cela conduit à la prise de deux comprimés en même temps. De plus, la femme devra utiliser une méthode de contraception mécanique supplémentaire (par exemple, un préservatif) pendant les 7 jours suivants. Si cet oubli a eu lieu pendant la toute première semaine d'utilisation et que des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant cet oubli, il existe un risque de grossesse.</p> <p>Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux</p> <p>Si des vomissements ou une diarrhée sévère se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise d'un comprimé, l'absorption peut ne pas être complète. Dans un tel cas, les conseils donnés dans la rubrique 4.2 concernant l'oubli d'un comprimé doivent être suivis.</p> <p>Dans le cas de figure où la prise d'un nouveau comprimé s'impose, si la femme ne veut pas modifier son calendrier normal de prise des comprimés, elle pourra prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) dans une autre plaquette.</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. • Accidents thromboemboliques veineux évolutifs. • Présence ou antécédent de pathologie hépatique sévère, tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés. • Tumeurs sensibles aux progestatifs (ex: cancer du sein). • Hémorragie génitale inexplicée. • En association avec le millepertuis (voir rubrique 4.5). 	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Les contraceptifs uniquement progestatifs ne doivent pas être utilisés en cas de présence de l'une des situations listées ci-dessous. Si l'une de ces situations apparaît pour la première fois pendant l'utilisation de CLAREAL, ce médicament doit être immédiatement arrêté.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. • Accidents thromboemboliques veineux évolutifs. • Présence ou antécédent d'affection hépatique sévère, tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés. • Tumeurs malignes sensibles aux stéroïdes sexuels connues ou suspectées. • Hémorragies génitales inexplicées. • En association avec le millepertuis (voir rubrique 4.5).
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <p>En présence de l'une des conditions ou de l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, les bénéfices de l'utilisation d'un progestatif devront être individuellement mesurés par rapport aux risques éventuels après discussion avec la patiente.</p> <p>Des cas isolés d'accidents thrombo-emboliques ont été rapportés lors de contraception progestative microdosée. En cas d'antécédent documenté de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire ou d'une immobilisation prolongée, l'utilisation de CLAREAL pourra être envisagée sous réserve d'une surveillance accrue.</p> <p>En cas d'antécédents d'ictère cholestatique gravidique ou de prurit gravidique, l'administration de CLAREAL peut entraîner une récurrence de l'ictère ou du prurit; dans ce cas son administration doit être suspendue.</p> <p>Lorsqu'il existe un ictère chronique héréditaire (maladie de Dubin-Johnson ou de Rotor), l'ictère peut être accentué par le médicament.</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Examen/ consultation médical(e)</p> <p>Avant toute prescription, un interrogatoire médical complet devra être réalisé incluant les antécédents médicaux et un examen gynécologique complet et/ou un test de grossesse sont recommandés afin d'exclure une grossesse. Les troubles du cycle, comme une oligoménorrhée ou une aménorrhée, devront être explorés avant toute prescription.</p> <p>L'intervalle entre les examens sera adapté à chaque femme. Les femmes devront être informées que CLAREAL ne protège pas du VIH (SIDA) et des autres infections sexuellement transmissibles.</p> <p>Mises en garde</p> <p>En présence de l'une des affections ou de l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, les bénéfices de l'utilisation d'un progestatif devront être mesurés par rapport aux risques éventuels pour chaque patiente et discutés avec celle-ci avant qu'elle ne décide de commencer CLAREAL.</p>

L'effet des progestatifs microdosés sur la sensibilité périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, s'il existe, est minime. En cas d'utilisation de CLAREAL chez des patientes diabétiques, une surveillance accrue s'impose lors de l'initiation du traitement.

La prise d'un contraceptif progestatif faiblement dosé serait associée à une fréquence plus élevée de GEU. Bien que CLAREAL inhibe régulièrement l'ovulation, la possibilité d'une grossesse ectopique doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel si la femme présente une aménorrhée ou des douleurs abdominales.

En cas d'antécédents de chloasma gravidique, il est recommandé d'éviter l'exposition au soleil ou aux radiations UV pendant l'utilisation de CLAREAL.

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

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec les inducteurs enzymatiques, le nelfinavir, l'oxcarbapézine, le ritonavir et le topiramate (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Examen médical/ consultation:

Avant toute prescription, il est nécessaire d'effectuer un recueil des antécédents personnels et familiaux, un bilan clinique initial et une surveillance périodique en cours de traitement avec plus particulièrement, examen des seins, de l'utérus et frottis vaginaux. Les résultats de cette consultation conditionnent les intervalles entre les examens de contrôle.

Les femmes devront être informées que CLAREAL ne protège pas du VIH (SIDA) ni d'autres maladies sexuellement transmissibles.

Efficacité réduite:

L'efficacité des pilules uniquement progestatives peut être réduite en cas d'oubli d'un comprimé (Rubrique 4.2. « Conseil en cas d'oubli d'un comprimé »), de troubles gastro-intestinaux (Rubrique 4.2. « Conseil en cas de troubles gastro-intestinaux ») ou de traitement concomitant (Rubrique 4.5. « Interactions »).

Changement du rythme des hémorragies génitales:

Pendant l'utilisation d'un contraceptif progestatif microdosé, des saignements irréguliers peuvent apparaître. En cas d'aménorrhée prolongée et en cas d'oubli de comprimé, il faut éliminer une grossesse.

Développement folliculaire:

Avec les contraceptifs progestatifs microdosés, le développement folliculaire persiste et occasionnellement un follicule peut continuer à croître au-delà de la taille qu'il atteindrait au cours d'un cycle normal.

La patiente devra contacter son médecin en cas d'aggravation, d'exacerbation ou d'une première apparition de l'une de ces affections. Le médecin décidera alors de l'arrêt éventuel de l'utilisation de CLAREAL.

Cancer du sein :

Le risque de cancer du sein augmente généralement avec l'âge. Durant l'utilisation de contraceptifs oraux combinés (COCs), le risque de diagnostic d'un cancer du sein est légèrement augmenté. L'augmentation de ce risque disparaît progressivement dans les 10 ans qui suivent l'arrêt du traitement et n'est pas liée à la durée d'utilisation mais à l'âge de la femme au moment de cette utilisation. Le nombre de cas diagnostiqués attendus pour 10 000 femmes utilisant des COCs (jusqu'à 10 ans après l'arrêt du traitement), comparé aux femmes n'ayant pas pris de COCs durant la même période a été calculé pour chaque classe d'âge et est présenté dans le tableau ci-dessous :

Classe d'âge	Nombre de cas attendus chez les femmes utilisant des COCs	Nombre de cas attendus chez les femmes n'utilisant pas de COCs
16-19 ans	4,5	4
20-24 ans	17,5	16
25-29 ans	48,7	44
30-34 ans	110	100
35-39 ans	180	160
40-44 ans	260	230

Le risque chez les utilisatrices de contraceptifs uniquement progestatifs, tel que CLAREAL, est potentiellement similaire aux COCs. Cependant, pour une contraception uniquement progestative, les preuves sont moins concluantes. Comparé au risque de développer un cancer du sein au cours de la vie, le risque est faiblement augmenté par l'association de COCs. Les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de COCs ont tendance à être moins avancés que chez les femmes qui n'en ont pas pris. L'augmentation du risque chez les utilisatrices de COC peut être dû à un diagnostic plus précoce, à des effets biologiques de la pilule ou à l'association des deux.

Troubles hépatiques :

CLAREAL est contre-indiquée en cas de présence ou antécédent d'affection hépatique sévère, tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés (voir rubrique 4.3). En cas de troubles hépatiques aigus ou chroniques, la patiente devra être adressée à un spécialiste pour examen et conseil.

Thromboses :

Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation des COC à une augmentation de l'incidence de thrombose veineuse (accidents thrombo-emboliques veineux, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). Bien que la pertinence clinique de ce résultat pour le désogestrel utilisé comme contraceptif en l'absence d'un composant estrogénique ne soit pas connue, CLAREAL doit être arrêtée en cas de thrombose. L'arrêt de CLAREAL doit aussi être envisagé en cas d'immobilisation à long terme liée à une intervention chirurgicale ou à une maladie.

Patientes diabétiques :

Bien que les progestatifs puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, il n'existe aucun élément démontrant la nécessité de modifier le schéma posologique chez les femmes diabétiques utilisant des pilules ne contenant que des progestatifs. Cependant, les patientes diabétiques doivent être attentivement surveillées durant les premiers mois d'utilisation de CLAREAL.

Patientes hypertendues :

Si une hypertension artérielle persistante se développe au cours de l'utilisation de CLAREAL, ou si une augmentation significative de la pression artérielle ne répond pas convenablement à un traitement antihypertenseur, l'arrêt de CLAREAL doit être envisagé.

Autres affections :

Le traitement par CLAREAL conduit à une diminution du taux sérique d'estradiol à un niveau correspondant à celui observé au début de la phase folliculaire. A ce jour, on ne sait pas si cette diminution a un effet clinique pertinent sur la densité minérale osseuse.

Traditionnellement, avec les pilules uniquement progestatives, la protection vis-à-vis des grossesses extra-utérines n'est pas aussi bonne qu'avec les COCs, en raison de la survenue fréquente d'ovulations au cours de l'utilisation des pilules uniquement progestatives. Bien que CLAREAL inhibe l'ovulation de façon constante, une grossesse extra-utérine doit être envisagée pour le diagnostic différentiel si la femme présente une aménorrhée ou des douleurs abdominales.

Un chloasma peut occasionnellement survenir, notamment chez les femmes ayant présenté un antécédent de chloasma gravidique. Les femmes ayant tendance à avoir des chloasmas doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons UV lors de la prise de CLAREAL.

Les affections suivantes ont été rapportées à la fois pendant la grossesse et pendant l'utilisation de stéroïdes sexuels, mais une corrélation avec la prise des progestatifs n'a pas été établie :

- ictère et/ou prurit lié à une cholestase ;
- formation de calculs biliaires ;
- porphyrie ;
- lupus érythémateux disséminé ;
- syndrome hémolytique et urémique ;
- chorée de Sydenham ;
- herpès gestationnel ;
- perte d'audition liée à une otospongiose ;
- angioedème (héréditaire).

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

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des pilules uniquement progestatives peut être réduite en cas d'oubli de comprimés ou de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou de traitement concomitant (voir rubrique 4.5).

Changement du profil de saignement vaginal

Pendant l'utilisation d'un contraceptif uniquement progestatif, les saignements vaginaux peuvent devenir plus fréquents ou durer plus longtemps chez certaines femmes, tandis que chez d'autres femmes les saignements peuvent se raréfier voire être totalement absents. Une information, des conseils et l'utilisation d'un calendrier des saignements peuvent améliorer l'adhésion de la femme à son profil de saignement. L'évaluation des saignements vaginaux doit être faite au cas par cas et peut inclure un examen visant à éliminer une tumeur maligne ou une grossesse.

Développement folliculaire

Avec tous les contraceptifs hormonaux faiblement dosés, le développement folliculaire persiste et occasionnellement un follicule peut continuer à croître au-delà de la taille qu'il atteindrait au cours d'un cycle normal. En général, ces kystes fonctionnels disparaissent spontanément. Ils sont souvent asymptomatiques ; dans certains cas, ils sont associés à de légères douleurs abdominales. Ils nécessitent rarement une intervention chirurgicale.

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

2 3 **Associations contre-indiquées**

+ Millepertuis

Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

4 5 **Associations déconseillées**

+ Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, efavirenz, fosphénytoïne, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone)

Diminution de l'efficacité contraceptive du contraceptif hormonal, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Nelfinavir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Oxcarbazépine

Diminution de l'efficacité du progestatif par augmentation de son métabolisme hépatique par l'oxcarbazépine. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

+ Ritonavir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou

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

Association contre-indiquée

+ Millepertuis

Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

Associations déconseillées

+ Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, dabrafenib, efavirenz, fosphénytoïne, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine)

Diminution de l'efficacité contraceptive du contraceptif hormonal par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Nelfinavir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Inhibiteurs de protéases boostés par Ritonavir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal, dû à l'augmentation de son métabolisme hépatique le ritonavir.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Topiramate

Pour des doses de topiramate ≥ 200 mg/jour, risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

7

8 Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Bosentan

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Griséofulvine

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Pérampanel

Pour des doses de pérampanel ≥ 12 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

+ Ulipristal

Risque d'antagonisme des effets du progestatif.

Ne pas reprendre un traitement progestatif moins de 12 jours après l'arrêt de l'ulipristal.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Bosentan

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal.

Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Griséofulvine

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

Examens biologiques

Les données obtenues avec les COCs ont montré que les stéroïdes contraceptifs peuvent affecter les résultats de certains tests biologiques, dont les paramètres biochimiques hépatiques, les tests thyroïdiens, les tests des fonctions surrénaliennes et rénales, les taux sériques de protéines (porteuses) telles que la corticostéroïde binding globulin (CBG) et les fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme des glucides ainsi que les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent généralement dans les limites de la normale. Toutefois, on ne sait pas si elles s'appliquent aussi aux contraceptifs uniquement progestatifs.

4.6. Grossesse et allaitement

9 Grossesse

10

Ce médicament n'est pas indiqué en cas de grossesse évolutive.

En cas d'échec de cette méthode de contraception avec poursuite de la grossesse, les résultats de nombreuses études épidémiologiques avec les progestatifs permettent d'écartier, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) avec ce progestatif.

11

12

13

14

15 Allaitement

CLAREAL ne semble pas avoir d'effet sur la production et la qualité du lait. Le passage dans le lait maternel est faible (voir rubrique 5.2). En conséquence, l'allaitement est possible en cas de traitement par CLAREAL.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament n'a pas d'indication pendant la grossesse. L'absence de grossesse doit être vérifiée avant le début du traitement.

Des études chez l'animal ont montré que des doses très élevées de substances progestatives peuvent entraîner une masculinisation des fœtus féminins.

Des études épidémiologiques de grande envergure n'ont pas montré de risque accru de malformations chez les enfants nés de femmes ayant utilisé des COCs avant la grossesse, ni d'effet tératogène quand les COCs étaient utilisés par inadvertance au cours de la grossesse. Les données de pharmacovigilance sur les différents COCs contenant du désogestrel n'indiquent pas non plus une augmentation de risque.

Allaitement

CLAREAL ne modifie pas la production ou la qualité du lait maternel (concentration en protéine, lactose ou en lipides). Cependant, de faibles quantités d'étonogestrel sont excrétées dans le lait maternel. En conséquence, une dose de 0,01 à 0,05 microgramme d'étonogestrel par kg de poids corporel et par jour peut être ingérée par l'enfant (en se basant sur une ingestion moyenne quotidienne de lait de 150 ml/kg).

Des données à long terme limitées sont disponibles chez les enfants, dont les mères ont commencé à prendre du désogestrel entre la 4ème et la 8ème semaine du post-partum. Ils ont été allaités pendant 7 mois et un suivi a été effectué jusqu'à l'âge de 1 an et demi (n = 32) ou deux ans et demi (n = 14). L'évaluation de la croissance, du développement physique et psychomoteur n'a montré aucune différence comparativement aux enfants allaités dont les mères avaient un dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre. D'après les données disponibles, CLAREAL peut être utilisé pendant l'allaitement. Néanmoins, le développement et la croissance de l'enfant nourri au sein dont la mère utilise CLAREAL devront être suivis attentivement.

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

Compte-tenu du profil pharmacodynamique, aucun effet ou un effet négligeable de CLAREAL sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est attendu.

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

CLAREAL 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. Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors des essais cliniques est l'irrégularité des saignements. Jusqu'à 50 % des femmes utilisant le désogestrel ont rapporté des irrégularités de saignement. Comme le désogestrel entraîne une inhibition de l'ovulation proche de 100%, contrairement aux autres pilules uniquement progestatives, l'irrégularité des saignements est plus fréquente qu'avec ces autres pilules. Chez 20 à 30 % des femmes, les saignements peuvent survenir plus fréquemment alors que chez 20% des femmes les saignements peuvent devenir moins fréquents voire totalement absents. Les saignements vaginaux peuvent être également de plus longue durée. Au bout de quelques mois de traitement, les saignements tendent à être moins fréquents. Des informations, des conseils et un carnet patient de suivi des saignements peuvent aider les femmes à mieux les accepter.

Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence > 2,5%) lors des essais cliniques avec le désogestrel sont les suivants : acné, modification de l'humeur, mastodynies, nausées et prise de poids. Les effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous, ont été considérés par les investigateurs comme ayant un lien de causalité certain, probable ou possible avec le traitement. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes (MedDRA) version 6.0.	Fréquence des réactions indésirables		
	Fréquent ≥ 1 / 100	Peu Fréquent <1/100, ≥1/1000	Rare <1/1000
Infections et infestations		Vaginites	
Troubles psychiatriques	Modification de l'humeur, diminution de la libido		
Troubles du système nerveux	Céphalées		
Troubles oculaires		Intolérance aux lentilles de contact	
Troubles gastro-intestinaux	Nausée	Vomissements	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné	Alopécie	Rash, urticaire, érythème noueux

Classe de systèmes d'organes (MedDRA*)	Fréquence des effets indésirables		
	Fréquent ≥ 1/100	Peu Fréquent < 1/100, ≥ 1/1000	Rare < 1/1000
Infections et infestations		Infections vaginales	
Affections psychiatriques	Modification de l'humeur, diminution de la libido, humeur dépressive		
Affections du système nerveux	Céphalées		
Affections oculaires		Intolérance aux lentilles de contact	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements	

Troubles de l'appareil génital et des seins	Mastodynie, saignements irréguliers, aménorrhée	Dysménorrhée, kyste ovarien		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie	Rash, urticaire, érythème noueux
Troubles généraux et condition liée au site d'administration		Fatigue		Affections des organes de reproduction et du sein	Mastodynie, saignements irréguliers, aménorrhée	Dysménorrhée, kyste ovarien	
Résultats d'examen	Prise de poids			Troubles généraux et anomalies liées au site d'administration		Asthénie	
				Investigations	Prise de poids		

Un écoulement mammaire peut survenir au cours de l'utilisation du désogestrel. Dans de rares cas, des grossesses extra-utérines ont été rapportées (voir rubrique 4.4). Un angioedème (héréditaire) peut également survenir (voir rubrique 4.4). Chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux (combinés) un certain nombre d'effets indésirables (graves) ont été rapportés. Ils comprennent : troubles thrombo-emboliques veineux, troubles thrombo-emboliques artériels, tumeurs hormonodépendantes (par ex. tumeurs hépatiques, cancer du sein) et chloasma, dont certains sont détaillés dans la 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Il n'y a pas eu d'effets indésirables sérieux rapportés à la suite de surdosage. Les symptômes qui peuvent survenir dans ce cas sont: nausées, vomissements et saignements vaginaux.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **CONTRACEPTIF HORMONAL MONOCOMPOSE (PROGESTATIF)**, Code ATC: **G03AC09**.

CLAREAL est un contraceptif uniquement progestatif, contenant du désogestrel.

Comme avec les autres contraceptifs uniquement progestatifs, CLAREAL convient le mieux aux femmes qui allaitent et à celles qui ne peuvent pas ou ne veulent pas utiliser des œstrogènes. Au cours d'une étude

4.9. Surdosage

Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves rapportés à la suite d'un surdosage. Les symptômes d'un surdosage sont : nausées, vomissements, et, chez les jeunes filles, des saignements vaginaux légers. **Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.**

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: contraceptifs hormonaux à usage systémique, code ATC: G03AC09.

CLAREAL est un contraceptif uniquement progestatif, contenant du désogestrel.

Comme **avec** les autres contraceptifs uniquement progestatifs, CLAREAL convient le mieux aux femmes qui allaitent et à celles qui ne peuvent pas ou ne veulent pas utiliser d'estrogènes.

clinique de 12 mois, les échographies des ovaires, l'absence de pic de LH et l'absence de l'augmentation de la progestérone en phase lutéale ont permis de conclure que l'effet contraceptif de CLAREAL était lié également à une inhibition de l'ovulation (58/59 des cas).

Les autres effets incluent une augmentation de la viscosité de la glaire cervicale.

Au cours d'une étude pharmacodynamique menée chez 103 femmes, sur deux cycles, en considérant qu'une ovulation a eu lieu lorsqu'un taux de progestérone supérieur à 16 nmol/l a été retrouvé pendant 5 jours consécutifs, la fréquence d'ovulation observée a été de 1 % (1/103) avec un intervalle de confiance à 95 % (0,02 % - 5,29 %) dans le groupe en ITT (intention de traiter, les erreurs des utilisatrices et les échecs de la méthode étant donc pris en compte).

L'inhibition de l'ovulation a été obtenue dès le premier cycle d'utilisation. Le retour de l'ovulation après interruption de CLAREAL s'est produit en moyenne après 17 jours (entre 7 jours minimum et 30 jours maximum).

Dans un essai comparatif sur l'efficacité (**le délai d'oubli d'un comprimé était de 3 heures maximum**), l'indice de Pearl de CLAREAL calculé sur 15 000 cycles environ était de 0,52 %.

Le traitement conduit aussi à une diminution des taux d'estradiol à un niveau correspondant à celui observé au début de la phase folliculaire. Aucun effet clinique sur le métabolisme des glucides, des lipides et de l'hémostase n'a été observé.

CLAREAL, comme les autres contraceptifs uniquement progestatifs, agit en induisant une augmentation de la viscosité de la glaire cervicale.

De plus, au cours d'une étude clinique de 12 mois, les échographies des ovaires, l'absence de pic de LH et l'absence de l'augmentation de la progestérone en phase lutéale ont permis de conclure que l'effet contraceptif de CLAREAL était aussi lié à une inhibition de l'ovulation (58/59 des cas).

Au cours d'une étude menée sur deux cycles, en considérant qu'une ovulation a eu lieu lorsqu'un taux de progestérone supérieur à 16 nmol/l a été retrouvé pendant 5 jours consécutifs, la fréquence de l'ovulation a été de 1% (1/103) avec un intervalle de confiance à 95% de 0,02% - 5,29% dans le groupe en intention de traiter (ITT) (en prenant en compte les erreurs des utilisatrices et les échecs de la méthode). L'inhibition de l'ovulation a été obtenue dès le premier cycle d'utilisation. Dans cette étude, après interruption du désogestrel au bout de 2 cycles (56 jours consécutifs), le retour de l'ovulation s'est produit en moyenne après 17 jours (entre 7 et 30 jours).

Dans un essai comparatif sur l'efficacité (avec un délai de prise d'un comprimé oublié inférieur ou égal à 3 heures), l'indice de Pearl du désogestrel calculé sur la population en ITT était de 0,4 (intervalle de confiance à 95% 0,09 - 1,20), comparativement à 1,6 (intervalle de confiance à 95% 0,42 - 3,96) pour 30 µg de lévonorgestrel.

L'indice de Pearl de CLAREAL est comparable à celui que l'on retrouve historiquement pour les COCs dans la population générale les utilisant.

Le traitement avec CLAREAL conduit aussi à une diminution des taux d'estradiol à un niveau correspondant à celui observé au début de la phase folliculaire. Aucun effet clinique sur le métabolisme des glucides, des lipides et de l'hémostase n'a été observé.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une prise orale de CLAREAL le désogestrel (DSG) est rapidement absorbé et converti en son métabolite biologiquement actif l'étonogestrel (ENG). Au niveau d'équilibre, les pics sériques sont atteints 1,8 heures après la prise du comprimé et la biodisponibilité absolue de l'ENG est approximativement de 70 %.

Distribution

L'ENG est liée à 95,5-99 % aux protéines sériques, surtout à l'albumine et dans une proportion moindre à la Sex Hormon Binding Globuline (SHBG).

Métabolisme

Le DGS est métabolisé par hydroxylation et déshydrogénation en un métabolite actif, l'ENG. L'ENG est métabolisé par une réaction de sulfo-conjugaison et une réaction de glucuro-conjugaison.

Elimination

L'ENG est éliminé avec un temps de demi-vie moyen d'approximativement 30 heures sans aucune différence observée entre la prise d'une dose unique ou la prise de doses répétées. Les taux plasmatiques au niveau d'équilibre sont atteints après 4 à 5 jours. La clairance sérique après une administration I.V. d'ENG est approximativement de 10 l/heure.

L'excrétion d'ENG et de ses métabolites, sous forme de stéroïdes libres ou sous forme conjuguée, est urinaire ou fécale (avec un ratio de 1,5/1). Chez la femme qui allaite, l'ENG est excrété dans le lait maternel avec un ratio lait/sérum de 0,37-0,55. En tenant compte de ces données, on estime qu'un enfant peut ingérer 0,01-0,05 µg d'étonogestrel par kg/jour par absorption de 150 ml/kg / jour de lait.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non modifié

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie n'ont pas révélé d'effets autres que ceux qui peuvent être expliqués par les propriétés hormonales du désogestrel.

6. DONNES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau: Lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone, alpha-tocophérol, acide stéarique, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage: Tabcoat TC-white (Hydroxypropylmethyl cellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, talc).

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). Boîtes de 1, 3 ou 6 plaquettes. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT

45 Place Abel Gance
92100 BOULOGNE

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

16 419 183-0 ou 34009 419 183 0 8: 1 x 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

17 419 184-7 ou 34009 419 184 7 6: 3 x 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

18 580 385-0 ou 34009 580 385 0 1: 6 x 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

5.3 Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau: Lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone, alpha-tocophérol, acide stéarique, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage: Tabcoat TC-white (Hydroxypropylmethyl cellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, talc).

6.2 Incompatibilités

Non modifié

6.3 Durée de conservation

30 mois (modifié selon rectificatif d'AMM du 30 avril 2014).

6.4 Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

29 juillet 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

29 juillet 2011

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCEMédicament soumis à prescription médicale.
Liste I.**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

Rubriques modifiées :

4.2 - Posologie et mode d'administration

4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

4.8 - Effets indésirables

5.1 - Propriétés pharmacodynamiques