

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Marvelon 0,150 mg/0,030 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 0,150 mg de désogestrel et 0,030 mg d'éthinylestradiol.

Excipient à effet notoire: lactose monohydraté < 80 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 l'inscription "Organon" et un astérisque "*" sur une face et un code sur l'autre face: TR au-dessus de 5.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception.

La décision de prescrire Marvelon 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 Marvelon 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 Marvelon

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 21 jours consécutifs. Chaque plaquette suivante doit être commencée après un intervalle de 7 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.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Marvelon en période pubertaire de moins de 18 ans n'ont pas été étudiés.

Mode d'administration

Comment débiter Marvelon

Pas de contraception hormonale antérieure (le mois précédent)

La prise de comprimés doit commencer le 1^{er} jour du cycle naturel de la femme (c'est-à-dire le 1^{er} jour de ses règles). Il est autorisé de débiter aux jours 2 à 5, mais, pendant le 1^{er} 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 hormonal combiné (CHC), un anneau vaginal ou un patch transdermique)

La femme doit débiter la prise de Marvelon 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 Marvelon 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 contraceptive 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 Marvelon à tout moment (d'un implant ou d'un IUS à Marvelon, le jour de son retrait, d'un injectable à Marvelon 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 débiter immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

Après un accouchement ou un avortement du 2^{ème} trimestre

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

On conseille de débiter au jour 21 à 28 après l'accouchement ou l'avortement du 2^{ème} 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 la prise de son 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 7 jours.
2. Il est nécessaire de prendre des comprimés pendant 7 jours consécutifs pour obtenir une suppression adéquate de l'axe hypothalamo-hypophysio-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 condom 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**

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 de privation.
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 7 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 une autre plaquette de Marvelon sans observer l'intervalle sans comprimés. La prolongation peut être poursuivie aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin de la 2ème plaquette. Pendant cette prolongation, la femme peut avoir du spotting ou des hémorragies de privation. Après l'intervalle habituel de 7 jours sans comprimés, la prise régulière de Marvelon 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 de privation et du spotting au cours de la plaquette suivante (comme en retardant les règles).

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes.

CHC 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])
- Prédilection 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 (par exemple des organes génitaux ou des seins), qui sont influencées par des stéroïdes sexuels.
- Hyperplasie endométriale.
- Hémorragies vaginales non-diagnostiquées.
- Présence ou suspicion de grossesse.
- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Marvelon est contre-indiqué pour une utilisation concomitante avec des médicaments contenant d'ombitasvir/de paritaprévir/de ritonavir et de dasabuvir (voir rubriques 4.4 et 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 Marvelon 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 Marvelon doit être discutée entre le médecin et la patiente

1. Troubles circulatoires

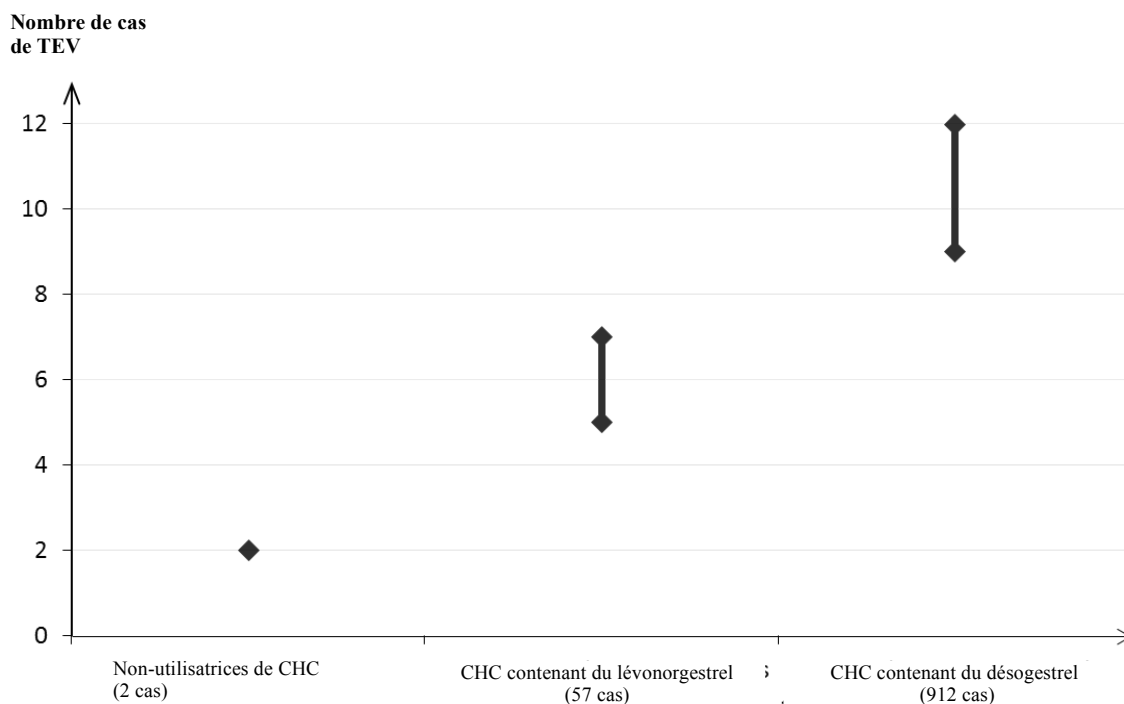
Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

- 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 Marvelon, 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 Marvelon, 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 estime¹ 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 6² 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.

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

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

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).

Marvelon 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 ²)	<p>L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque.</p> <p>Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.</p>
<p>Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur</p> <p>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</p>	<p>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 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.</p> <p>Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Marvelon n'a pas été interrompu à l'avance.</p>
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	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome

associées à la TEV	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 inexplicable 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). Marvelon 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 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 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 CO 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.

3. Augmentation du taux d'ALAT

Lors des essais cliniques avec des patients traités contre des infections virales de l'hépatite C (VHC) avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/du paritaprèvir/du ritonavir et du dasabuvir avec ou sans ribavirine, une valeur du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) est de 5 fois plus élevée que la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée. Cette augmentation de l'ALAT est significativement plus fréquente chez les femmes prenant des médicaments contenant l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.5).

4. Autres affections

- Les femmes présentant une hypertriglycémie, ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycémie 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. Lorsqu'on le considère 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, angioœdème (héréditaire).
- 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 récurrence 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.
 - Marvelon contient du lactose monohydraté. Par conséquent, 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).
 - 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.

On doit tenir compte de toute l'information ci-dessus quand on conseille sur le choix de méthodes contraceptives.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Marvelon, 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 Marvelon 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 du Marvelon peut être diminuée, p. ex. en cas d'oubli de comprimés (rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (rubrique 4.2) ou d'autres médicaments concomitants qui diminuent la concentration plasmatique d'éthinylestradiol et/ou d'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel (rubrique 4.5).

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

Diminution du contrôle du cycle

Avec tous les CHC, des hémorragies vaginales irrégulières (spottings ou hémorragies de privation) 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

Interactions

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

Effet d'autres médicaments sur Marvelon

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments et les produits phytopharmaceutiques qui induisent les enzymes microsomiales, **en particulier les enzymes du cytochrome P450 (CYP)**, ce qui peut avoir pour résultat une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et des métrorragies et/ou l'échec de la contraception.

Prise en charge

L'induction enzymatique peut déjà survenir après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. Après l'interruption du traitement médicamenteux, l'induction enzymatique peut durer jusqu'à 4 semaines environ.

Traitement à court terme

Les femmes prenant des médicaments ou des produits phytopharmaceutiques à induction enzymatique doivent utiliser temporairement une méthode de barrière ou un autre moyen de contraception en plus de Marvelon. La méthode de barrière doit être utilisée pendant tout le traitement par médicament concomitant et 28 jours après son interruption.

Traitement à long terme

Chez les femmes prenant un traitement à long terme à base de substances actives à induction enzymatique, un autre moyen de contraception fiable, non hormonal et n'étant pas affecté par les médicaments à induction enzymatique est recommandé.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature scientifique :

Substances augmentant la clairance de Marvelon (induction enzymatique) par ex. Phénytoïne, phénobarbital, primidone, bosentan, carbamazépine, rifampicine, certains inhibiteurs de protéase du VIH (par ex. le ritonavir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par ex. l'éfavirenz, la névirapine), et peut-être aussi oxcarbazépine, modafinil, topiramate, felbamate, griséofulvine et les produits contenant du millepertuis.

Substances ayant des effets variables sur la clairance de Marvelon

Lorsqu'elles sont administrées en concomitance avec des contraceptifs hormonaux, de nombreuses associations d'inhibiteurs de protéase du VIH (par ex. le nelfinavir) et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par ex. la névirapine), et/ou des associations avec des médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC) (par ex. le bocéprévir, le télaprévir) peuvent accroître ou réduire les concentrations plasmatiques des progestagènes, y compris l'étonogestrel ou celles des œstrogènes. L'effet net de ces modifications peut être cliniquement pertinent dans certains cas.

Par conséquent, vous devez consulter les informations de prescription des médicaments concomitants contre le VIH/VHC pour identifier les interactions potentielles et toute recommandation connexe. En cas de doute, une méthode contraceptive supplémentaire de barrière doit être utilisée chez les femmes sous traitement par inhibiteur de protéase ou inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance de Marvelon (inhibiteurs enzymatiques)

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

L'administration concomitante d'inhibiteurs forts du CYP3A4 (par ex. kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (par ex. fluconazole, diltiazem, érythromycine) peut accroître les concentrations sériques des œstrogènes et des progestagènes, y compris l'étonogestrel.

Des doses d'étoricoxib de 60 à 120 mg/jour ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol de 1,4 à 1,6 fois, respectivement, lorsqu'elles sont administrées avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.

Effets de Marvelon sur d'autres médicaments

Les contraceptifs oraux hormonaux combinés peuvent interférer avec le métabolisme d'autres médicaments. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent soit augmenter (par ex. ciclosporine) soit diminuer (par ex. lamotrigine).

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2 entraînant une augmentation faible (par ex. théophylline) à modérée (par ex. tizanidine) de la concentration plasmatique.

Interactions pharmacodynamiques

Une utilisation concomitante avec des médicaments à base d'ombitasvir/de paritaprévir/de ritonavir et de dasabuvir, avec ou sans ribavirine, peut accentuer le risque d'augmenter le taux d'ALAT (voir les rubriques 4.3 et 4.4). Par conséquent, les personnes qui prennent Marvelon doivent adopter une autre méthode contraceptive (par exemple, un contraceptif à base uniquement de progestagène, ou des

méthodes non hormonales) avant de commencer un traitement avec ce schéma thérapeutique combiné.

Il est possible de recommencer à prendre Marvelon deux semaines après avoir terminé le traitement avec ce schéma thérapeutique combiné.

Examens de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, tels que les paramètres biochimiques des fonctions hépatiques, 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

Marvelon n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si la grossesse survient pendant l'utilisation de Marvelon, 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 Marvelon (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 thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4.

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

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.

Les effets secondaires ayant un lien possible, et qui ont été rapportés chez les utilisatrices de Marvelon ou des utilisatrices de CHC, sont repris dans le tableau ci-après¹. Tous les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence ; fréquent ($\geq 1/100$ et $<1/10$) peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$) et rare ($\geq 1/10\,000$ to $<1/1\,000$).

Système du corps	Fréquent (≥ 1/100 et <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 et < 1/100)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)
Affections du système immunitaire			hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		rétenion 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 veineuse Risque de thrombo-embolie artérielle
Affections gastro-intestinales	nausées, douleur abdominale	vomissements, diarrhée	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		exanthème, urticaire	érythème 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.

Interactions

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être dus à des interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec le contraceptif oral (voir rubrique 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspects 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
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi - L-2120 Luxembourg

Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

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, combinaison fixe, code ATC: G03AA09

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 décider de 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 2 ng/ml 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.

Biotransformation

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 glucuroconjugés et sulfoconjugés. La vitesse de clairance métabolique est d'environ 5 ml/min/kg. In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible de CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur mécanique de CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

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 certaines tissus et tumeurs hormonodépendantes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

dioxyde de silicium colloïdal anhydre
lactose monohydraté
amidon de pomme de terre
povidone
acide stéarique
tout-*rac*- α -tocophérol

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: 21, 3 x 21, 6 x 21 et 13 x 21 comprimés. Chaque plaquette contient 21 comprimés.
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

Organon Belgium

Handelsstraat 31 /Rue du Commerce 31
B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE117591

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

Date de première autorisation: 1 juin 1981.
Date de renouvellement de l'autorisation: 25 février 2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2020

Date d'approbation: 01/2021