

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nacrez 75 microgrammes comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 75 microgrammes de désogestrel.

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 54,35 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, d'un diamètre de 5,4 à 5,8 mm, sans inscription.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour obtenir une efficacité contraceptive, Nacrez doit être utilisé suivant les prescriptions (voir « Comment prendre Nacrez » et « Comment débiter la prise de Nacrez »).

Comment débiter la prise de Nacrez

Aucune utilisation antérieure de contraceptifs hormonaux (au cours du mois précédent)

Débiter la prise des comprimés le jour 1 du cycle naturel de la femme (le jour 1 est le premier jour des règles). Il est également possible de débiter la prise des comprimés entre les jours 2 et 5, mais pendant le premier cycle, il est alors recommandé d'utiliser une méthode barrière pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

Après un avortement au cours du premier trimestre

Après un avortement au cours du premier trimestre, il est recommandé de débiter immédiatement la prise. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser une autre méthode contraceptive.

Après un accouchement ou un avortement au cours du second trimestre

Il faut recommander à la patiente de commencer n'importe quel jour entre les jours 21 et 28 après un accouchement ou un avortement de 2ème trimestre. En cas de début plus tardif, il faut lui recommander d'utiliser également une méthode barrière pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Cependant, si des rapports ont déjà eu lieu, une grossesse doit être exclue avant de débiter l'utilisation de Nacrez ou la patiente doit attendre ses premières règles. Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6 pour des informations supplémentaires.

Comment débiter la prise de Nacrez en cas de passage d'une autre méthode contraceptive

Passage d'une contraception hormonale combinée (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique)

La femme doit débiter la prise de Nacrez de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) de son COC précédent, ou le jour du retrait de son anneau vaginal ou de son dispositif transdermique. Dans ces cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser une contraception supplémentaire. Il est possible que toutes les méthodes contraceptives ne soient pas disponibles dans tous les pays de l'UE.

La femme peut également débiter la prise au plus tard le jour suivant la période habituelle sans comprimés, sans patch, sans anneau ou le jour suivant la période de prise des comprimés placebos de son précédent contraceptif hormonal combiné, mais il est recommandé d'utiliser une méthode barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours de prise de comprimés.

Passage d'un contraceptif uniquement à base d'un progestatif (minipilule, injection, implant ou dispositif intra-utérin libérant un progestatif [DIU])

La femme peut passer de la minipilule à Nacrez à tout moment (d'un implant ou DIU, le jour de son retrait; d'une forme injectable, le jour prévu pour l'injection suivante).

Procédure en cas d'oubli de comprimés

La protection contraceptive peut se réduire si plus de 36 heures se sont écoulées entre deux comprimés. Si l'utilisatrice a oublié de prendre son comprimé il y a moins de 12 heures, elle doit prendre le comprimé oublié dès qu'elle réalise son oubli et prendre le comprimé suivant au moment habituel.

Si elle a oublié de prendre le comprimé il y a plus de 12 heures, elle doit utiliser une méthode contraceptive supplémentaire pendant les 7 jours suivants. Si l'oubli des comprimés s'est produit pendant la première semaine et que des rapports sexuels ont eu lieu durant la semaine précédant l'oubli, envisager la possibilité d'une grossesse.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères, il est possible que l'absorption ne soit pas complète et la patiente doit alors prendre des mesures contraceptives supplémentaires.

Si des vomissements surviennent dans les 3 à 4 heures suivant la prise du comprimé, il est possible que l'absorption ne soit pas complète. Dans ce cas, suivre les mêmes conseils qu'en cas d'oubli de comprimés, mentionnés au paragraphe « Procédure en cas d'oubli de comprimés ».

Surveillance du traitement

Avant de prescrire Nacrez, établir la liste complète des antécédents et il est recommandé de réaliser un examen gynécologique complet afin d'exclure une grossesse. Avant de prescrire Nacrez, investiguer les troubles menstruels tels qu'une oligoménorrhée et une aménorrhée.

La fréquence des contrôles dépend de la situation individuelle de chaque femme. Si le produit prescrit risque d'influencer une maladie latente ou manifeste (voir rubrique 4.4), adapter en conséquence la fréquence des examens de contrôle.

Même en cas de prise régulière de Nacrez, des saignements peuvent survenir. Si les saignements sont très fréquents et irréguliers, envisager l'utilisation d'une autre méthode contraceptive. Si les symptômes persistent, exclure une cause organique.

La prise en charge de l'aménorrhée pendant le traitement dépend du fait que les comprimés ont été pris selon les instructions ou pas, et cette prise en charge peut inclure la réalisation d'un test de grossesse.

Arrêter le traitement en cas de grossesse.

Avertir les femmes que Nacrez ne protège pas contre les infections à VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique n'a été réalisée sur des patientes atteintes d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucune étude clinique n'a été réalisée sur des patientes atteintes d'insuffisance hépatique. Vu que le métabolisme des hormones stéroïdes pourrait être altéré chez les patientes souffrant d'affections hépatiques graves, l'utilisation de Nacrez chez ces femmes n'est pas indiquée tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale (voir section 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Nacrez chez les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été démontrées. Il n'y a pas de données disponibles.

Mode d'administration

Voie orale.

Comment prendre Nacrez

Prendre les comprimés chaque jour, plus ou moins au même moment, avec une petite quantité de liquide, afin que l'intervalle entre deux comprimés soit toujours de 24 heures. Prendre le premier comprimé le premier jour des règles. Puis, prendre un comprimé par jour, de manière continue et sans tenir compte d'éventuels saignements. Quand une plaquette est terminée, commencer directement une nouvelle plaquette.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Affection thromboembolique veineuse active.
- Présence ou antécédents d'une maladie hépatique sévère, tant que les paramètres de fonction hépatique ne se sont pas normalisés.
- Présence ou suspicion d'affections malignes sensibles aux stéroïdes sexuels.
- Hémorragies vaginales non diagnostiquées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En présence d'une des affections/facteurs de risque mentionnés ci-dessous, évaluer le rapport des bénéfices de l'utilisation d'un progestatif et des risques éventuels pour chaque femme et en discuter avec elle avant qu'elle ne décide de débiter le traitement par Nacrez. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de première apparition d'une de ces affections, la femme doit contacter son médecin. Le médecin doit alors décider s'il faut interrompre l'utilisation de Nacrez.

Le risque de cancer du sein augmente généralement avec l'âge. Pendant l'utilisation de contraceptifs oraux combinés (COC), le risque de diagnostiquer un cancer du sein augmente légèrement. Ce risque accru disparaît progressivement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation du COC et n'est pas lié à la durée de l'utilisation, mais à l'âge de la femme pendant l'utilisation du COC. Le nombre prévu de cas diagnostiqués par 10 000 utilisatrices de COC (jusqu'à 10 ans après l'arrêt du traitement) par rapport aux femmes n'en ayant jamais utilisé au cours de la même période a été calculé pour les groupes d'âge respectifs et est présenté dans le tableau ci-dessous.

Groupe d'âge	Nombre de cas attendus chez les utilisatrices de COC	Nombre de cas attendus chez les non utilisatrices
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 pour les utilisatrices de contraceptifs uniquement à base d'un progestatif (POC, *progestogen-only contraceptives*) tels que Nacrez, pourrait être similaire à celui associé à la prise des COC. Néanmoins, pour les POC, les éléments sont moins concluants. Par rapport au risque de développer un cancer du sein au cours de la vie, le risque accru associé aux COC est faible. Les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de COC ont tendance à être moins avancés que les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les femmes n'ayant pas utilisé de COC. Le risque accru observé chez les utilisatrices de COC peut être lié à un diagnostic plus précoce, aux effets biologiques de la pilule ou à une association de ces deux éléments.

Vu qu'il est impossible d'exclure un effet biologique des progestatifs sur le cancer du foie, évaluer le rapport risques/bénéfices chez les femmes ayant un cancer du foie.

En cas de troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique, adresser la femme à un spécialiste pour examen et avis.

Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation de COC à une incidence accrue de thromboembolie veineuse (TEV, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). Même si la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue pour le désogestrel utilisé comme contraceptif en l'absence d'un composant œstrogénique, arrêter l'utilisation de Nacrez en cas de thrombose. Envisager également l'arrêt du traitement par Nacrez en cas d'immobilisation prolongée secondaire à une intervention chirurgicale ou à une maladie. Informer les femmes ayant des antécédents d'affections thromboemboliques concernant la possibilité d'une récurrence de ces affections.

Même si les progestatifs peuvent exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, aucun élément n'indique la nécessité de modifier le schéma thérapeutique chez les femmes diabétiques utilisant une pilule uniquement à base d'un progestatif. Néanmoins, surveiller attentivement les patientes diabétiques pendant les premiers mois de l'utilisation.

Si une hypertension prolongée se développe pendant l'utilisation de Nacrez ou si une augmentation significative de la tension artérielle ne répond pas de manière satisfaisante à un traitement antihypertenseur, envisager l'arrêt du traitement par Nacrez.

Le traitement par Nacrez induit une diminution des taux sériques d'estradiol jusqu'à un niveau correspondant à celui de la phase folliculaire précoce. On ignore encore si cette diminution a des effets cliniquement significatifs sur la densité minérale osseuse.

La protection fournie par les pilules classiques uniquement à base d'un progestatif contre les grossesses extra-utérines n'est pas aussi bonne qu'avec les contraceptifs oraux combinés, ce qui a été associé à la survenue fréquente d'ovulations pendant l'utilisation de pilules uniquement à base d'un progestatif. Même si Nacrez inhibe toujours l'ovulation, envisager la possibilité d'une grossesse extra-utérine dans le diagnostic différentiel si la femme présente une aménorrhée ou une douleur abdominale.

Un chloasma peut parfois survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une tendance au chloasma doivent éviter l'exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets pendant la prise de Nacrez.

Les affections suivantes ont été rapportées, tant pendant la grossesse que pendant l'utilisation de stéroïdes sexuels, mais aucun lien n'a été établi avec l'utilisation de progestatifs:

- ictère et/ou prurit associé à une cholestase;
- formation de calculs biliaires, porphyrie;
- lupus érythémateux disséminé;
- syndrome d'hémolyse-urémie;
- chorée de Sydenham;
- herpes gestationnel;
- perte d'audition liée à la présence d'une otosclérose;
- angio-œdème (héréditaire).

L'efficacité de Nacrez peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou de traitements concomitants qui diminuent la concentration plasmatique d'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel (voir rubrique 4.5).

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.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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.

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

Des interactions

Note : les informations concernant les médicaments prescrits en association doivent être consultées afin d'identifier les interactions éventuelles.

Effet d'autres médicaments sur Nacrez

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomiales, ce qui peut conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles, et peut entraîner une métrorragie et/ou un échec de la contraception.

Conduite à tenir

L'induction enzymatique peut se produire après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer environ 4 semaines.

Traitement à court terme

Les femmes traitées par des médicaments inducteurs enzymatiques hépatiques ou produits à base de plantes, doivent être informées que l'efficacité de Nacrez peut être réduite. Une méthode contraceptive barrière doit être utilisée en plus de Nacrez. La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement par le médicament inducteur enzymatique hépatique et jusqu'à 28 jours après son arrêt.

Traitement à long terme

Pour les femmes sous traitement à long terme par des médicaments inducteurs enzymatiques, une méthode contraceptive alternative, qui n'est pas affectée par les médicaments inducteurs enzymatiques, doit être envisagée.

Substances augmentant la clairance des hormones contraceptives (efficacité contraceptive diminuée par induction enzymatique), par exemple :

Les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, l'éfavirenz et potentiellement aussi le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate, la rifabutine et les produits contenant la plante médicinale millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Substances ayant des effets variables sur la clairance des hormones contraceptives

Lors de l'administration concomitante avec des contraceptifs hormonaux, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple, ritonavir, nelfinavir) et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par exemple névirapine) et/ou des associations avec des médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC) (par exemple, bocéprévir, télaprévir) peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des progestatifs. Dans certains cas, l'impact de ces modifications peut être cliniquement significatif. Par conséquent, les informations relatives à la prescription des médicaments concomitants contre le VIH/VHC doivent être consultées afin d'identifier les interactions potentielles et les recommandations associées. En cas de doute, une méthode contraceptive barrière complémentaire doit être utilisée par les femmes traitées par un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance des hormones contraceptives (inhibiteurs d'enzymes)

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (par exemple, fluconazole, diltiazem, érythromycine) peut augmenter les concentrations sériques des progestatifs, y compris l'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel.

Effets de Nacrez sur les autres médicaments

Les contraceptifs hormonaux peuvent influencer le métabolisme d'autres médicaments. Selon le cas, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent donc augmenter (p. ex. ciclosporine) ou diminuer (par ex. lamotrigine).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Nacrez n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse se présente pendant le traitement avec Nacrez, arrêtez le traitement.

Des études réalisées chez l'animal ont révélé que l'administration de doses très élevées de progestatifs peut induire une masculinisation des fœtus de sexe féminin.

Des études épidémiologiques de grande envergure n'ont révélé aucun risque accru de malformations congénitales chez les enfants issus de femmes ayant utilisé des COC avant la grossesse, ni aucun effet tératogène en cas de prise non intentionnelle de COC au début de la grossesse. Les données de pharmacovigilance collectées avec divers COC contenant du désogestrel n'ont également indiqué aucun risque accru.

Allaitement

D'après les données tirées d'une étude clinique, Nacrez ne semble pas influencer sur la production ou la qualité (concentrations en protéines, lactose ou en lipides) du lait maternel. Néanmoins, à intervalles irréguliers, des rapports de pharmacovigilance ont mis en avant une diminution de la production de lait maternel parallèlement à l'utilisation de Nacrez. De faibles quantités d'étonogestrel sont excrétées dans le lait maternel. Il en résulte que l'enfant peut ingérer 0,01 à 0,05 microgrammes d'étonogestrel par kg de poids corporel par jour (sur base d'une ingestion de lait estimée de 150 millilitres par kg de poids corporel par jour). Comme d'autres pilules progestatives, Nacrez peut être utilisé pendant l'allaitement.

Les données de suivi à long terme disponibles sont limitées concernant les enfants issus de mères ayant débuté l'utilisation de Nacrez 4 à 8 semaines après l'accouchement. Ces enfants ont été allaités pendant 7 mois et ont été suivis jusqu'à l'âge de 1,5 ans (n=32) ou 2,5 ans (n=14). L'évaluation de leur croissance et de leur développement physique et psychomoteur n'a indiqué aucune différence par rapport aux enfants allaités par une mère ayant utilisé un DIU en cuivre. Sur base des données disponibles, Nacrez peut être utilisé pendant l'allaitement. Néanmoins, surveiller attentivement le développement et la croissance de l'enfant allaité dont la mère utilise Nacrez.

Fertilité

Nacrez est indiqué pour prévenir la grossesse. Pour de plus amples informations sur le retour de la fertilité (ovulation), voir section 5.1.

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

Nacrez 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

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté au cours des études cliniques est une irrégularité menstruelle. Un certain type d'irrégularité menstruelle a été rapporté chez environ 50 % des femmes utilisant le désogestrel. Étant donné que le désogestrel induit une inhibition de l'ovulation proche de 100 %, contrairement aux autres pilules uniquement à base d'un progestatif, les saignements irréguliers sont plus fréquents qu'avec les autres pilules uniquement à base d'un progestatif. Chez 20 à 30 % des femmes, les saignements peuvent devenir plus fréquents tandis que chez 20 autres %, ils peuvent devenir moins fréquents ou totalement absents. Les saignements vaginaux peuvent également durer plus longtemps. Après quelques mois de traitement, les saignements ont tendance à devenir moins fréquents. L'information de la patiente, la consultation et la tenue d'un journal des saignements peuvent aider la femme à mieux accepter ces saignements et leur évolution.

Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques réalisées avec le désogestrel (> 2,5 %) étaient une acné, des modifications de l'humeur, une douleur mammaire, des nausées et une prise de poids. Les effets indésirables sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

Tous les effets indésirables sont mentionnés selon les classes de systèmes d'organes et la fréquence ; fréquent ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence des effets indésirables		
	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		Infection vaginale	
Affections psychiatriques	Altération 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	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie	Éruption cutanée, Urticaire, érythème noueux
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur mammaire, Irrégularité menstruelle, Aménorrhée	Dysménorrhée, Kyste ovarien	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	
Investigations	Prise de poids		

Une sécrétion mammaire peut survenir pendant l'utilisation de désogestrel. Dans des cas rares, des grossesses extra-utérines ont été rapportées (voir rubrique 4.4). En outre, un angio-œdème / une aggravation d'un angio-œdème et/ou une aggravation d'un angio-œdème héréditaire peut survenir (voir rubrique 4.4)

Plusieurs effets indésirables (sévéres) ont été rapportés chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux (combinés). Ces effets indésirables incluent des affections thromboemboliques veineuses, des affections thromboemboliques artérielles, des tumeurs hormono-dépendantes (p. ex. tumeurs hépatiques, cancer du sein) et un chloasma. Certains de ces effets indésirables sont commentés de manière plus détaillée à la rubrique 4.4.

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être le résultat d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs hormonaux (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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Aucun effet délétère sévère n'a été rapporté suite à un surdosage. Les symptômes pouvant survenir en cas de surdosage sont des nausées, des vomissements et chez les jeunes filles, de légers saignements vaginaux. Il n'existe aucun antidote et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: contraceptifs hormonaux à usage systémique
Code ATC: G03AC09

Nacrez est une pilule uniquement à base d'un progestatif contenant le progestatif désogestrel. Comme c'est le cas avec les autres pilules uniquement à base d'un progestatif, Nacrez peut être utilisé chez les femmes qui ne peuvent pas ou ne souhaitent pas utiliser d'œstrogènes. Contrairement aux pilules traditionnelles uniquement à base d'un progestatif, l'effet contraceptif de Nacrez s'obtient principalement par une inhibition de l'ovulation. D'autres effets incluent une augmentation de la viscosité du mucus cervical.

L'incidence d'ovulation étudiée au cours de 2 cycles, en utilisant une définition de l'ovulation comme étant des taux de progestérone supérieurs à 16 nmol/l pendant 5 jours consécutifs, était de 1 % (1/103) avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,02 %-5,29 % dans le groupe ITT (échecs utilisatrices et méthode). L'inhibition de l'ovulation était atteinte dès le premier cycle d'utilisation. Au cours de cette étude, lorsqu'on arrêtait le traitement par désogestrel après 2 cycles (56 jours consécutifs), l'ovulation survenait à nouveau après en moyenne 17 jours (intervalle : 7-30 jours).

Au cours d'une étude comparative de l'efficacité (qui autorisait un délai maximal de 3 heures pour les pilules oubliées), l'Indice de Pearl observé au sein de la population ITT globale était de 0,4 (intervalle de confiance à 95 %: 0,09-1,20) pour le désogestrel, et de 1,6 (intervalle de confiance à 95 %: 0,42-3,96) pour une pilule contenant 30 µg de lévonorgestrel.

L'Indice de Pearl pour Nacrez est comparable à l'indice historiquement observé pour les COC au sein de la population générale utilisatrice de COC.

Le traitement par Nacrez induit une diminution des taux d'estradiol jusqu'à un niveau correspondant à celui de la phase folliculaire précoce. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur le métabolisme des hydrates de carbone, le métabolisme des lipides et l'hémostase.

Population pédiatrique

Il n'y a pas de données sur l'efficacité et la sécurité chez les adolescents moins de 18 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le désogestrel (DSG) est rapidement absorbé et converti en étonogestrel (ENG). À l'état d'équilibre, les concentrations sériques maximales sont atteintes 1,8 heure après la prise du comprimé et la biodisponibilité absolue de l'ENG est d'environ 70 %.

Distribution

Le taux de liaison de l'ENG aux protéines sériques est de 95,5 à 99 %, et il se lie principalement à l'albumine et à la SHBG dans une moindre mesure.

Biotransformation

Le DSG est métabolisé par hydroxylation et déshydrogénation pour former le métabolite actif ENG. L'ENG est métabolisé par sulfo- et glucuroconjugaison.

Elimination

La demi-vie d'élimination moyenne de l'ENG est d'environ 30 heures, sans différence entre une administration unique et une administration multiple. Les taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteints après 4 à 5 jours. La clairance sérique après une administration i.v. d'ENG est d'environ 10 l par heure. L'excrétion de l'ENG et de ses métabolites s'effectue par voie urinaire et fécale, sous la forme de stéroïdes libres ou de conjugués (rapport 1,5:1).

Chez les femmes allaitantes, l'ENG est excrété dans le lait maternel avec un rapport lait/sérum de 0,37 à 0,55. Sur base de ces données et d'une ingestion estimée de lait de 150 ml/kg/jour, il est possible que l'enfant ingère 0,01 à 0,05 microgrammes d'étonogestrel.

Populations spécifiques

Effet de l'insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée en vue d'évaluer l'effet des affections rénales sur la pharmacocinétique du DSG.

Effet de l'insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée en vue d'évaluer l'effet des affections hépatiques sur la pharmacocinétique du DSG. Les hormones stéroïdes pourraient toutefois être faiblement métabolisées chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique.

Groupes ethniques

Aucune étude n'a été réalisée en vue d'évaluer la pharmacocinétique dans les groupes ethniques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques n'ont révélé aucun autre effet que ceux pouvant s'expliquer par les propriétés hormonales du désogestrel.

Evaluation du risque environnemental (ERE)

La substance active étonogestrel montre un risque environnemental pour le poisson.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Povidone K30

Acide stéarique

All-rac-alpha-tocophérol
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage
Hypromellose
Macrogol 400
Talc
Dioxyde de titane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes emballées dans des sachets laminés : 36 mois.
Plaquettes non emballées dans des sachets laminés : 24 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Précautions de conservation avec des sachets :
Pas de précautions particulières de conservation.

Précautions de conservation sans des sachets :
À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages sous plaquette en PVC/TE/PVdC/Aluminium contenant 28 comprimés pelliculés par plaquette.
Chaque emballage contient 1x28, 3x28 ou 6x28 comprimés pelliculés.

Les plaquettes ont un design calendrier et peuvent être emballées individuellement dans des sachets laminés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1
D01YE64
Irlande

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

BE424672

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

Date de première autorisation: 27/07/2012
Date de dernier renouvellement: 03/04/2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de dernière approbation du texte: 09/2020.