1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gracial, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé bleu contient 0,025 mg de désogestrel et 0,040 mg d'éthinylestradiol.
Chaque comprimé blanc contient 0,125 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté < 100 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés par voie orale

Les comprimés sont ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre. Les comprimés portent un code sur une face: « TR » au-dessus de« 8 » (comprimés blancs) ou « TR » au-dessus de « 9 » (comprimés bleus) et l'autre face étant lisse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception.

La décision de prescrire Gracial 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 Gracial en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Comment prendre Gracial

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette, tous les jours environ à la même heure, avec un peu de liquide si nécessaire. Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 22 jours consécutifs en prenant d'abord les comprimés bleus pendant 7 jours, puis les comprimés blancs pendant 15 jours. Chaque plaquette suivante doit être commencée après un intervalle de 6 jours sans comprimés. Au cours de cette période survient habituellement une hémorragie de privation. Celle-ci débute habituellement 2 à 3 jours après le dernier comprimé et peut ne pas être terminée avant le début de la plaquette suivante.

Mode d'administration

Comment débuter Gracial

Pas de contraception hormonale antérieure (le mois précédent)
La prise de comprimés doit commencer le 1er jour du cycle naturel de la femme (c'est-à-dire le 1er jour de ses règles). Il est autorisé de débuter aux jours 2 à 5, mais, pendant le 1er cycle, une méthode de barrière supplémentaire est recommandée au cours des 7 premiers jours de prise de comprimés.

Passage d'un contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné (CHC), un anneau vaginal ou un patch transdermique)
La femme doit débuter la prise de Gracial de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) de son CHC précédent mais, au plus tard, le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimés ou l'intervalle de comprimés placebo de son CHC précédent. Quand on utilise un anneau vaginal ou un patch transdermique, il faut de préférence commencer Gracial le jour de l'enlèvement, mais au plus tard le jour où le nouvel anneau ou le nouveau patch aurait dû être placé.
Si la femme a utilisé sa méthode de contraception précédente de manière conséquente et correcte et qu'il est presque certain qu'elle ne soit pas enceinte, elle peut également passer de sa contraception hormonale combinée précédente à celle-ci à tout moment du cycle.
L'intervalle sans hormones de la méthode de contraception précédente ne peut jamais dépasser sa durée recommandée.
Il est possible que toutes les méthodes contraceptives (anneau vaginal, patch transdermique) ne soient pas commercialisées dans tous les pays de l'UE.

Passage d'un contraceptif progestatif (minipilule, injectable, implant) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) délivrant un progestagène
La femme peut passer de la minipilule à Gracial à tout moment (d'un implant ou d'un DIU à Gracial, le jour de son retrait, d'un injectable à Gracial au moment prévu pour l'injection suivante), mais dans tous ces cas, on doit lui conseiller d'utiliser en plus une méthode de barrière pendant les 7 premiers jours de prise de comprimés.

Après un avortement du premier trimestre
La femme peut débuter immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

Après un accouchement ou un avortement du 2ème trimestre
Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

On conseille de débuter au jour 21 à 28 après l'accouchement ou l'avortement du 2ème trimestre. Si la femme commence plus tard, on doit lui conseiller d'utiliser en plus une méthode de barrière au cours des 7 premiers jours de prise de comprimés. Cependant, s'il y a déjà eu des rapports sexuels, une grossesse doit être exclue avant le début du CHC ou bien la femme devra attendre ses premières règles.

Conseils en cas d'oubli de comprimés
Si l'utilisatrice est **en retard de moins de 12 heures** pour prendre un comprimé, la protection contraceptive n'est pas diminuée. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés suivants au moment habituel.
Si elle est **en retard de plus de 12 heures** pour prendre un comprimé, la protection contraceptive peut être diminuée. Les mesures en cas de comprimés oubliés peuvent être guidées par les 2 principes de base suivants:

1. La prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 6 jours.
2. Il est nécessaire de prendre des comprimés pendant 7 jours consécutifs pour obtenir une suppression adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Par conséquent, en pratique, les conseils suivants peuvent être donnés:

- **Semaine 1**

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite, elle continue à prendre les comprimés au moment habituel. En outre, une méthode de barrière telle qu'un préservatif doit être utilisé au cours des 7 jours suivants. S'il y a eu des rapports sexuels dans les 7 jours précédents, il faut prendre en compte la possibilité d'une grossesse. Plus le nombre de comprimés oubliés est grand et l'intervalle normal sans comprimés est proche, plus le risque de grossesse est élevé.

- **Semaine 2**

  L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite elle continue à prendre les comprimés au moment habituel. A condition que la femme ait pris ses comprimés correctement pendant les 7 jours précédant l'oubli du premier comprimé, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire. Cependant, si ce n'est pas le cas ou si elle a oublié plus d'un comprimé, on conseillera à la femme de prendre des précautions supplémentaires pendant 7 jours.

- **Semaine 3 (8 jours)**

  Le risque d'une fiabilité réduite est imminent en raison de l'approche de l'intervalle sans comprimés. Cependant, en modifiant le schéma de prise, on peut encore éviter la réduction de la protection contraceptive. En respectant une des deux options suivantes, aucune précaution contraceptive supplémentaire n'est nécessaire, à condition que, dans les 7 jours précédant l'oubli du premier comprimé, la femme ait pris tous ses comprimés correctement. Si ce n'est pas le cas, on conseillera à la femme de suivre la première option et également de prendre des mesures contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

  1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite, elle continue à prendre les comprimés au moment habituel. Elle doit commencer la plaquette suivante immédiatement après avoir terminé la plaquette en cours, donc sans pause entre les plaquettes. Il est peu probable que l'utilisatrice ait une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette, mais, les jours où elle prend des comprimés, elle peut avoir du spotting ou une hémorragie intermenstruelle.
  2. On peut également conseiller à la femme d'arrêter la prise de comprimés de la plaquette en cours. Elle doit alors observer un intervalle de 6 jours sans comprimés, y compris les jours où elle a oublié des comprimés, et ensuite elle continue avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et qu'au cours du premier intervalle normal sans comprimés, elle n'a pas d'hémorragie de privation, il faut considérer la possibilité d'une grossesse.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux graves, un risque d'absorption insuffisante existe et des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises.

Si les vomissements surviennent dans les 3 à 4 heures suivant la prise du comprimé, se référer aux conseils en cas d'oubli donnés à la rubrique ***"Conseils en cas d'oubli de comprimés"***. Si la femme ne veut pas modifier son schéma habituel de prise, elle doit prendre le (les) comprimé(s) supplémentaire(s) nécessaire(s) dans une autre plaquette.

Comment retarder ou décaler les règles

Retarder les règles n'est pas une indication du produit. Cependant, si dans des cas exceptionnels, les règles doivent être retardées, la femme doit continuer avec les comprimés blancs d'une nouvelle plaquette de Gracial sans observer l'intervalle sans comprimés. La prolongation peut être poursuivie aussi longtemps que souhaitée jusqu'à la fin de la 2ème plaquette (maximum 15 jours). Pendant cette prolongation, la femme peut avoir du spotting ou des hémorragies intermenstruelle. Après l'intervalle habituel de 6 jours sans comprimés, la prise régulière de Gracial est alors poursuivie.

Pour déplacer ses règles à un jour de la semaine autre que celui auquel la femme est habituée avec le schéma en cours, on peut lui conseiller de raccourcir l'intervalle sans comprimés suivant d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque est élevé qu'elle n'ait pas d'hémorragie de privation et qu'elle ait une hémorragie intermenstruelle et du spotting au cours de la plaquette suivante (comme en retardant les règles).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de desogestrel chez les adolescentes de moins de 18 ans n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible.

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'une d'entre elles devait apparaître pour la première fois lors de l'utilisation du CHC, le produit doit être arrêté immédiatement.

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

- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
  - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine)
  - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT])
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec 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

- Pancréatite ou anamnèse de pancréatite si elle est associée à une hypertriglycéridémie grave.
- Présence ou antécédents de maladie hépatique grave, tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Présence ou suspicion d'affections malignes (p.ex des organes génitaux ou des seins), qui sont

influencées par des stéroïdes sexuels.
- Méningiome ou antécédents de méningiome (voir la rubrique 4.4)
- Hyperplasie endométriale.
- Hémorragies vaginales non-diagnostiquées.
- Présence ou suspicion de grossesse.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Gracial est contre-indiqué en utilisation concomitante avec les médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et du dasabuvir, les médicaments contenant du glécaprévir/ pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Gracial doit être discutée avec elle.
En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Gracial doit être discutée entre le médecin et la patiente.

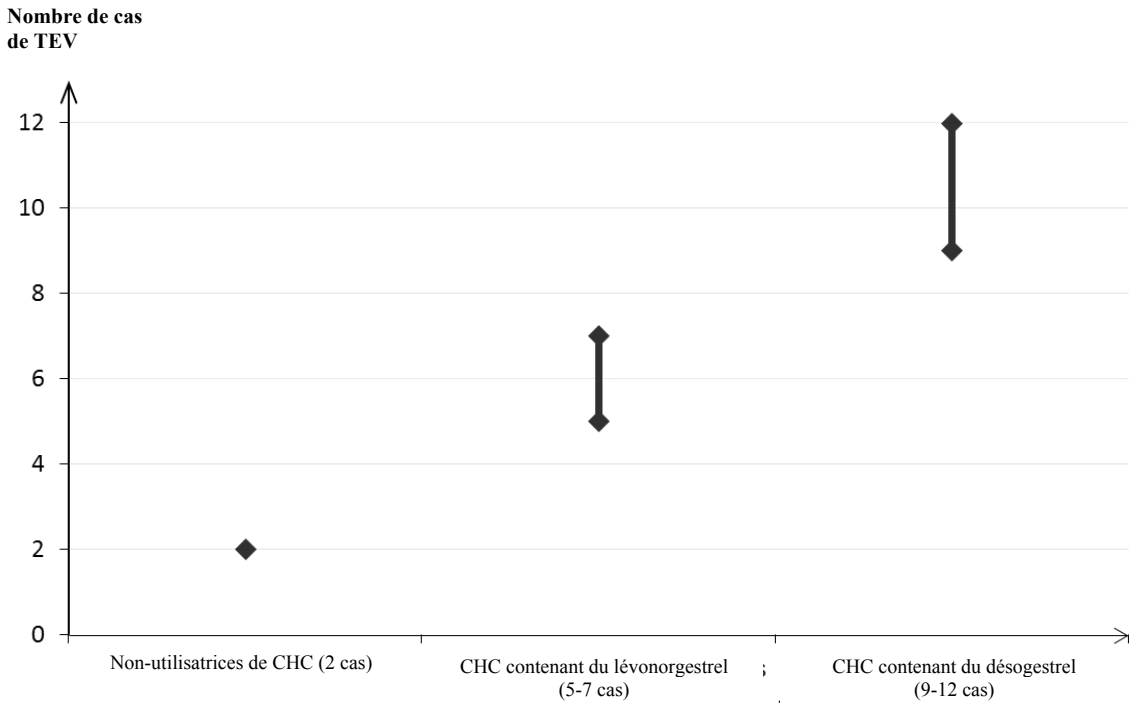
1. Troubles circulatoires

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 Gracial, 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 Gracial, 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 de 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[1] que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du désogestrel, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6[2] 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.

[1] 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.
[2] 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 ci-dessous).

Gracial 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/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin,	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de

neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	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 afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Gracial 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 « 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'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

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

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Gracial 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^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute

fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	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 CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA

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

Les symptômes d'un accident 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 œil ou des deux yeux ;

- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;

- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

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

Les symptômes 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.

2. Tumeurs

- Des études épidémiologiques indiquent que l'utilisation prolongée de CHC comporte un facteur de risque de développement d'un cancer du col de l'utérus chez les femmes infectées par le virus du papillome humain (VPH), mais, il persiste une incertitude quant à l'attribution de cette observation à des facteurs parasites (tels que des différences du nombre de partenaires sexuels ou l'utilisation d'une contraception de barrière).

- Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il existe un risque relatif légèrement augmenté (RR = 1,24) de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes actuellement sous CHC. Le risque supplémentaire disparaît progressivement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation des CHC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de diagnostics de cancer du sein chez les utilisatrices actuelles ou récentes de CHC est faible en comparaison du risque global de cancer du sein. Ces études n'apportent pas de preuve de causalité. Le type de risque supplémentaire observé peut être dû à un diagnostic plus précoce de cancer du sein chez les utilisatrices de CHC, aux effets biologiques des CHC, ou à une combinaison des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant déjà utilisé des CHC ont tendance à être moins avancés cliniquement que les cancers diagnostiqués chez les femmes n'ayant jamais utilisé de CHC.
- Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et, plus rarement encore, malignes, ont été rapportées chez les utilisatrices de CHC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont provoqué des hémorragies intra-abdominales mettant la vie en danger. Une tumeur hépatique doit être envisagée dans le diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale haute sévère, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez une femme sous CHC.
- Méningiome
  L'utilisation actuelle et prolongée (≥ 1 an) de désogestrel a été associée à une légère augmentation du risque de méningiome (voir les rubriques 4.3 et 4.8). Le risque augmentait avec l'allongement de la durée du traitement. Le risque peut être plus élevé chez les femmes ayant été exposées, par le passé, à des progestatifs à risque accru de méningiome, qui doivent être pris en considération avant de commencer le traitement. Les patients traités par désogestrel doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout signe ou symptôme de méningiome. Si une patiente se voit diagnostiquer un méningiome, le traitement par désogestrel doit être interrompu. Les données disponibles suggèrent que le risque de méningiome pourrait diminuer après l'arrêt du traitement.

3. Autres affections

- Les femmes présentant une hypertriglycéridémie, ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie peuvent avoir un risque augmenté de pancréatite lorsqu'elles utilisent un CHC.
- Bien que de légères augmentations de la tension artérielle aient été rapportées chez de nombreuses femmes sous CHC, des augmentations cliniquement significatives sont rares. Un lien entre la prise de CHC et les hypertensions cliniques n'a pas été établi. Toutefois, si une hypertension cliniquement significative prolongée apparaît au cours de l'utilisation d'un CHC, il est prudent que le médecin arrête le CHC et traite l'hypertension. Si opportun, l'utilisation de CHC peut être reprise si des valeurs normales de la tension artérielle peuvent être obtenues par un traitement antihypertenseur.
- L'apparition ou l'aggravation des affections suivantes ont été rapportées, aussi bien pendant la grossesse que pendant l'utilisation de CHC, mais, l'évidence d'un lien avec la prise de CHC n'est pas établie: ictère et/ou prurit dû à une cholestase; lithiase biliaire; porphyrie; lupus érythémateux disséminé; syndrome hémolytique et urémique; chorée de Sydenham; pemphigoïde gravidique; perte de l'audition due à l'otosclérose. Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angioœdème héréditaire ou acquis.
- Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'interruption du CHC jusqu'à ce que les paramètres de la fonction hépatique soient redevenus normaux. La récidive d'un ictère cholestatique survenu pour la première fois pendant une grossesse ou pendant une utilisation antérieure d'hormones sexuelles impose l'arrêt des CHC.
- Bien que les CHC puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, la nécessité de modifier le régime thérapeutique des femmes diabétiques utilisant un CHC n'a pas été prouvée. Cependant, les femmes diabétiques doivent bénéficier

d'une surveillance étroite lorsqu'elles prennent des CHC.
- La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse ont été associées à l'utilisation de CHC.
- Un chloasma peut survenir occasionnellement, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant tendance au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles sont sous CHC.
- 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.
- Gracial contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Toutes les informations ci-dessus doivent être prises en compte lorsqu'un conseil en matière de choix contraceptif est donné.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Gracial, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Gracial 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 doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

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

Diminution de l'efficacité
L'efficacité des CHC peut être diminuée, p. ex. en cas d'oubli de comprimés (rubrique ***"Conseils en cas d'oubli de comprimés"***), de troubles gastro-intestinaux (rubrique ***"Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux"***) ou d'utilisation concomitante d'autres médicaments (rubrique ***"Interactions"***).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) ne doivent pas être utilisées en même temps que Gracial en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et des effets cliniques de Gracial (voir rubrique 4.5).

Diminution du contrôle du cycle
Avec tous les CHC, des hémorragies vaginales irrégulières (spottings ou hémorragies intermenstruelle) peuvent survenir, en particulier pendant les premiers mois d'utilisation. C'est pourquoi l'évaluation de toute hémorragie irrégulière n'a de sens qu'après une période d'adaptation d'environ 3 cycles.

Si des hémorragies irrégulières persistent ou surviennent après des cycles précédemment réguliers, il faut alors considérer une étiologie non hormonale ; des mesures diagnostiques adéquates doivent être prises afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Elles peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, l'hémorragie de privation peut ne pas survenir pendant l'intervalle sans comprimés. Si le CHC a été pris selon les instructions de la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Toutefois, si le CHC n'a pas été pris selon ces instructions dans la période précédant la première absence d'hémorragie de privation ou si 2 hémorragies de privation font défaut, une grossesse doit être exclue avant de poursuivre l'utilisation de CHC.

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

Remarque : consulter les informations de prescription des médicaments concomitants afin d'identifier les éventuelles interactions.

Effets d'autres médicaments sur Gracial

Des interactions peuvent survenir avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomales, ce qui peut donner lieu à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et à la survenue d'une hémorragie de privation et/ou à un échec contraceptif.

Prise en charge
L'induction enzymatique peut déjà s'observer après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. Après l'arrêt de la thérapie médicamenteuse, elle peut se maintenir pendant environ 4 semaines.

Traitement à court terme
Les femmes recevant un traitement par des médicaments inducteurs enzymatiques doivent utiliser temporairement une méthode barrière ou une autre méthode contraceptive en plus du COC. La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours suivant l'arrêt de leur administration.

Si l'administration du médicament concomitant persiste au-delà de la fin de la prise des comprimés de la plaquette de COC en cours, entamer directement la plaquette suivante dès la fin de la plaquette en cours, sans respecter la pause habituelle sans comprimés.

Traitement à long terme
Il est recommandé que les femmes recevant un traitement à long terme par des médicaments inducteurs enzymatiques utilisent une autre méthode contraceptive non hormonale fiable.

Les interactions suivantes sont rapportées dans la littérature :

Substances augmentant la clairance des COC (réduction de l'efficacité des COC par induction enzymatique), p. ex. : barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, médicaments pour traiter l'infection à VIH tels que le ritonavir, la névirapine et l'éfavirenz, éventuellement aussi le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le modafinil le topiramate et les produits à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Substances ayant des effets variables sur la clairance des COC
En cas d'administration concomitante avec les COC, de nombreuses associations à base d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, et/ou des associations avec des médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC) (par ex. bocéprévir, télaprévir),, peuvent induire une augmentation ou une réduction des concentrations plasmatiques de l'œstrogène ou des progestatifs. L'effet net de ces variations peut être cliniquement significatif dans certains cas.

Les informations de prescription des médicaments concomitants utilisés pour le traitement de l'infection

à VIH/VHC doivent donc être consultées pour identifier les interactions potentielles et les recommandations émises à ce sujet. En cas de doute, une méthode contraceptive barrière supplémentaire doit être utilisée chez les femmes traitées par un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur non nucléosidique 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, du progestatif, y compris d'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel, ou les deux.

Il a été montré que des doses d'étoricoxib allant de 60 à 120 mg/jour augmentent les concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol 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'éthinylestradiol.

Effets de Gracial sur d'autres médicaments

Les contraceptifs oraux peuvent influencer le métabolisme d'autres médicaments. De ce fait, les concentrations dans le plasma et le tissu peuvent être augmentées (p. ex. ciclosporine) ou diminuées (p. ex. lamotrigine) et des doses adaptées peuvent être nécessaires).

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 Gracial doivent utiliser une méthode de contraception alternative (par exemple, une contraception à base de progestatif seul ou des méthodes non hormonales) et ceci avant de commencer le traitement avec ces schémas thérapeutiques combinés. Gracial peut être utilisé à nouveau 2 semaines après la fin du traitement avec ces schémas thérapeutiques combinés

Examens de laboratoire
L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, tels que les paramètres biochimiques des fonctions : hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques des protéines (porteuses) p.ex. la globuline liant les corticostéroïdes et les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des hydrates de carbone et ceux de la coagulation et de la fibrinolyse. Ces variations restent en général dans les limites normales du laboratoire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Gracial n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si la grossesse survient pendant l'utilisation de Gracial, la femme doit en arrêter toute prise ultérieure. La plupart des études épidémiologiques n'ont cependant révélé ni risque accru d'anomalies congénitales chez les enfants dont la mère avait utilisé un CHC avant la grossesse, ni effet tératogène lorsque les CHC avaient été pris par inadvertance en début de grossesse.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Gracial (voir rubriques 4.2 et 4.4). L'allaitement peut être influencé par les CHC puisqu'ils peuvent diminuer la quantité et modifier la composition du lait maternel. C'est pourquoi l'utilisation des CHC n'est en général pas conseillée avant le sevrage complet de l'enfant. De petites quantités des stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait, mais, il n'existe pas de preuves d'un effet délétère sur la santé de l'enfant.

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

On n'a pas observé d'effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

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

Plusieurs autres effets indésirables ont été rapportés chez des femmes utilisant des CHC. Ils sont commentés à la rubrique 4.4.

Méningiome
Une étude cas-témoins a montré que l'utilisation actuelle et prolongée (≥ 1 an) de désogestrel 75 µg était associée à une légère augmentation du risque de méningiome intracrânien opéré [odds ratio OR 1,3 (intervalle de confiance (IC) à 95 %, 1,1 à 1,5)]. Globalement, il a été estimé que le nombre nécessaire de femmes à traiter était de 67 300 pour observer un cas de méningiome intracrânien. Une durée de traitement plus longue (≥ 7 ans) était associée à une augmentation du risque [OR 2,1 (IC à 95 %, 1,5 à 2,9)]. L'excès de risque était plus important chez les femmes qui avaient utilisé, par le passé, un progestatif à risque accru de méningiome [OR 3,3 (IC à 95 % 2,6 à 4,1)]. L'excès de risque n'était plus observé un an après l'arrêt du traitement par désogestrel.
Comme avec tous les contraceptifs oraux combinés (CHC), des modifications des schémas de saignements vaginaux peuvent apparaître, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. Ces modifications peuvent inclure une modification de la fréquence des saignements (saignements absents, moins fréquents, plus fréquents ou continus), ainsi qu'une modification de leur intensité (réduite ou accrue) ou de leur durée.

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

Les effets secondaires ayant un lien possible, et qui ont été rapportés chez les utilisatrices de Gracial ou des utilisatrices de CHC, sont repris dans le tableau ci-après[1]. Tous les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence ; fréquent (≥ 1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système du corps	**Fréquent (≥ 1/100, <1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Rare (≥1/10 000, <1/1 000)**	**Fréquence indéterminée**
Tumeurs bénignes,				Méningiome

malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				
Affections du système immunitaire			hypersensibilité	Aggravation des symptômes d'un angiocœdème héréditaire ou acquis
Troubles du métabolisme et de la nutrition		rétention hydrique		
Affections psychiatriques	humeurs dépressives, changements d'humeur	diminution de la libido	augmentation de la libido	
Affections du système nerveux	céphalées	migraine		
Affections oculaires			Intolérance aux lentilles de contact	
Affections vasculaires			Risque de thrombo-embolie artérielle Risque de thrombo-embolie veineuse	
Affections gastro-intestinales	nausées, douleur abdominale	vomissements, diarrhée		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		exanthème, urticaire	Erythème noueux, érythème polymorphe	
Affections des organes de reproduction et du sein	douleur mammaire, sensibilité mammaire	grossissement mammaire	sécrétion mammaire, écoulement vaginal	
Investigations	prise de poids		perte de poids	

[1] Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire un effet secondaire donné est repris dans le tableau. Les synonymes ou les affections apparentées n'ont pas été repris, mais il faut également en tenir compte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
www.afmps.be
Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de rapports d'effets délétères sérieux dus à un surdosage. Les symptômes qui peuvent survenir dans ce cas sont : nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, légère hémorragie vaginale. Il n'y a pas d'antidotes et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: progestagènes et oestrogènes, associations séquentielles, code ATC: G03AB05

Gracial est un CO combiphasique contenant le progestatif désogestrel. Le concept combiphasique signifie un dosage en progestatif faible et augmenté par étape alors qu'en même temps la dose d'oestrogène est diminuée. Avec ce concept, le contrôle du cycle peut être amélioré par comparaison aux CO monophasiques tout en maintenant leur efficacité contraceptive élevée.

L'effet contraceptif des CHC repose sur l'interaction de divers facteurs, dont on considère que l'inhibition de l'ovulation et les modifications des sécrétions cervicales sont les plus importantes. En plus d'une protection contre une grossesse, les CHC possèdent plusieurs propriétés bénéfiques, qui, à côté des propriétés négatives (voir "Mises en garde", "Effets indésirables"), peuvent être utiles pour choisir la méthode de contraception. Le cycle est plus régulier et les menstruations sont souvent moins douloureuses et les hémorragies moins abondantes. Cette dernière observation peut résulter en une diminution de la fréquence des carences en fer. En outre, on a montré qu'il existe avec les CHC fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol) un risque diminué de tumeurs fibrokystiques des seins, de kystes ovariens, d'infections pelviennes, de grossesse extra-utérine et de cancer de l'endomètre et des ovaires. Il reste à confirmer si ceci s'applique également aux CHC plus faiblement dosés.

Population pédiatrique
Aucune donnée clinique sur l'efficacité et la sécurité n'est disponible chez les adolescents de moins de 18 ans.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Désogestrel
Absorption
Le désogestrel est rapidement et complètement absorbé et transformé en étonogestrel après administration orale. Les concentrations sériques atteignent un pic d'environ 0,3 (jour 7) à 1,6 ng/ml (jour 22) après environ 1,5 heures après ingestion. La biodisponibilité est d'environ 62-81 %.

Distribution

L'étonogestrel se lie à l'albumine sérique et à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG). 2 à 4 % seulement de la concentration sérique totale du médicament est présente sous forme de stéroïde libre, 40 à 70 % est lié spécifiquement à la SHBG. L'augmentation de SHBG induite par l'éthinylestradiol influence la distribution aux protéines sériques, provoquant une augmentation de la fraction liée à la SHBG et une diminution de la fraction liée à l'albumine. Le volume de distribution apparent du désogestrel est de 1,5 l/kg.

Biotransformation
L'étonogestrel est complètement métabolisé par les voies connues de métabolisation des stéroïdes. La vitesse de clairance métabolique du sérum est de 2ml/min/kg. Aucune interaction n'a été observée avec l'éthinylestradiol administré simultanément.

Elimination
Les taux sériques de l'étonogestrel diminuent en deux phases. La phase terminale de disposition est caractérisée par une demi-vie d'environ 30 heures. Le désogestrel et ses métabolites sont excrétés dans un rapport urinaire/biliaire d'environ 6:4.

Etat d'équilibre
La pharmacocinétique de l'étonogestrel est influencée par les taux de SHBG, qui sont environ triplés par l'éthinylestradiol. Suite à une ingestion quotidienne, les taux sériques d'étonogestrel sont environ doublés à triplés et atteignent un état d'équilibre au cours de la deuxième moitié du cycle de traitement.

Ethinylestradiol
Absorption
L'éthinylestradiol est rapidement et complètement résorbé après administration orale. Les concentrations sériques atteignent un pic d'environ 80 pg/ml en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue résultant de la conjugaison présystémique et de la métabolisation du premier passage est approximativement de 60 %.

Distribution
L'éthinylestradiol se lie fortement mais de façon non spécifique à l'albumine sérique (approximativement 98,5 %) et induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG. On a déterminé un volume de distribution apparent d'environ 5 l/kg.

Métabolisme
L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique tant au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle que du foie. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais, il y a formation d'une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés; ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres, glucuroconjugués et sulfoconjugués. La vitesse de clairance métabolique est d'environ 5 ml/min/kg.

Elimination
Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases de disposition. La phase terminale de disposition est caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures. La substance non modifiée n'est pas excrétée; les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés dans un rapport urinaire/biliaire de 4:6. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

Etat d'équilibre
L'état d'équilibre est atteint après 3 à 4 jours quand les taux sériques de l'éthinylestradiol sont supérieurs de 30 à 40 % par rapport aux taux d'une dose unique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, quand les CHC sont utilisés selon les recommandations. Cependant, il faut se rappeler que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimés bleus
amidon de pomme de terre
polyvidone
acide stéarique
dioxyde de silicium colloïdal
tout-rac-α-tocophérol
indigotine (E132)
lactose monohydraté

Comprimés blancs
amidon de pomme de terre
polyvidone
acide stéarique
dioxyde de silicium colloïdal
tout-rac-α-tocophérol
lactose monohydraté

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. Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette PVC/Aluminium, conditionnée dans un sachet stratifié d'aluminium.
Tailles des conditionnements : 22, 3 x 22, 6 x 22 et 13 x 22 comprimés.
Chaque plaquette contient 22 comprimés (7 bleus, 15 blancs).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

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

Belgique : BE141407
Luxembourg : 1998025509
Numéro national 1 x 22 comprimés : 0195612
Numéro national 3 x 22 comprimés : 0192607
Numéro national 6 x 22 comprimés : 0192611
Numéro national 13 x 22 comprimés : 0436621

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

Date de première autorisation: 11 avril 1998.
Date de dernier renouvellement: 19 novembre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

09/2026.
Date d'approbation AFMPS : 10/2026.