

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Marliesexeltis 0,02 mg/3 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

24 comprimés pelliculés roses (comprimés actifs) :

Chaque comprimé pelliculé contient 0,02 mg d'éthinylestradiol et 3 mg de drospirénone.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 44 mg de lactose monohydraté.

4 comprimés pelliculés blancs de placebo (inactifs) :

Le comprimé ne contient pas de substance active.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 89,5 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Le comprimé actif est un comprimé pelliculé rond, rose, de 5,7 mm de diamètre.

Le comprimé de placebo est un comprimé pelliculé rond, blanc, de 5,7 mm de diamètre.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire Marliesexeltis 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 Marliesexeltis en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### **Comment prendre Marliesexeltis**

Il faut prendre les comprimés chaque jour plus ou moins au même moment, si nécessaire avec un peu de liquide, selon l'ordre indiqué sur la plaquette. La prise des comprimés est continue. Il faut prendre un comprimé par jour pendant 28 jours consécutifs. Chaque plaquette ultérieure est commencée le jour qui suit le dernier comprimé de la plaquette précédente. Une  
1/24

hémorragie de privation débute habituellement le jour 2 ou 3 après avoir commencé à prendre les comprimés de placebo (dernière rangée) et peut ne pas être terminée avant d'entamer la plaquette suivante.

### Comment débiter Marliesexeltis

- Aucune contraception hormonale n'était utilisée (au cours du mois précédent)

La prise des comprimés doit débiter au jour 1 du cycle naturel de la femme (c.-à-d. le premier jour de ses menstruations).

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

De préférence, la femme commencera Marliesexeltis le lendemain du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) de son COC précédent, mais au plus tard le jour suivant l'intervalle habituel sans pilules ou la prise des comprimés placebo de son COC précédent. En cas d'utilisation d'un anneau vaginal ou d'un dispositif transdermique, la patiente commencera à utiliser Marliesexeltis de préférence le jour même du retrait, mais au plus tard le jour prévu pour la pose suivante.

- Relais d'une méthode progestative seule (pilule progestative seule, injection, implant) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) à la progestérone.

La femme peut changer à tout moment du cycle d'une pilule progestative seule (d'un implant ou d'un DIU, le jour de leur retrait ; d'un contraceptif injectable, le jour où l'injection suivante aurait dû avoir lieu), mais dans tous ces cas, elle doit utiliser une méthode de barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

- Après une fausse couche du premier trimestre

La femme peut commencer immédiatement la prise des comprimés. Dans ce cas, elle ne doit pas prendre de mesures contraceptives supplémentaires.

- Après un accouchement ou une fausse couche du deuxième trimestre

Il faut recommander à la femme de commencer le jour 21 à 28 après l'accouchement ou une fausse couche du deuxième trimestre. Si elle commence plus tard, la femme devra utiliser une méthode de barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours. Cependant, si elle a déjà eu des rapports sexuels, il faudra exclure une grossesse avant de commencer à utiliser le COC ou attendre les premières règles.

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

### Oubli de comprimés

Les comprimés placebo de la dernière (4e) rangée de la plaquette peuvent être négligés. Toutefois, ils doivent être jetés pour éviter de prolonger involontairement la phase des comprimés placebo. Le conseil qui suit ne se rapporte qu'aux **comprimés actifs oubliés** :

Si l'utilisatrice a oublié de prendre un comprimé depuis **moins de 24 heures**, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle réalise son oubli et prendre les comprimés suivants au moment habituel.

Si elle a oublié de prendre un comprimé depuis **plus de 24 heures**, la protection contraceptive peut être réduite. L'attitude à avoir en cas d'oubli de comprimés peut être guidée par les deux règles de base suivantes :

1. l'intervalle recommandé pour les comprimés sans hormone est de 4 jours, la prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours
2. 7 jours de prise continue des comprimés sont nécessaires pour atteindre une suppression adéquate de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

Ainsi, les conseils suivants peuvent être prodigués dans la pratique quotidienne :

- Jours 1-7

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle réalise son oubli, même si cela signifie qu'elle doit prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite la prise des comprimés suivants au moment habituel. De plus, il faut utiliser une méthode de barrière (préservatifs par exemple) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours précédents, il faut envisager la possibilité d'une grossesse. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche de la phase des comprimés placebo.

- Jours 8-14

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle réalise son oubli, même si cela signifie qu'elle doit prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite la prise des comprimés suivants au moment habituel. Pour autant que la femme ait pris correctement ses comprimés au cours des 7 jours précédant l'oubli du premier comprimé, il n'est pas nécessaire d'utiliser de méthodes contraceptives supplémentaires. Cependant, si elle a oublié plus d'un comprimé, la femme doit utiliser des précautions contraceptives supplémentaires pendant 7 jours.

- Jours 15-24

Le risque de fiabilité réduite est imminent en raison de la proximité de la période de prise des comprimés placebo.

Cependant, en ajustant le schéma de prise des comprimés, on peut toujours prévenir une réduction de la protection contraceptive. En choisissant l'une des deux options suivantes, il n'est dès lors pas nécessaire d'utiliser des précautions contraceptives supplémentaires, pour autant que la femme ait pris tous les comprimés correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle doit suivre la première de ces deux options et prendre également des précautions supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle réalise son oubli, même si cela signifie qu'elle doit prendre deux comprimés en même temps.

Elle continue ensuite à prendre les comprimés au moment habituel jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de comprimés actifs. Les 4 comprimés placebo de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être entamée immédiatement. Il est peu probable que l'utilisatrice présente une hémorragie de privation jusqu'à la fin de la phase sous comprimés actifs de la deuxième plaquette, mais elle peut présenter du spotting ou une hémorragie intercurrente les jours de prise de comprimés.

2. On peut aussi conseiller à la femme d'arrêter la prise des comprimés actifs de la plaquette actuelle. Elle doit alors prendre les comprimés placebo de la dernière rangée pendant 4 jours, en ce compris les jours où elle a oublié les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et qu'elle ne présente pas par la suite d'hémorragie de privation pendant la phase des comprimés placebo, il faut envisager la possibilité d'une grossesse.

### **Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux**

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (p.ex. vomissements ou diarrhée), il se peut que l'absorption ne soit pas complète et des mesures contraceptives supplémentaires sont nécessaires. En cas de vomissements dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé actif, un nouveau comprimé (de remplacement) doit être pris le plus vite possible. Si possible, le nouveau comprimé doit être pris dans les 24 heures suivant le moment de prise habituel. Si plus de 24 heures se sont écoulées, la recommandation relative aux oublis de comprimés, donnée à la rubrique 4.2 « Oubli de comprimés », est applicable. Si la femme ne souhaite pas modifier ses habitudes d'utilisation, elle devra prendre un ou plusieurs comprimés d'une autre plaquette.

### **Comment retarder une hémorragie de privation**

Pour retarder une menstruation, la femme doit continuer avec une autre plaquette de Marliesexeltis sans prendre les comprimés placebo de sa plaquette actuelle. La prolongation peut être menée aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette. Durant cette phase de prolongation, la femme peut présenter des saignements intercurrents ou du spotting. La prise régulière de Marliesexeltis est ensuite reprise après la phase des comprimés placebo.

Pour déplacer ses règles à un autre jour de la semaine que celui auquel la femme est habituée avec son schéma actuel, on peut lui conseiller de raccourcir sa phase des comprimés placebo suivante d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle sans comprimés sera court, plus le risque sera élevé de ne pas présenter d'hémorragie de privation et de présenter des saignements intercurrents ou du spotting durant la prise de la plaquette suivante (exactement comme lorsqu'on retarde les règles).

### **Information supplémentaire concernant les populations particulières**

#### *Population pédiatrique*

Marliesexeltis n'est pas indiqué avant les premières règles.

#### *Patientes âgées*

Marliesexeltis n'est pas indiqué après la ménopause.

#### *Patientes souffrant d'insuffisance hépatique*

Marliesexeltis est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'une maladie hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

#### *Patientes souffrant d'insuffisance rénale*

Marliesexeltis est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale aiguë (voir rubriques 4.3 et 5.2).

### **Mode d'administration**

Voie orale.

4/24

### 4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas d'apparition de l'une de ces affections pour la première fois durant l'utilisation du CHC, il faut arrêter immédiatement l'utilisation du médicament.

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
  - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde (TVP) ou embolie pulmonaire (EP))
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
  - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4)
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
  - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde (IM)) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine)
  - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire, AIT)
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux
  - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires
    - hypertension artérielle sévère
    - dyslipoprotéinémie sévère
- Présence ou antécédent d'une maladie hépatique sévère, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas normalisées
- Insuffisance rénale sévère ou défaillance rénale aiguë
- Présence ou antécédent de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)
- Connaissance ou suspicion de tumeurs malignes influencées par les stéroïdes sexuels (p.ex. au niveau des organes génitaux ou des seins)
- Hémorragie vaginale non diagnostiquée

Marliesexeltis est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, et le dasabuvir, ou médicaments contenant glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

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

#### Mises en garde

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

5/24

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la patiente doit être invitée à contacter son médecin afin de déterminer la nécessité d'interrompre l'utilisation de Marliesexeltis.

En cas de TEV ou de TEA suspectée ou confirmée, l'utilisation du CHC doit être interrompue. Si un traitement anticoagulant est démarré, une autre contraception adéquate doit être instaurée en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (dérivés coumariniques).

### Troubles circulatoires

#### **Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)**

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Marliesexeltis, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Marliesexeltis, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

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

On estime<sup>1</sup> que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant de la drospirénone, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6<sup>2</sup> chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

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

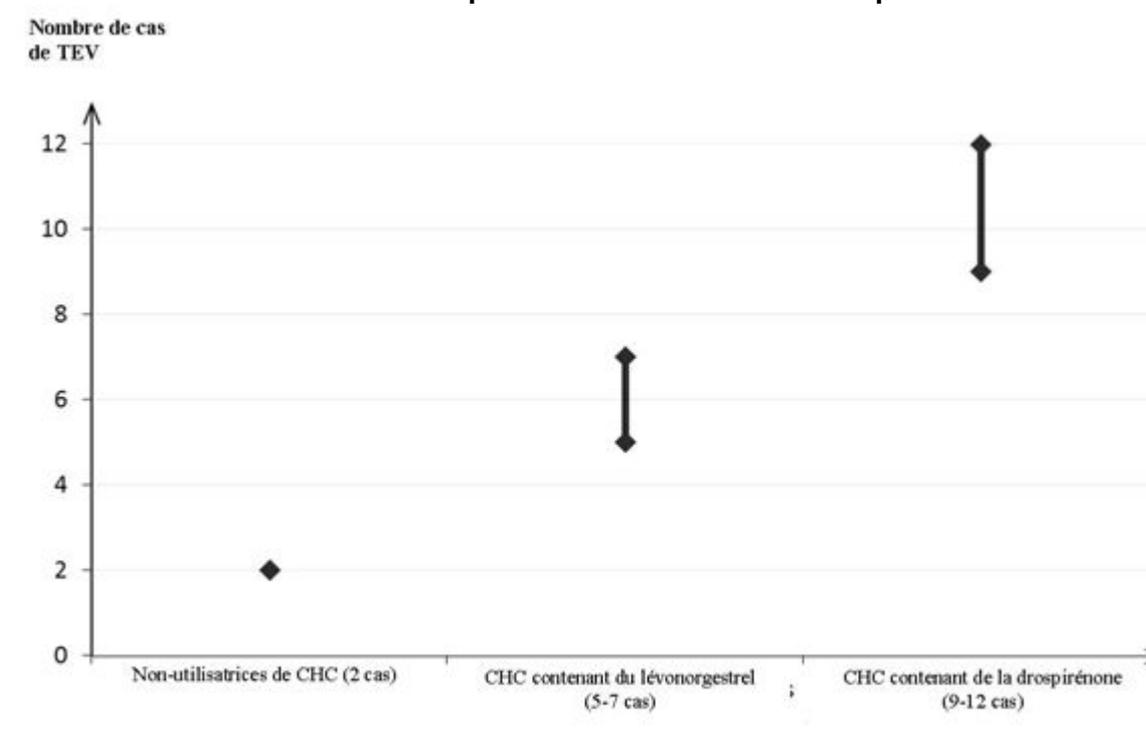
La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

---

<sup>1</sup> Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.

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

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



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

### Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau).

Marliesexeltis est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> )	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée

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	afin d'éviter une grossesse non désirée.  Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Marliesexeltis n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

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

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

#### Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

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

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

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

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

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

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

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

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

### Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

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

### Facteurs de risque de TEA

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

Tableau : Facteurs de risque de TEA

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

## **Symptômes de TEA**

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

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

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

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

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

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

## **Tumeurs**

Lors de certaines études épidémiologiques, on a rapporté un risque accru de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices à long terme de COC (> 5 ans), mais il existe toujours une controverse concernant la mesure dans laquelle cette observation est attribuable aux effets confondants du comportement sexuel et d'autres facteurs tels que l'infection par le papillomavirus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a rapporté que les femmes utilisant un COC présentent un risque relatif légèrement accru (RR = 1,24) de développer un cancer du sein. Le risque accru diminue progressivement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation du COC. Vu que le risque de cancer est rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation du nombre de diagnostics de cancer du sein chez les femmes utilisant ou ayant récemment utilisé un COC est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne fournissent aucun élément démontrant un lien de causalité. Le schéma de risque accru observé peut être dû à un diagnostic de cancer du sein plus précoce chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC ou à une combinaison de ces deux éléments. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices tendent à être cliniquement moins avancés que les cancers diagnostiqués chez les femmes qui n'ont jamais utilisé de COC.

On a rapporté des cas rares de tumeurs hépatiques bénignes et des cas encore plus rares de tumeurs hépatiques malignes chez les utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont donné lieu à des hémorragies intra-abdominales potentiellement fatales. Il faut envisager le diagnostic de tumeur hépatique dans le diagnostic différentiel en cas de douleur sévère au niveau de la région supérieure de l'abdomen, d'hépatomégalie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale survenant chez des femmes prenant des COC.

En cas d'utilisation de COC hautement dosés (50 µg d'éthinylestradiol), le risque de cancer endométrial et ovarien est réduit. Cette réduction du risque doit encore être confirmée pour les COC moins dosés.

10/24

## Autres maladies

La composante progestative de Marliesexeltis est un antagoniste de l'aldostérone doté de propriétés d'épargne potassique. Dans la plupart des cas, on ne doit pas s'attendre à une augmentation des taux de potassium. Néanmoins, dans une étude clinique menée chez quelques patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et utilisant simultanément des médicaments épargnant le potassium, les taux sériques de potassium ont augmenté légèrement, mais pas significativement, pendant la prise de drospirénone. Dès lors, il est recommandé de contrôler le potassium sérique pendant le premier cycle de traitement chez les patientes présentant une insuffisance rénale et un taux sérique préthérapeutique de potassium situé dans la limite supérieure de la normale, en particulier pendant l'utilisation concomitante de médicaments épargnant le potassium. Voir également rubrique 4.5.

Les femmes présentant une hypertriglycéridémie ou des antécédents familiaux de cette affection peuvent présenter un risque accru de pancréatite lorsqu'elles utilisent des COC.

Même si l'on a rapporté de légères augmentations de la tension artérielle chez de nombreuses femmes prenant des COC, les élévations cliniquement pertinentes sont rares. L'arrêt immédiat de l'utilisation de COC ne se justifie que dans ces rares cas. En cas d'hypertension préalable et durant l'utilisation d'un COC, si une élévation constante ou significative de la tension artérielle ne répond pas correctement au traitement antihypertenseur, il faut interrompre la prise du COC. Lorsqu'on l'estime nécessaire, on peut reprendre l'utilisation de COC si le traitement antihypertenseur a permis la restauration de valeurs tensionnelles normales.

On a rapporté la survenue ou l'aggravation des affections suivantes, tant en cas de grossesse que lors d'utilisation de COC, mais les preuves relatives à l'association avec l'utilisation de COC sont peu concluantes : ictère et/ou prurit lié à une cholestase ; lithiases biliaires ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpes gestationis ; perte d'audition liée à l'otosclérose.

Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'angio-œdème héréditaire et acquis.

Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à ce que les marqueurs de la fonction hépatique reviennent à la normale. En cas de récurrence d'un ictère et/ou d'un prurit cholestatique qui était déjà survenu lors d'une grossesse ou lors d'une utilisation antérieure de stéroïdes sexuels, il est nécessaire d'interrompre la prise du COC.

Bien que les COC puissent exercer 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 thérapeutique chez les diabétiques utilisant des COC faiblement dosés (contenant < 0,05 mg d'éthinylestradiol). Néanmoins, il faut surveiller attentivement les femmes diabétiques, en particulier au début de l'utilisation du COC.

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

Lors de l'utilisation d'un COC, on a rapporté une aggravation d'une épilepsie, d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique.

Un chloasma peut se présenter peu fréquemment, surtout chez les femmes ayant des antécédents de chloasma durant la grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma doivent éviter l'exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets pendant la prise des COC.

### **Examen médical/consultation médicale**

Avant l'instauration ou la réinstauration de Marliesexeltis, il faut s'informer des antécédents médicaux complets (y compris des antécédents familiaux) et exclure une grossesse. Il convient de mesurer la tension artérielle et de réaliser un examen clinique orienté sur 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 Marliesexeltis comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il y a également lieu d'informer la femme concernant la nécessité de lire attentivement la notice d'information de l'utilisateur et de respecter les conseils fournis. Il faut déterminer la fréquence et la nature des examens sur la base des directives établies et les adapter de manière individuelle à chaque femme.

Il convient d'avertir les femmes que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre les infections à VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles.

### **Réduction de l'efficacité**

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

### **Diminution du contrôle du cycle**

Comme c'est le cas avec tous les COC, des saignements irréguliers (spotting ou saignements intercurrents) peuvent survenir, surtout lors des premiers mois d'utilisation. Par conséquent, l'évaluation de tout saignement irrégulier ne présente d'intérêt qu'après un intervalle d'adaptation d'environ trois cycles.

Si les irrégularités hémorragiques persistent ou surviennent après des cycles auparavant réguliers, il faut envisager des causes non hormonales et il convient de prendre des mesures diagnostiques en vue d'exclure la présence d'une tumeur ou d'une grossesse. Ces mesures peuvent inclure la réalisation d'un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir pendant la phase des comprimés placebo. Si le COC a été pris selon les instructions décrites sous la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Néanmoins, si le COC n'a pas été pris selon ces instructions avant la première hémorragie de privation absente, ou si deux hémorragies de privation ne sont pas survenues successivement, il faut exclure la présence d'une grossesse avant de poursuivre l'utilisation du COC.

### **Marliesexeltis contient du lactose et du sodium**

Chaque comprimé rose de ce médicament contient 44 mg de lactose monohydraté ; chaque comprimé blanc contient 89,5 mg de lactose anhydre. Les patientes qui présentent certains problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose, qui suivent un régime sans lactose, doivent prendre cette quantité en considération.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Remarque : Les informations de prescription des médicaments pris concomitamment doivent être consultées pour connaître les interactions éventuelles.

##### Interactions pharmacodynamiques

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

Par conséquent, les utilisatrices de Marliesexeltis doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débiter un traitement avec ces associations de médicaments. Marliesexeltis peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

- Effets d'autres médicaments sur Marliesexeltis

Des interactions sont possibles avec les médicaments inducteurs enzymatiques microsomiques, ce qui peut entraîner une élévation de la clairance des hormones sexuelles et des saignements intercurrents et/ou un échec de la contraception.

##### Prise en charge

Une induction enzymatique peut déjà intervenir après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement après quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se poursuivre pendant 4 semaines environ.

##### Traitement à court terme

Les femmes qui suivent un traitement par des médicaments inducteurs enzymatiques doivent temporairement utiliser une méthode de barrière ou un autre moyen de contraception en plus du COC. La méthode de barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et jusqu'à 28 jours après l'arrêt du traitement en question. Si le traitement s'étend au-delà de la fin des comprimés actifs de la plaquette de COC, les comprimés de placebo doivent être éliminés et la plaquette suivante doit être démarrée immédiatement.

##### Traitement à long terme

Chez les femmes qui suivent un traitement prolongé par des substances actives qui induisent les enzymes hépatiques, il est recommandé d'utiliser une autre contraception, non hormonale fiable.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

*Substances augmentant la clairance des COC (diminution de l'efficacité des COC par induction enzymatique), p. ex. :*

Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine, et ritonavir, névirapine et éfavirenz (médicaments utilisés dans le traitement du VIH), et peut-être aussi felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et produits contenant du millepertuis (plante médicinale aussi connue sous le nom d'*Hypericum perforatum*).

*Substances ayant des effets variables sur la clairance des COC :*

En cas d'administration concomitante avec des COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations avec les inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques d'œstrogène ou de progestines. Dans certains cas, l'effet net de ces modifications peut être cliniquement significatif.

Dès lors, les informations de prescription des traitements concomitants contre le VIH/VHC doivent être consultées en vue d'identifier les interactions possibles et de prendre connaissance de toute recommandation liée. En cas de doute, une méthode de barrière additionnelle sera utilisée par les femmes sous traitement par inhibiteurs de la protéase du VIH ou par inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

*Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques)*

La pertinence clinique d'interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.

L'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'œstrogène et/ou du progestatif.

Dans une étude en administration répétée d'une association de drospirénone (3 mg/jour) / éthinyloestradiol (0,02 mg/jour), l'administration concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP3A4 qu'est le kétoconazole pendant 10 jours a entraîné une augmentation de l'ASC (0-24h) d'un facteur 2,7 pour la drospirénone et d'un facteur 1,4 pour l'éthinyloestradiol.

Il a été montré que des doses d'étoricoxib allant de 60 à 120 mg/jour augmentent les concentrations plasmatiques de l'éthinyloestradiol d'un facteur allant de 1,4 à 1,6, respectivement, lorsqu'elles sont prises en concomitance avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinyloestradiol.

- Effets de Marliesexeltis sur d'autres médicaments

Les contraceptifs oraux peuvent affecter le métabolisme de certaines autres substances actives. Ainsi, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent augmenter (p.ex. ciclosporine) ou diminuer (p.ex. lamotrigine).

Sur la base d'études d'interaction *in vivo*, conduites chez des volontaires de sexe féminin utilisant de l'oméprazole, de la simvastatine ou du midazolam en tant que substrat marqueur, une interaction cliniquement significative de la drospirénone à des doses de 3 mg avec le métabolisme d'autres substances actives, médié par le cytochrome P450, est peu probable.

Les données cliniques suggèrent que l'éthinyloestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, ce qui entraîne une augmentation faible (p.ex. théophylline) ou modérée (p.ex. tizanidine) de leur concentration plasmatique.

- Autres formes d'interaction

Chez les patientes sans insuffisance rénale, l'utilisation concomitante de drospirénone et d'IEC ou d'AINS n'a pas révélé d'effet significatif sur le potassium sérique. Néanmoins, l'utilisation concomitante de Marliesexeltis avec des antagonistes de l'aldostérone ou des diurétiques d'épargne potassique n'a pas été étudiée. Dans ce cas, le potassium sérique doit être testé pendant le premier cycle de traitement. Voir également rubrique 4.4.

- Examens de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, y compris les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénale ou rénale ; les concentrations plasmatiques de protéines (de transport), comme la transcortine et les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de coagulation et fibrinolyse. Les modifications restent généralement comprises dans les valeurs normales du laboratoire. La drospirénone entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique induite par sa légère activité antiminéralocorticoïde.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Marliesexeltis n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Si une grossesse survient pendant la prise de Marliesexeltis, la préparation doit être arrêtée immédiatement. De vastes études épidémiologiques n'ont pas révélé de risque accru d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mères ayant utilisé des COC avant la grossesse, ni d'effet tératogène lorsque la mère avait pris des COC par inadvertance en cours de grossesse.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets indésirables pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 5.3). Sur la base de ces données animales, on ne peut exclure l'existence d'effets indésirables dus à l'action hormonale des composés actifs. Cependant, l'expérience générale avec les COC durant la grossesse n'a pas fourni de preuves en faveur d'un effet indésirable réel dans l'espèce humaine.

Les données disponibles concernant l'utilisation de Marliesexeltis durant la grossesse sont trop limitées pour pouvoir tirer des conclusions concernant les effets négatifs de Marliesexeltis sur la grossesse, la santé du fœtus ou celle du nouveau-né. On ne dispose pas à ce jour de données épidémiologiques pertinentes.

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

### **Allaitement**

L'allaitement peut être influencé par les COC dans la mesure où ceux-ci peuvent réduire la quantité de lait maternel et en modifier la composition. Dès lors, l'utilisation des COC ne sera généralement pas recommandée tant que l'enfant allaité ne sera pas complètement sevré. De faibles quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait durant l'utilisation d'un COC. Ces quantités peuvent avoir un effet sur l'enfant.

### **Fertilité**

Marliesexeltis est indiqué dans la prévention de la grossesse. Pour toute information sur le retour à une fertilité normale, voir rubrique 5.1.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. On n'a pas observé d'effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines chez les utilisatrices de COC.

#### 4.8 Effets indésirables

Pour les effets indésirables graves susceptibles de survenir chez les utilisatrices de COC, voir aussi rubrique 4.4.

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées lors de l'utilisation de Marliesexeltis.

Le tableau ci-dessous présente les réactions indésirables par classes de systèmes d'organes de la base de données MedDRA. Les fréquences sont basées sur les données des essais cliniques. Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction, ainsi que ses synonymes et pathologies apparentées.

#### Effets indésirables associés à l'utilisation de Marliesexeltis comme contraceptif oral ou dans le traitement de l'acné vulgaire modéré selon les classes de systèmes d'organes MedDRA et les termes MedDRA

Classe de systèmes d'organes (MedDRA version 9.1)	Fréquent ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ , < $1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10\ 000$ , < $1/1\ 000$ )	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infektions et infestations			Candidose	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie Thrombocythémie	
Affections du système immunitaire			Réaction allergique	Hypersensibilité , Exacerbation des symptômes d'angio-œdème héréditaire et acquis
Affections endocriniennes			Affection endocrinienne	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Augmentation de l'appétit Anorexie Hyperkaliémie Hyponatrémie	
Affections psychiatriques	Labilité émotionnelle	Dépression Nervosité Somnolence	Anorgasmie Insomnies	

<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Etourdissements Paresthésies	Vertiges Tremblements	
<b>Affections oculaires</b>			Conjonctivite Sécheresse oculaire Affection oculaire	
<b>Affections cardiaques</b>			Tachycardie	
<b>Affections vasculaires</b>		Migraine Varices Hypertension	Phlébite Affection vasculaire Epistaxis Syncope Thrombo-embolie veineuse (TEV) Thrombo-embolie artérielle (TEA)	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées	Douleur abdominale Vomissements Dyspepsie Flatulence Gastrite Diarrhée	Augmentation de volume de l'abdomen Affection gastro-intestinale Plénitude gastro-intestinale Hernie hiatale Candidose buccale Constipation Bouche sèche	
<b>Affections hépatobiliaires</b>			Douleur biliaire Cholécystite	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Acné Prurit Eruption cutanée	Chloasma Eczéma Alopécie Dermatite acnéiforme Peau sèche Erythème noueux Hypertrichose Affection de la peau Vergetures Dermatite de contact Dermatite photosensible Nodule cutané	Erythème polymorphe
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Mal de dos Douleur dans les extrémités Crampes musculaires		
<b>Affections des organes de</b>	Douleur mammaire	Candidose vaginale	Dyspareunie Vulvovaginite	

<b>reproduction et du sein</b>	Métrorragie* Aménorrhée	Douleur pelvienne Augmentation de volume des seins Sein fibrokystique Saignement utérin/vaginal* Pertes vaginales Bouffées de chaleur Vaginite Troubles menstruels Dysménorrhée Hypoménorrhée Ménorragie Sécheresse vaginale Frottis cervical douteux Diminution de la libido	Hémorragie postcoïtale Hémorragie de privation Kyste mammaire Hyperplasie mammaire Néoplasie mammaire Polype cervical Atrophie endométriale Kyste ovarien Augmentation de volume de l'utérus	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Asthénie Sudation accrue Œdème (œdème généralisé, œdème périphérique, œdème facial)	Malaise	
<b>Investigations</b>		Prise de poids	Perte de poids	

\*les irrégularités hémorragiques disparaissent habituellement avec la poursuite du traitement

### **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 détail en rubrique 4.4.

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC ; ils sont analysés à la rubrique 4.4 :

- Troubles thrombo-emboliques veineux ;
- Troubles thrombo-emboliques artériels ;
- Hypertension ;
- Tumeurs hépatiques ;
- Apparition ou aggravation d'affections pour lesquelles le lien avec l'utilisation de COC n'est pas concluant : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, myomes utérins, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpes gestationis, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ;
- Chloasma ;
- Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à la normalisation des marqueurs de la fonction hépatique.

- Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'angio-œdème héréditaire et acquis.

La fréquence de diagnostic du cancer du sein est très légèrement accrue chez les femmes utilisant des COC. Etant donné que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'usage de COC est inconnue. Pour tout complément d'information, voir rubriques 4.3 et 4.4.

#### Interactions

Des saignements intercurrents et/ou un échec de la contraception peuvent résulter d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

### **4.9 Surdosage**

On n'a pas encore d'expérience de surdosage avec Marliesexeltis. Sur la base de l'expérience générale des contraceptifs oraux combinés, les symptômes qui peuvent se produire en cas de prise d'une dose excessive de comprimés actifs sont les suivants : nausées, vomissements et hémorragies de privation. Une hémorragie de privation peut se produire chez les jeunes filles qui n'ont pas encore eu leurs premières règles si elles prennent ce médicament par erreur. Il n'existe pas d'antidote et le traitement ultérieur doit être symptomatique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et œstrogènes, associations fixes.

Code ATC : G03AA12

Indice de Pearl pour l'échec de la méthode : 0,41 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % bilatéral : 0,85).

Indice de Pearl global (échec de la méthode + échec de la patiente) : 0,80 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % bilatéral : 1,30).

#### Mécanisme d'action

L'effet contraceptif de Marliesexeltis est basé sur l'interaction de divers facteurs, dont les plus importants sont considérés comme l'inhibition de l'ovulation et les modifications de l'endomètre.

#### Effet pharmacodynamique

Dans une étude de l'inhibition de l'ovulation sur 3 cycles comparant drospirénone 3 mg/éthinyloestradiol 0,020 mg avec un schéma posologique de 24 jours et de 21 jours, le 19/24

schéma posologique de 24 jours a été associé à une plus grande suppression du développement folliculaire. Après avoir introduit intentionnellement des erreurs de dosage pendant le troisième cycle de traitement, une plus grande proportion de femmes suivant le schéma posologique de 21 jours ont montré une activité ovarienne, y compris des ovulations d'échappement, par rapport aux femmes suivant le schéma posologique de 24 jours. L'activité ovarienne est revenue aux niveaux antérieurs au traitement pendant le cycle post-traitement chez 91,8 % des femmes suivant le schéma posologique de 24 jours.

### Efficacité et sécurité clinique

Marliesexeltis est un contraceptif oral combiné contenant de l'éthinylestradiol et le progestatif drospirénone. A posologie thérapeutique, la drospirénone possède également des propriétés antiandrogéniques et de légères propriétés antiminéralocorticoïdes. Elle n'a pas d'activité œstrogénique, glucocorticoïde et antiglucocorticoïde. Cela donne à la drospirénone un profil pharmacologique fort similaire à celui de la progestérone naturelle.

Les études cliniques indiquent que les faibles propriétés antiminéralocorticoïdes de Marliesexeltis se traduisent par un léger effet antiminéralocorticoïde.

Deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contre placebo ont été réalisées pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'éthinylestradiol/drospirénone chez des femmes atteintes d'acné vulgaire modérée.

Après six mois de traitement, l'association éthinylestradiol/drospirénone a induit, par rapport au placebo, une réduction statistiquement significativement plus marquée de 15,6 % (49,3 % contre 33,7 %) des lésions inflammatoires, de 18,5 % (40,6 % contre 22,1 %) des lésions non inflammatoires, et de 16,5 % (44,6 % contre 28,1 %) du nombre total de lésions. En outre, un pourcentage plus important de sujets, 11,8 % (18,6 % contre 6,8 %), a présenté un score 'exempt' ou 'pratiquement exempt' selon l'échelle globale d'évaluation par l'investigateur ISGA (Investigator's Static Global Assessment).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### **Drospirénone**

#### Absorption

Administrée oralement, la drospirénone est rapidement et quasi totalement absorbée. Des concentrations maximales de la substance active dans le sérum d'environ 38 ng/ml sont atteintes environ 1 à 2 heures après une ingestion unique. La biodisponibilité est comprise entre 76 et 85 %. L'ingestion concomitante de nourriture n'a pas d'influence sur la biodisponibilité de la drospirénone.

#### Distribution

Après administration orale, les taux sériques de drospirénone diminuent avec une demi-vie terminale de 31 heures.

La drospirénone est liée à l'albumine sérique et ne se lie pas à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (*sex hormone binding globulin* - SHBG) ni à la transcortine (*corticoid binding globulin* - CBG). Seulement 3 - 5 % des concentrations sériques totales de la substance active se retrouvent sous forme du stéroïde libre. L'augmentation de la SHBG induite par l'éthinylestradiol n'influence pas la liaison de la drospirénone aux protéines sériques. Le volume de distribution apparent moyen de la drospirénone est de  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Biotransformation

La drospirénone est largement métabolisée après administration orale. Ses principaux métabolites plasmatiques sont la drospirénone acide, générée par ouverture de l'anneau

lactone, et le 4,5-dihydro-drospirénone-3-sulfate, formé par réduction et sulfatation ultérieure. La drospirénone subit également un métabolisme oxydatif catalysé par le CYP3A4.

*In vitro*, la drospirénone est capable d'inhiber faiblement à modérément les isoenzymes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 du cytochrome P450.

### Elimination

Le taux de clairance métabolique de la drospirénone dans le sérum est de  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. La drospirénone n'est excrétée sous forme inchangée qu'à l'état de traces. Les métabolites de la drospirénone sont excrétés dans les selles et l'urine à un rapport d'excrétion d'environ 1,2 à 1,4. La demi-vie de l'excrétion des métabolites dans l'urine et les selles est d'environ 40 h.

### Etat d'équilibre

Pendant un cycle de traitement, des concentrations sériques maximales de drospirénone à l'équilibre d'environ 70 ng/ml sont atteintes après environ 8 jours de traitement. Les taux sériques de drospirénone s'accumulent selon un facteur d'environ 3 en fonction du rapport entre la demi-vie terminale et l'intervalle entre les doses.

### Populations particulières

#### *Effet de l'insuffisance rénale*

Les taux sériques de la drospirénone à l'équilibre chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Clcr : 50 à 80 ml/min) sont comparables à ceux des femmes à fonction rénale normale. Les taux sériques de la drospirénone sont en moyenne 37 % plus élevés chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr : 30 à 50 ml/min) par rapport aux femmes à fonction rénale normale. Le traitement par drospirénone a également été bien toléré chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère et modérée. Le traitement par drospirénone n'a montré aucun effet cliniquement significatif sur le taux sérique du potassium.

#### *Effet de l'insuffisance hépatique*

Dans une étude à dose unique, la clairance orale (Cl/F) était diminuée d'environ 50 % chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée comparés à ceux à fonction hépatique normale. Le déclin de la clairance de la drospirénone observé chez les volontaires atteints d'insuffisance hépatique modérée ne s'est pas traduit par une différence apparente en termes de concentrations sériques du potassium. Même en présence d'un diabète et d'un traitement concomitant par spironolactone (deux facteurs qui peuvent prédisposer un patient à l'hyperkaliémie), on n'a pas observé d'augmentation des taux sériques de potassium au-delà de la limite supérieure de la normale. On peut conclure que la drospirénone est bien tolérée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh B).

#### *Groupes ethniques*

On n'a pas observé de différences cliniquement pertinentes au niveau de la pharmacocinétique de la drospirénone ou de l'éthinylestradiol entre les femmes japonaises et caucasiennes.

### Ethinylestradiol

#### Absorption

Après administration orale, l'éthinylestradiol est absorbé rapidement et totalement. Les concentrations sériques maximales sont d'environ 33 pg/ml et sont atteintes dans les 1 à 2 heures suivant l'administration orale unique. La biodisponibilité absolue suite à la conjugaison pré-systémique et au métabolisme de premier passage est d'environ 60 %. La prise

concomitante d'aliments a réduit la biodisponibilité de l'éthinylestradiol chez environ 25 % des personnes étudiées, tandis qu'on n'observait aucun changement chez les autres.

#### Distribution

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases, la phase de disposition terminale étant caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures. L'éthinylestradiol est fortement lié à l'albumine sérique (environ 98,5 %), mais de façon non spécifique, et il induit une augmentation des concentrations sériques de la SHBG et de la CBG. On a déterminé un volume de distribution apparent d'environ 5 l/kg.

#### Biotransformation

L'éthinylestradiol subit une métabolisation significative par effet de premier passage intestinal et hépatique. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais une large variété de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés et retrouvés sous forme de métabolites libres et de dérivés glucuronoconjugués et sulfoconjugués. Le taux de clairance métabolique de l'éthinylestradiol est d'environ 5 ml/min/kg.

*In vitro*, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des isoenzymes CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2 ainsi qu'un inhibiteur basé sur le mécanisme des isoenzymes CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

#### Élimination

L'éthinylestradiol n'est pas excrété de manière significative sous forme inchangée. Les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés selon un rapport urinaire/biliaire de 4:6. La demi-vie d'élimination des métabolites est d'environ 1 jour.

#### État d'équilibre

L'état d'équilibre est atteint au cours de la seconde moitié d'un cycle de traitement et les taux sériques d'éthinylestradiol s'accumulent avec un facteur de 2,0 à 2,3 environ.

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

Chez les animaux de laboratoire, les effets de la drospirénone et de l'éthinylestradiol se sont limités aux effets associés à l'action pharmacologique reconnue. En particulier, les études de la toxicité sur la reproduction ont révélé chez les animaux des effets embryotoxiques et fœtotoxiques considérés comme spécifiques à l'espèce. Pour des expositions dépassant celles observées chez les utilisatrices de Marliesexeltis, des effets sur la différenciation sexuelle ont été observés chez les fœtus du rat, mais pas du singe.

#### Évaluation du risque environnemental

Les études sur l'évaluation du risque environnemental ont montré que l'éthinylestradiol et la drospirénone présentent un risque potentiel sur l'environnement aquatique (voir rubrique 6.6).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### **Comprimés pelliculés actifs (roses) :**

- **Noyau du comprimé :**
  - Lactose monohydraté
  - Amidon (de maïs) prégélatinisé
  - Povidone (E1201)
  - Croscarmellose sodique
  - Polysorbate 80 (E433)

- Stéarate de magnésium (E470b)
- **Pelliculage du comprimé :**
  - Alcool polyvinylique
  - Dioxyde de titane (E171)
  - Macrogol
  - Talc (E553b)
  - Oxyde de fer jaune (E172)
  - Oxyde de fer rouge (E172)
  - Oxyde de fer noir (E172)

#### **Comprimés pelliculés placebo (blancs) :**

- **Noyau du comprimé :**
  - Lactose anhydre
  - Povidone (E1201)
  - Stéarate de magnésium (E470b)
- **Pelliculage du comprimé :**
  - Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé
  - Dioxyde de titane (E171)
  - Macrogol
  - Talc (E553b)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

Plaquette en PVC/PVdC-Al transparente à légèrement opaque.

Présentations :

- 1 x 28 comprimés pelliculés (24 comprimés actifs plus 4 comprimés placebo)
- 3 x 28 comprimés pelliculés (24 comprimés actifs plus 4 comprimés placebo)
- 6 x 28 comprimés pelliculés (24 comprimés actifs plus 4 comprimés placebo)
- 13 x 28 comprimés pelliculés (24 comprimés actifs plus 4 comprimés placebo)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3). Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Exeltis Germany GmbH  
 AdalperostraÙe 84  
 23/24

85737 Ismaning  
Allemagne

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

BE444272

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

Date de première autorisation : 10/2013

Date de dernier renouvellement : 06/06/2018

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

07/2024

Date d'approbation du texte: 11/2024