

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : ASUMATE 20

20 microgrammes/100 microgrammes, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Ethinylestradiol 20 microgrammes, Lévonorgestrel..... 100 microgrammes pour un comprimé pelliculé.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé rond, convexe, blanc à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie d'administration: voie orale.

Comment prendre ASUMATE 20, comprimé pelliculé

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette thermoformée, tous les jours à peu près à la même heure, si besoin avec un peu d'eau. Prendre un comprimé pendant 21 jours consécutifs. Commencer chaque plaquette suivante après une période de 7 jours sans comprimé au cours de laquelle une hémorragie de privation se produit habituellement. Ce saignement débutera généralement le 2^{ème} ou le 3^{ème} jour après la prise du dernier comprimé et ne sera peut-être pas terminé avant de commencer la plaquette suivante.

Comment commencer la prise de ASUMATE 20, comprimé pelliculé

Pas de prise antérieure d'un contraceptif hormonal (au cours du dernier mois).

Le premier comprimé doit être pris le 1^{er} jour du cycle normal de la femme (c'est-à-dire le premier jour des règles).

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

La femme doit commencer à prendre ASUMATE 20, comprimé pelliculé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du COC précédent ou au plus tard le jour suivant la période habituelle sans comprimé ou le jour suivant le dernier comprimé placebo du COC précédent.

Dans le cas de l'anneau vaginal ou du dispositif transdermique, la femme doit commencer ASUMATE 20, comprimé pelliculé le jour de retrait ou au plus tard le jour prévu pour l'application du nouveau dispositif ou du nouvel anneau.

Relais d'une contraception progestative seule (pilule microdosée, forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif

Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et ASUMATE 20, comprimé pelliculé devra être débuté le lendemain de l'arrêt.

Le relais d'un implant ou d'un SIU contenant un progestatif se fait le jour du retrait, ou le jour prévu pour la nouvelle injection s'il s'agit du relais d'un contraceptif injectable. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception non hormonale pendant les 7 premiers jours de traitement.

Après une interruption de grossesse du premier trimestre

La femme peut commencer à prendre les comprimés de ASUMATE 20, comprimé pelliculé immédiatement. Dans ce cas, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires.

Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre :

Les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de

l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement : voir rubrique 4.6.

Cas d'oubli d'un comprimé

Si la femme prend un comprimé avec un retard de **moins de 12 heures**, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés restants seront pris comme d'habitude.

Si elle prend un comprimé avec un retard de **plus de 12 heures**, l'efficacité contraceptive ne peut plus être complètement garantie. Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des comprimés :

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique:

Semaine 1

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une contraception mécanique complémentaire (exemple, un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.

Semaine 2

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois si plusieurs comprimés ont été oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

Semaine 3

Le risque d'efficacité réduite est maximal compte tenu de l'approche de la période de 7 jours sans comprimés. Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.

1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition d'une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des spotting (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies sont possibles les jours de prise des comprimés.
2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimés de 7 jours maximum, y compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas d'hémorragie de privation pendant la première période normale sans comprimé, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

Précautions en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

- Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise du comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir rubrique 4.2. « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »).
- Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.

Comment retarder ou avancer les règles

Pour retarder les règles, la femme doit continuer avec la plaquette de ASUMATE 20, comprimé pelliculé suivante après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette actuelle, sans respecter d'intervalle libre sans comprimé. Les règles peuvent être retardées jusqu'à la fin de la seconde plaquette si nécessaire. Pendant cette période, des métrorragies ou des spottings peuvent se produire. ASUMATE 20, comprimé pelliculé peut ensuite être repris de façon régulière après l'intervalle libre habituel de 7 jours.

Il est possible de décaler la survenue des règles à un autre jour de la semaine en raccourcissant la durée de l'intervalle libre du nombre de jours nécessaire.

Comme pour un retard de règles, plus l'intervalle entre deux plaquettes est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue de métrorragies ou de spottings lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important.

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs oraux de type combiné (COC) ne doivent pas être utilisés dans les conditions suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif oral de type combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement.

- thrombose veineuse ou antécédent de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire);
- thrombose artérielle ou antécédent de thrombose artérielle (notamment infarctus du myocarde) ou signes précurseurs de thrombose (par exemple, angor et accident ischémique transitoire);
- accident vasculaire cérébral (AVC) ou antécédents d'AVC;
- prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, comme une résistance à la protéine C activée, un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une hyperhomocystéinémie et des anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique);

Présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose artérielle:

- diabète compliqué par une micro ou macro-angiopathie,
- hypertension artérielle sévère,
- dyslipoprotéïnémie sévère;
- pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère;
- affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques;
- tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne;
- tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (par exemple, tumeurs des organes génitaux ou du sein);
- saignements vaginaux non diagnostiqués;
- antécédent de migraines accompagnées de signes neurologiques focalisés;
- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients d'ASUMATE 20, comprimé pelliculé.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Chez une femme donnée, la présence de l'un des symptômes ou facteurs de risque mentionnés ci-dessous doit faire discuter avec elle le rapport bénéfice/risque avant toute prescription d'une contraception orale.

En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de survenue pour la première fois de ces symptômes ou de ces facteurs de risque, il sera recommandé aux femmes de contacter leur médecin qui décidera si la contraception orale doit être interrompue.

Troubles circulatoires

L'utilisation de tout contraceptif oral combiné (COC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation. L'augmentation du risque thromboembolique veineux est plus élevée pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif oral combiné.

Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en estrogène (contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol), sans facteur de risque thromboembolique veineux connu, les études épidémiologiques ont montré que l'incidence d'un accident thromboembolique veineux était comprise entre environ 20 cas pour 100 000 années-femmes (pour les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel) et 40 cas pour 100 000 années-femmes (pour les utilisatrices de COC contenant du désogestrel ou du gestodène). Chez les non-utilisatrices, ce risque est de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes et de 60 cas pour 100 000 grossesses. Dans 1 à 2 % des cas ces accidents thromboemboliques veineux sont d'évolution fatale.

Certaines études épidémiologiques ont également associé l'utilisation de COC à une augmentation du risque thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).

Chez les utilisatrices d'une COC, de très rares cas de thrombose d'autres vaisseaux sanguins ont été observés, par exemple veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes. Il n'existe pas de consensus sur la relation entre la survenue de ces accidents et l'utilisation de contraceptifs hormonaux.

Les symptômes d'événements thromboemboliques veineux ou artériels ou d'accident vasculaire cérébral peuvent être les suivants:

- douleur et/ou œdème inhabituel d'une jambe;
- douleur thoracique sévère d'apparition brutale, avec ou sans irradiation dans le bras gauche;
- dyspnée soudaine;
- toux d'apparition brutale;
- céphalée inhabituelle, sévère et prolongée;
- cécité brutale, partielle ou totale;
- diplopie;
- troubles de l'élocution ou aphasie;
- vertiges;
- perte de connaissance avec ou sans crise épileptique focale;
- faiblesse ou engourdissement très marqué, affectant brutalement un côté ou l'autre du corps;
- troubles moteurs;
- douleur abdominale aiguë.

Chez les utilisatrices de COC, le risque de complications thromboemboliques veineuses augmente:

- avec l'âge.
- en cas d'antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques veineux (chez un frère, une sœur ou chez un parent relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, il convient de demander l'avis d'un spécialiste avant de prescrire une contraception orale;
- en cas d'immobilisation prolongée, d'intervention chirurgicale majeure, de chirurgie des membres inférieurs ou de traumatisme important. Dans ces cas, il est recommandé d'interrompre la contraception (au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale programmée) et de ne

la reprendre que deux semaines au moins après reprise d'une mobilisation complète. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si la contraception orale n'a pas été interrompue à l'avance;

- avec l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²);
- la responsabilité des varices et des thrombophlébites superficielles dans la survenue ou l'aggravation d'une thrombose veineuse n'est pas établie.

Chez les utilisatrices d'une contraception orale, le risque de complication thromboembolique artérielle ou d'accident vasculaire cérébral augmente:

- avec l'âge,
- avec le tabagisme (il sera vivement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles désirent suivre une contraception orale),
- avec les dyslipoprotéïnémies,
- avec l'hypertension artérielle,
- en cas de migraine,
- en cas d'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²),
- en cas d'antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques artériels (chez un frère, une sœur ou chez un parent relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, il convient de demander l'avis d'un spécialiste avant de prescrire une contraception orale,
- en présence de valvulopathies cardiaques,

- en cas de fibrillation auriculaire.

La présence d'un facteur de risque grave ou de plusieurs facteurs de risque de maladie veineuse ou artérielle peut également constituer une contre-indication. La possibilité d'un traitement anticoagulant pourra être envisagée. En cas de survenue d'un symptôme évocateur de thrombose, il sera recommandé aux femmes utilisatrices d'une contraception orale de contacter leur médecin. En cas de survenue ou de suspicion de thrombose, la contraception orale doit être interrompue. En raison du potentiel tératogène d'un traitement anti-coagulant par dérivés coumariniques, une autre méthode contraceptive appropriée doit être instaurée.

Il sera tenu compte de l'augmentation du risque thromboembolique survenant lors du post-partum (voir rubrique 4.6 « Grossesse et allaitement »).

Les autres affections médicales pouvant entraîner des accidents vasculaires sont: le diabète sucré, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytico-urémique, les entéropathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) et la drépanocytose.

L'augmentation de la fréquence ou de l'intensité des migraines lors d'une contraception orale (prodrome éventuel d'un accident vasculaire cérébral) peut justifier l'arrêt immédiat de celle-ci.

Tumeurs

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les COC pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le *papillomavirus* virus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt du COC.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de COC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de COC.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous COC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de COC plus fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les COC plus faiblement dosés.

Autres pathologies

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un COC. Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous COC mais elle était rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du COC n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un COC doit faire interrompre celui-ci.

Le COC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des COC, bien que la responsabilité des COC n'ait pu être établie: ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Chez les femmes présentant un angioedème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angioedème.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le COC.

Les COC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un COC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un COC.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous COC.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous COC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.

Consultation et examen médical avant la prise de contraceptifs oraux de type combiné

Avant l'instauration ou la reprise de ASUMATE 20, comprimé pelliculé, il sera nécessaire d'obtenir un historique médical complet (y compris les antécédents familiaux) et d'écarter toute grossesse éventuelle. Il sera également nécessaire de mesurer la pression artérielle et de pratiquer un examen médical complet, en tenant compte des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde (voir rubrique 4.4).

La femme sera également informée de la nécessité de lire attentivement la notice et de respecter scrupuleusement les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens pratiqués tiendront compte des recommandations médicales établies et seront adaptées à chaque patiente.

La patiente sera informée que les COC ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles (MST).

Élévation des ALAT :

Durant des études cliniques effectuées chez des patientes traitées contre une infection au virus de l'hépatite C avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/du paritaprèvir/ du ritonavir et du dasabuvir avec ou sans ribavirine, une élévation de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée de manière significativement plus fréquente chez les patientes utilisant des médicaments à base

d'éthinylestradiol, comme les COC.

Diminution de l'efficacité

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

Troubles du cycle

Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir sous COC, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si le COC a été pris tel que décrit dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte.

Cependant, si le COC n'a pas été pris correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre le COC.

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

Arrêt de la prise de contraceptifs oraux en vue d'une grossesse

Les patientes qui suspendent leur prise de ASUMATE 20 parce qu'elles envisagent une grossesse doivent être averties qu'un déficit d'acide folique peut provoquer des anomalies in utero du tube neural chez l'enfant. Ce qui rend une supplémentation en acide folique recommandée avant et après la conception.

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

Il importe de vérifier les interactions potentielles avec ASUMATE 20, comprimé pelliculé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments prescrits de façon concomitante.

Les interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments peuvent induire des métrorragies et engendrer des échecs de la contraception. Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Métabolisme hépatique

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, ce qui peut conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles (par exemple la phénitoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine, la bosentan et les traitements contre le VIH (par exemple, le ritonavir, la nevirapine) voir l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine et les préparations contenant du millepertuis.

En général, l'induction enzymatique maximale est observée au bout d'environ 10 jours de traitement; cependant, cet effet peut ensuite se prolonger au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Interférence avec la circulation entérohépatique

Des échecs de la contraception ont été rapportés lors de l'utilisation d'antibiotiques de la classe des pénicillines et des tétracyclines. Le mécanisme de cette interaction n'est pas élucidé.

Conduite à tenir

Les femmes prenant pendant une courte durée un médicament appartenant à l'une des classes mentionnées ci-dessus ou d'autres substances actives (médicaments inducteurs enzymatiques) autre que la rifampicine, doivent utiliser temporairement, en plus du COC, pendant toute la durée de ce traitement et pendant les 7 jours qui suivent l'arrêt du traitement, une méthode contraceptive mécanique complémentaire.

En cas de traitement par la rifampicine, les mêmes précautions s'appliquent mais la contraception mécanique doit être poursuivie 28 jours après l'arrêt de l'antibiotique.

Chez les femmes prenant un traitement à long terme par des substances actives ayant une action inductrice sur les enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale est recommandée.

Les femmes sous traitement par antibiotiques (autre que la rifampicine, voir ci-dessus) doivent utiliser une contraception mécanique jusqu'à 7 jours après l'arrêt.

Si l'administration du traitement concomitant va au-delà de la fin de la plaquette du COC, la plaquette suivante doit être commencée sans respecter l'intervalle libre habituel.

Influence de ASUMATE 20, comprimé pelliculé sur d'autres médicaments

Les contraceptifs oraux peuvent modifier le métabolisme de certaines autres substances actives. Les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent donc être soit augmentées (ex: ciclosporine) ou diminuées (ex: lamotrigine).

Analyses biologiques

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que: les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticostéroïd-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéïniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

4.5. Grossesse et allaitement

Grossesse

ASUMATE 20, comprimé pelliculé est contre-indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse pendant la prise de ASUMATE 20, comprimé pelliculé, son utilisation devra être immédiatement interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un COC avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un COC a été pris par erreur au cours de la grossesse.

Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement ([voir rubrique 5.3](#)). D'après ces données chez l'animal, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des COC pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé chez l'homme.

Les données disponibles concernant l'utilisation de ASUMATE 20, comprimé pelliculé au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure à d'éventuels effets néfastes de ASUMATE 20, comprimé pelliculé sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour de conclure.

Allaitement

Les COC pouvant influencer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont

généralement déconseillés jusqu'à la fin de l'allaitement. L'utilisation de COC peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs et/ou de leurs métabolites dans le lait, pouvant avoir un effet chez l'enfant.

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

Aucune étude sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines n'a été réalisée. Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines chez les utilisatrices de COC.

4.7. Effets indésirables

En ce qui concerne les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC voir rubrique 4.4. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de ASUMATE 20.

Les fréquences sont définies de la façon suivante :

Très fréquents ($\geq 1/10$)

Fréquents ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)

Rares ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$) Très rares ($< 1/10\ 000$),

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables très fréquents ($> 10\ %$) associés à l'utilisation de ASUMATE 20 sont les céphalées (incluant les migraines), les spotting et les métrorragies. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de COC contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel:

- Infections et infestations : Fréquent : Vaginite, incluant une candidose vaginale Affections du système immunitaire : Rare : Réactions allergiques, très rare : Urticaire,
- Angio-œdème, Réaction anaphylactique ; Fréquence indéterminée : Aggravation d'un lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : Peu fréquent : Modification de l'appétit (augmentation ou diminution) Rare : Intolérance au glucose
- Affections psychiatriques : Fréquent : Modification de l'humeur, incluant la dépression, modifications de la libido
- Affections du système nerveux : Fréquent : Nervosité, étourdissement ; Fréquence indéterminée : Exacerbation d'une chorée de Sydenham
- Affections oculaires : Rare : Intolérance par les lentilles de contact ; Inflammation du nerf optique (peut conduire à une perte partielle ou complète de vision Fréquence indéterminée :
- Affections gastro-intestinales : Fréquent : Nausées, vomissements, douleur abdominale, Peu Fréquent : Crampes abdominales, flatulences ; Fréquence indéterminée : Colite ischémique, exacerbation de maladie intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)
- Affections hépatobiliaires : Rare : Ictère cholestatique ; Fréquence indéterminée : Pancréatite avec hypertriglycémie grave simultanée, maladie de la vésicule biliaire y compris lithiase biliaire (la prise de contraceptif oral combiné peut provoquer l'apparition d'une affection biliaire ou aggraver une maladie biliaire existante)
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Acné ; Peu Fréquent : Exanthème, chloasma, hirsutisme, alopecie ; Rare : Erythème noueux ; Très rare : Erythème multiforme ;
- Affections des organes de reproduction et du sein : Fréquent : Douleur mammaire, tension mammaire, hypertrophie mammaire, sécrétion des glandes mammaires, dysménorrhée, modification du flux menstruel, modifications au niveau du col de l'utérus et des sécrétions cervicales, aménorrhée Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent : Rétention hydrique ; Fréquence indéterminée : Aggravation de varicosités, syndrome hémolytique et urémique, Otosclérose, aggravation d'une porphyrie

- Investigations : Fréquent : Modification du poids (augmentation ou diminution) ; Très Fréquent : Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycémie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) : Très rare : Carcinome hépatocellulaire, tumeur bénigne du foie (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)

Les effets indésirables graves suivants qui ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC sont commentés dans la rubrique 4.4:

- accidents thrombo-emboliques veineux,
- accidents thrombo-emboliques artériels,
- hypertension,
- tumeurs hépatiques,
- apparition ou aggravation d'affections dont l'association avec les COC n'est pas certaine : maladie de Crohn, colite hémorragique, épilepsie, migraine, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome urémique hémolytique, ictère cholestatique,
- chloasma,
- perturbations chroniques ou aiguës de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique.
- Survenue ou aggravation des symptômes d'angioœdème par les estrogènes chez les femmes présentant un angioœdème héréditaire.

La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans cette augmentation est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation de COC reste inconnue. Pour plus d'information se reporter aux rubriques 4.3 et 4.4.

4.8. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec ASUMATE 20, comprimé pelliculé.

L'expérience générale acquise avec les COC montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans un tel cas sont les suivants : nausées, vomissements et chez les jeunes filles, petits saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et estrogènes en association fixe.

Les comprimés enrobés de ASUMATE 20 sont indiqués pour la contraception orale et contiennent de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

Etant un puissant œstrogène synthétique oral, l'éthinylestradiol a une action proliférative sur les tissus épithéliaux des organes génitaux féminins. Tandis que le lévonorgestrel a un potentiel gestagène important du fait qu'il soit la configuration dextrogyre biologiquement active du norgestrel.

Effets pharmacodynamiques de l'éthinylestradiol

L'éthinylestradiol renforce la croissance des canaux galactophores et inhibe la lactation. Il stimule également la production de glaire cervicale, réduit sa viscosité et augmente son caractère filant.

Il joue un rôle palpable sur les paramètres du métabolisme glucidique et lipidique, l'hémostase, le système rénine-angiotensine-aldostérone et les protéines de liaison sanguines.

Effets pharmacodynamiques du lévonorgestrel

Le lévonorgestrel inhibe en outre la sécrétion des gonadotrophines dans le lobe antérieur de l'hypophyse. A côté de son pouvoir gestagène, il a également des propriétés anti-œstrogéniques relativement puissantes et androgènes faibles. Cette dernière composante se manifeste par une diminution significative du caractère filant de la glaire cervicale et la disparition de sa cristallisation en feuilles de fougères.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Levonorgestrel

Grâce à son administration orale, lévonorgestrel est rapidement et presque complètement absorbé. Ses concentrations sériques maximales (environ 2.3ng/mL) sont atteintes au bout de 1.3 heures environ.

Le lévonorgestrel se lie à l'albumine et à la protéine SHBG dans le sérum. La majorité des concentrations sériques sont liées spécifiquement ou à l'albumine ou à la protéine SHGB.

Le lévonorgestrel et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines (40 à 68%), et très peu sont éliminés par les selles (16 à 48%).

Ethynilestradiol

L'éthynilestradiol est vite et complètement absorbé après administration orale. Ses concentrations sériques maximales (50pg/mL) sont atteintes au bout de 1 à 2 heures. Essentiellement, l'éthynilestradiol se lie aux protéines plasmatiques (98%) sans une spécificité à l'albumine, et induit une augmentation des concentrations sanguines de la protéine SHGB.

Les concentrations sériques de l'éthynilestradiol diminuent en deux phases avec des demi-vies de 1 heure et 10 à 20 heures respectivement. Ses métabolites sont éliminés dans les urines et la bile.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

5.3. Liste des excipients

Noyau:

Lactose anhydre (Pharmatose® DCL 21)

Povidone K30

Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Opadry II 85G34459 Pink**

Eau purifiée

**Opadry Composition : Alcool Polyvinylique, Talc, dioxyde de Titane, Macrogol/PEG3350, Laque d'aluminium rouge, Lecithine de soja, Oxyde de fer rouge, Laque d'aluminium bleue.

5.4. Incompatibilités

Sans objet.

5.5. Durée de conservation

3 ans.

5.6. Précautions particulières de conservation

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

5.7. Nature et contenu de l'emballage extérieur

21 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC/PVDC ou Aluminium PP/COC/PP) avec calendrier.

Taille du conditionnement:

Boîte de 1 plaquette de 21 comprimés pelliculés

5.8. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

VELVIAN GERMANY GmbH

Carl -Zeiss-Ring 9

85737 Ismaning.

**7. LIEU DE FABRICATION, DE CONTROLE, DE CONDITIONNEMENT ET DE LIBERATION :
LABORATOIRES LEÓN FARMA, S.A.**

La Vallina s/n. Polígono Industrial Navatejera
24008 Villaquilambre, León Espagne

8. DISTRIBUTION :

BOTTU S.A.

82, allée des Casuarinas Aïn Sebâa 20250
Casablanca

9. DOSIMETRIE

Sans objet.

10. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :

Liste I.

*Se référer aux mentions légales complètes.

