

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Karhla 0,03 mg/3 mg comprimés pelliculés Générique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 0,03 mg d'éthinylestradiol et 3 mg de drospirénone.

Excipient:

62 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1.](#)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés, jaunes, ronds.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie d'administration : orale.

Mode d'emploi de Karhla

Les comprimés doivent être pris, de préférence, à la même heure chaque jour, avec un peu de liquide si nécessaire, en respectant l'ordre indiqué sur la plaquette thermoformée. Prendre un comprimé de Karhla par jour pendant 21 jours consécutifs. Commencer la plaquette suivante après un arrêt de 7 jours, pendant lequel se produit une hémorragie de privation. Cette hémorragie débute généralement 2 ou 3 jours après la prise du dernier comprimé et il est possible qu'elle ne soit pas terminée au moment de commencer la plaquette suivante.

Comment commencer à prendre Karhla ?

- Absence de contraception hormonale (au cours du mois précédent)

Prendre un comprimé en commençant le 1^{er} jour du cycle menstruel (c'est-à-dire le premier jour des règles).

- En cas de remplacement d'un autre contraceptif oral combiné (COC)

La prise de Karhla doit commencer le jour suivant la période habituelle d'arrêt de la prise hormonale (période sans pilule ou de prise de comprimés placebo) de la méthode de contraception orale combinée précédente. En cas d'utilisation d'un anneau vaginal ou d'un timbre transdermique, la prise de Karhla doit commencer de préférence le jour du retrait ou au plus tard le jour prévu pour la prochaine application du timbre ou de l'anneau.

- En cas de remplacement d'une méthode contraceptive progestative seule (pilule, injection ou implant) ou d'un dispositif intra-utérin libérant un progestatif (DIU).

La prise de Karhla peut commencer n'importe quel jour en remplacement de la pilule à progestatif seul. Les femmes utilisant un implant ou un DIU doivent commencer la prise de Karhla le jour du retrait. En cas d'utilisation d'un contraceptif injectable, la prise de Karhla doit commencer le jour prévu pour l'injection suivante.

Dans tous ces cas, une méthode de barrière supplémentaire est cependant nécessaire pendant les 7 premiers jours.

- Après une fausse couche ou un avortement du premier trimestre

La prise des comprimés peut commencer immédiatement. Dans ce cas, aucune précaution contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

- Après un accouchement ou une fausse couche ou un avortement du deuxième trimestre

Il est recommandé de commencer la prise des comprimés 21 à 28 jours après l'accouchement ou la fausse couche ou l'avortement du deuxième trimestre. Si la prise des comprimés commence plus tard, une méthode de barrière supplémentaire est nécessaire pendant les 7 premiers jours. Cependant, si des rapports sexuels ont eu lieu, il faut éliminer la possibilité d'une grossesse avant de commencer le contraceptif oral combiné ou attendre les premières règles. En cas d'allaitement, voir rubrique 4.6.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un comprimé

En cas d'un retard inférieur à 12 heures dans la prise d'un comprimé, la protection contraceptive n'est pas réduite. Le comprimé oublié doit être pris dès que possible et les comprimés suivants à l'heure habituelle.

En cas d'un retard supérieur à 12 heures dans la prise d'un comprimé, la protection contraceptive peut être réduite. En cas d'oubli de comprimés, il convient de suivre les deux règles suivantes :

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours consécutifs.

2. Les comprimés doivent être pris sans interruption pendant 7 jours afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

Dans le cadre de la pratique quotidienne, les conseils suivants peuvent par conséquent être donnés :

• **Première semaine**

La patiente doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour, puis les comprimés suivants à l'heure habituelle.

Une méthode de barrière, telle qu'un préservatif, est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu dans les 7 jours précédant l'oubli, il existe un risque de grossesse. Ce risque est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important et que la date de l'oubli est proche de la période de repos de 7 jours sans pilule.

• **Deuxième semaine**

La patiente doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour, puis les comprimés suivants à l'heure habituelle.

Une méthode de barrière, telle qu'un préservatif, est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants. Si les comprimés ont été pris correctement pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune précaution contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il est conseillé de prendre des précautions contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

• **Troisième semaine**

Le risque de diminution de la fiabilité contraceptive est majoré en raison de la proximité de la période d'arrêt de 7 jours.

Cependant, il est encore possible d'éviter la réduction de la protection contraceptive en ajustant les modalités de prise des comprimés. En suivant l'une des règles ci-dessous, il n'est donc pas nécessaire de prendre des précautions contraceptives supplémentaires si les comprimés ont été pris correctement pendant les 7 jours précédant l'oubli.

Dans le cas contraire, il est conseillé de suivre la première des deux règles ci-dessous et de prendre des précautions contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

1. La patiente doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour, puis les comprimés suivants à

l'heure habituelle. La plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la précédente, c'est-à-dire sans arrêt entre les deux plaquettes.

L'apparition d'une hémorragie de privation est peu probable avant la fin de la prise des comprimés de la seconde plaquette, mais des spotting ou une hémorragie de privation peut apparaître pendant la période de prise des comprimés.

2. L'autre possibilité consiste à interrompre la prise des comprimés de la plaquette en cours et à observer un arrêt de 7 jours au maximum, comprenant les jours d'oubli des comprimés, puis à commencer la plaquette suivante.

En cas d'oubli de plusieurs comprimés et en l'absence d'une hémorragie de privation pendant la première période d'arrêt, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

Recommandations en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par ex. : vomissements ou diarrhée sévère), l'absorption du comprimé peut s'avérer incomplète. Dans ce cas, des précautions contraceptives supplémentaires sont nécessaires. Si des vomissements se produisent dans les 3 à 4 heures suivant la prise du comprimé, un autre comprimé doit être pris dès que possible, mais pas plus de 12 heures après l'heure de la prise habituelle.

Si plus de 12 heures se sont écoulées, il convient de suivre les mêmes recommandations que celles relatives à l'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2). Si la patiente ne veut pas modifier l'ordre de prise des comprimés, elle doit alors prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) nécessaire(s) d'une autre plaquette.

Comment retarder l'apparition des règles

L'apparition des règles peut être retardée par la prise des comprimés d'une autre plaquette de Karhla sans respecter la période d'arrêt entre deux plaquettes. Si la patiente le souhaite, elle peut retarder la survenue de ses règles jusqu'à la fin de la seconde plaquette. Des spotting ou une hémorragie de privation peuvent se produire pendant cette période. La patiente peut ensuite reprendre Karhla après la période d'arrêt habituelle de 7 jours.

Pour commencer les règles un autre jour de la semaine, il est conseillé de raccourcir la période d'arrêt entre deux plaquettes autant que nécessaire. Plus la période d'arrêt est courte, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et d'apparition de spotting voire de métrorragies pendant la prise de la plaquette suivante est élevé (comme dans le cas d'un retard des règles).

4.3 Contre-indications

L'utilisation des contraceptifs oraux combinés (COC) est contre-indiquée chez les femmes présentant l'une des pathologies indiquées ci-après. En cas de première apparition de l'une de ces pathologies pendant la prise de contraceptifs oraux combinés, le traitement doit être immédiatement arrêté.

- présence ou antécédents d'une thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- présence ou antécédents de thrombose artérielle (par ex., infarctus du myocarde) ou d'évènements prodromiques (par ex., angine de poitrine ou accident ischémique transitoire) ;
- présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
- présence d'un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de thrombose artérielle :
 - o diabète sucré accompagné de symptômes vasculaires ;
 - o hypertension sévère ;
 - o dyslipoprotéïnémie sévère ;
- prédisposition héréditaire ou acquise de souffrir d'une 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 anticardiolipines, anticoagulant lupique) ;

- présence ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère ;
- présence ou antécédents de maladie hépatique sévère, en l'absence de normalisation des valeurs des tests de la fonction hépatique ;
- insuffisance rénale sévère ou aiguë ;
- présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes) ;
- tumeurs malignes, connues ou suspectées stéroïdo-dépendantes (par exemple, des organes génitaux ou du sein) ;
- saignements vaginaux d'origine inconnue ;
- antécédents de migraine accompagnée de symptômes neurologiques focalisés ;
- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients de Karhla.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Si l'un des troubles ou facteurs de risque indiqués ci-après est observé, les bénéfices de l'utilisation d'un contraceptif oral combiné doivent être évalués individuellement pour chaque patiente par rapport aux éventuels risques et commentés avec elle avant de commencer le traitement. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou d'apparition de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, elle doit consulter un médecin. Celui-ci décidera alors d'arrêter ou non l'utilisation du contraceptif oral combiné.

- Troubles circulatoires :

Des études épidémiologiques ont montré que l'incidence de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés faiblement dosés en estrogènes (50 µg d'éthinylestradiol) (y compris Karhla) est de 20 à 40 cas pour 100 000 années-femmes, mais que l'estimation du risque varie en fonction du progestatif. En revanche, l'incidence chez les non-utilisatrices est de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes.

L'utilisation des contraceptifs oraux combinés est associée à une augmentation du risque de TEV comparé à la non-utilisation. L'augmentation du risque de TEV est plus élevée pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif oral combiné. On estime que l'incidence de TEV associée à la grossesse est de 60 cas pour 100 000 grossesses. La TEV a une issue fatale dans 1 à 2 % des cas. Des études épidémiologiques ont aussi associé l'utilisation des contraceptifs oraux combinés avec une augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).

Chez les utilisatrices de pilules contraceptives, de rares cas de thromboses ont été rapportés dans d'autres vaisseaux sanguins, tels que les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétinienne. Il n'existe pas de consensus sur le lien entre l'apparition de ces événements et l'utilisation de contraceptifs hormonaux.

Les symptômes de thrombose ou de thromboembolie veineuse ou artérielle, ou d'un accident vasculaire cérébral, sont les suivants :

- douleur ou gonflement inhabituel et unilatéral des jambes ;
- douleur thoracique aiguë et soudaine, irradiant ou non au bras gauche ;
- dyspnée d'apparition soudaine ;
- épisodes de toux soudaine d'origine inconnue ;
- céphalées inhabituelles, intenses et prolongées ;
- perte soudaine, partielle ou totale de la vision ;
- diplopie ;
- troubles du langage ou aphasie ;
- vertige ;
- collapsus accompagné ou non de convulsions focalisées ;

- faiblesse ou engourdissement important affectant brutalement un côté ou une partie du corps;
- troubles moteurs ;
- syndrome abdominal aigu.

Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés, le risque de survenue de complications thromboemboliques veineuses augmente avec :

- l'âge ;
- les antécédents familiaux de thromboembolie veineuse (chez un frère, une soeur ou un parent relativement jeune). Si l'existence d'une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente doit consulter un spécialiste avant de décider d'utiliser un contraceptif oral combiné ;
- l'immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale au niveau des jambes ou un traumatisme grave. Dans ces cas, il est conseillé d'interrompre la prise de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance dans le cas d'une intervention chirurgicale programmée) et de ne la reprendre que deux semaines après la remobilisation complète. Si l'arrêt de la pilule n'a pas été préalablement effectué, un traitement antithrombotique doit être envisagé ;
- l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²) ;
- il n'existe pas de consensus sur le rôle éventuel des varices et de la thrombophlébite superficielle dans l'apparition ou la progression de la thrombose veineuse.

Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés, le risque de survenue de complications thromboemboliques artérielles ou d'un accident vasculaire cérébral augmente avec :

- l'âge ;
- le tabagisme (il est fortement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un contraceptif oral combiné) ;
- la dyslipoprotéïnémie ;
- l'hypertension ;
- la migraine ;
- l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²) ;
- les valvulopathies cardiaques ;
- la fibrillation auriculaire.

La présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de pathologies veineuses ou artérielles peut aussi contre-indiquer l'utilisation d'un contraceptif oral combiné. Il convient également d'envisager l'instauration d'un traitement anticoagulant. Il est particulièrement conseillé aux utilisatrices de contraceptifs oraux combinés de consulter un médecin en cas de survenue d'éventuels signes de thrombose. En cas de suspicion ou de diagnostic d'une thrombose, l'utilisation des contraceptifs oraux combinés doit être arrêtée. Une méthode de contraception alternative doit être utilisée en raison de l'effet tératogène du traitement anticoagulant (dérivés de la coumarine).

Il convient de tenir compte de l'augmentation du risque de thromboembolie pendant la période puerpérale (pour plus d'informations sur la grossesse et l'allaitement, voir rubrique 4.6).

Les autres maladies associées à des événements vasculaires indésirables sont les suivantes : diabète sucré, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.

Une augmentation de la fréquence ou de l'intensité des migraines pendant l'utilisation des contraceptifs oraux combinés (prodrome éventuel d'un accident vasculaire cérébral) peut justifier l'arrêt immédiat du contraceptif oral combiné.

- Tumeurs :

Certaines études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque du cancer du col de l'utérus lors de l'utilisation à long terme des contraceptifs oraux combinés ; cependant,

une controverse persiste à propos de l'influence de facteurs liés au comportement sexuel ou à d'autres facteurs tels que le virus du papillome humain (VPH).

Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a montré qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes prenant des contraceptifs oraux combinés. Cette augmentation du risque diminue progressivement dans les 10 ans suivant l'arrêt de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés. Compte tenu du fait que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation de cas diagnostiqués de cancer du sein chez les femmes prenant ou ayant pris récemment des contraceptifs oraux combinés est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne démontrent aucun lien de causalité. Cette augmentation du risque peut être due au diagnostic plus précoce de cancer du sein chez les utilisatrices des contraceptifs oraux combinés, aux effets biologiques des contraceptifs oraux combinés ou à l'association de ces deux facteurs. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant utilisé un contraceptif oral combiné sont généralement à un stade clinique moins avancé que les cancers diagnostiqués chez les femmes n'ayant jamais pris de contraceptifs oraux combinés.

Des tumeurs hépatiques bénignes, et encore plus rarement malignes, ont été exceptionnellement rapportées chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont provoqué l'apparition d'hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. L'existence éventuelle d'une tumeur hépatique doit être envisagée lors du diagnostic différentiel chez les femmes prenant un contraceptif oral combiné et présentant une douleur intense au niveau de la partie supérieure de l'abdomen, une hépatomégalie ou des signes d'hémorragie intra-abdominale. • Autres pathologies

Le composant progestatif de Karhla est un antagoniste de l'aldostérone possédant des propriétés d'épargne potassique. Dans la plupart des cas, il n'y a pas lieu d'attendre une élévation des taux sériques de potassium. Cependant, une étude clinique menée sur des patientes souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée et prenant simultanément des diurétiques épargneurs de potassium et un contraceptif oral combiné a montré une élévation légère, mais non significative, des taux de potassium pendant la prise de drospirénone. Il est donc recommandé de surveiller les taux de potassium pendant le premier cycle de traitement chez les patientes souffrant d'une insuffisance rénale et présentant des taux sériques de potassium à la limite supérieure des valeurs normales avant le traitement, notamment pendant l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (voir rubrique 4.5). Chez les femmes présentant une hypertriglycéridémie ou des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, l'utilisation des contraceptifs oraux combinés peut augmenter le risque de pancréatite.

Bien qu'une légère augmentation de la pression artérielle ait été rapportée chez de nombreuses femmes prenant des contraceptifs oraux combinés, les cas d'hypertension cliniquement significative sont rares. L'arrêt immédiat de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés n'est justifié que dans ces rares cas. Si, pendant l'utilisation d'un contraceptif oral combiné chez les patientes présentant des antécédents d'hypertension, des valeurs constamment élevées de la pression artérielle ou une augmentation significative de celle-ci ne répondent pas de façon satisfaisante au traitement antihypertenseur, il est recommandé d'arrêter le traitement contraceptif. Si le traitement antihypertenseur permet d'obtenir des valeurs normales de pression artérielle, la patiente peut reprendre les contraceptifs oraux combinés si le médecin juge que cela est nécessaire.

Les pathologies suivantes peuvent apparaître ou s'aggraver au cours d'une grossesse ou de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés, cependant leur relation avec les contraceptifs oraux combinés n'a pas été démontrée : ictère ou prurit lié à une cholestase, calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, perte de l'audition liée à une otospongiose.

Chez les femmes présentant un angio-oedème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent provoquer l'apparition ou l'aggravation des symptômes de l'angio-œdème.

Les troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés jusqu'à normalisation des marqueurs de la fonction hépatique. En cas de récurrence d'un ictère ou d'un prurit lié à une cholestase préalablement survenu au cours d'une grossesse ou d'un traitement stéroïdien, l'utilisation des contraceptifs oraux combinés doit être arrêtée.

Bien que les contraceptifs oraux combinés puissent affecter la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, aucune donnée n'est disponible sur la nécessité de modifier le traitement chez les diabétiques utilisant des contraceptifs oraux combinés faiblement dosés (« 0,05 mg d'éthinylestradiol). Néanmoins, les femmes diabétiques doivent être attentivement surveillées, notamment au début de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés.

Des cas d'aggravation de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été rapportés au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés.

Un chloasma peut parfois apparaître, en particulier chez les femmes présentant des antécédents de chloasma de grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma doivent éviter l'exposition au soleil ou aux rayonnements ultraviolets pendant l'utilisation des contraceptifs oraux combinés.

Consultation et examens médicaux

Avant de commencer ou de reprendre le traitement par Karhla, le médecin doit procéder à un interrogatoire complet sur les antécédents médicaux personnels et familiaux et écarter une éventuelle grossesse. Il doit mesurer la pression artérielle et effectuer un examen clinique orienté vers la recherche des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde (voir rubrique 4.4). Le médecin doit également recommander à la patiente de lire attentivement la notice et de suivre les conseils donnés. La fréquence et la nature des examens doivent être basées sur la pratique clinique habituelle et adaptées à chaque patiente.

Les utilisatrices doivent être informées que les contraceptifs oraux ne protègent pas de l'infection due au VIH (SIDA) ni des autres maladies sexuellement transmissibles.

| Classes de systèmes d'organes MedDRA | Fréquence des effets indésirables | | |
|---|---|--|--------------------------|
| | Fréquent | Peu fréquent | Rare |
| | (≥ 1/100 - < 1/10) | (≥ 1/1 000 - < 1/100) | (≥ 1/10 000 - < 1/1 000) |
| Affections du système immunitaire | | | Asthme |
| Affections endocriniennes | Troubles menstruels, métrorragies, douleur mammaire | | Écoulement mammaire |
| Affections du système nerveux | Céphalée, état dépressif | Modification de la libido | |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | | Hypoacousie |
| Affections vasculaires | Migraines | Hypertension, hypotension | Thromboembolie |
| Affections gastro-intestinales | Nausées | Vomissements | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Acné, eczéma, prurit | |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Leucorrhée, candidose vaginale | Vaginite | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Rétention de liquides, modification du poids | |

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des contraceptifs oraux combinés peut être réduite, par exemple, en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux tels que les vomissements ou diarrhées sévères (voir rubrique 4.2) ou d'un traitement concomitant (voir rubrique 4.5).

Réduction du contrôle des cycles

Tous les contraceptifs oraux combinés peuvent provoquer l'apparition de saignements irréguliers (spottings ou métrorragies), notamment au cours des premiers mois d'utilisation. Par conséquent, l'évaluation des saignements irréguliers n'est significative qu'après une période d'adaptation d'environ trois cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou se produisent après des cycles normaux, d'éventuelles causes non hormonales doivent être envisagées. A cet effet, il est recommandé d'effectuer des examens diagnostiques adéquats afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Un curetage peut être pratiqué.

Chez certaines femmes, l'hémorragie de privation peut ne pas se produire pendant la période d'arrêt. Si le contraceptif oral combiné a été pris selon les indications de la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si elle n'a pas suivi ces indications avant la première absence d'hémorragie de privation, ou si deux hémorragies de privation ne se produisent pas, la possibilité d'une grossesse doit être écartée avant de commencer la plaquette suivante. Chaque comprimé de ce médicament contient 62 mg de lactose.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patientes présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase de Lapp (déficit observé dans certaines populations de Laponie) ou une malabsorption du glucose ou du galactose.

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

Remarque : il est conseillé de consulter les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments concomitants afin d'évaluer les interactions potentielles.

• Influence d'autres médicaments sur Karhla

Les interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments peuvent provoquer une hémorragie de privation ou un échec de la contraception. Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature médicale.

Cet effet a été prouvé avec les hydantoïnes, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine et la rifampicine ; l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, le ritonavir, la griséofulvine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) sont également suspectés. Il semble que le mécanisme de cette interaction repose sur les propriétés d'induction des enzymes hépatiques de ces médicaments. En général, l'induction enzymatique maximale n'est observée qu'au bout de 2 à 3 semaines, mais elle peut persister au moins jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Des échecs de l'effet des contraceptifs ont été rapportés avec des antibiotiques tels que les ampicillines et les tétracyclines. Le mécanisme de cet effet n'est pas encore clairement défini. Les femmes traitées pendant une période courte (jusqu'à une semaine) par l'un des médicaments susmentionnés ou avec les substances actives prises séparément, doivent utiliser temporairement une méthode de barrière en plus du contraceptif oral combiné, c'est-à-dire pendant toute la durée de l'administration concomitante des médicaments, prolongée de 7 jours après son arrêt.

Les femmes traitées par la rifampicine doivent utiliser une méthode de barrière en plus du contraceptif oral combiné pendant toute la durée de l'administration de la rifampicine, prolongée de 28 jours après son arrêt.

Si l'administration concomitante du médicament va au-delà de la fin de la plaquette du contraceptif oral combiné, la plaquette suivante doit être commencée sans respecter l'intervalle sans pilule. Chez les femmes prenant un traitement à long terme à base de

médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, les spécialistes recommandent d'augmenter les doses de stéroïdes contraceptifs.

Si une dose plus forte de contraceptif n'est pas souhaitable ou si cette augmentation de dose s'avère inefficace ou peu fiable, par exemple, dans le cas de l'hémorragie de privation, il est recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive non hormonale.

Le système du cytochrome P450 ne participe pas à la production des principaux métabolites de la drospirénone dans le plasma humain. Il est donc peu probable que les inhibiteurs de ce système enzymatique influent sur le métabolisme de la drospirénone.

- **Influence de Karhla sur d'autres médicaments**

Les contraceptifs oraux peuvent influencer sur le métabolisme d'autres substances actives. En conséquence, les taux plasmatiques et tissulaires peuvent augmenter (par ex. : cyclosporine) ou diminuer (par ex. : lamotrigine).

Des études d'inhibition *in vitro* et des études d'interaction *in vivo* menées sur des volontaires prenant

l'oméprazole, la simvastatine et le midazolam en tant que marqueur, ont montré qu'il est peu probable qu'une interaction se produise entre la drospirénone à la dose de 3 mg et le métabolisme

d'autres substances actives.

- **Autres interactions**

Chez les patientes souffrant d'une insuffisance rénale, l'utilisation concomitante de la drospirénone et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'a pas montré d'effets significatifs sur les taux sériques de potassium. Cependant, l'utilisation concomitante de Karhla avec des antagonistes de l'aldostérone ou des diurétiques épargneurs de potassium n'a pas encore été étudiée. Dans ce cas, il est recommandé de surveiller le potassium sérique pendant le premier cycle du traitement. (Voir rubrique 4.4).

Examens de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut modifier les résultats de certains examens de laboratoire, notamment les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénale et rénale, les taux plasmatiques des protéines (porteuses, par ex. : globuline porteuse des corticostéroïdes) et des fractions des lipides et des lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des hydrates de carbone, ainsi que ceux de la coagulation et de la fibrinolyse. En général, les modifications restent dans les limites des valeurs normales. En raison de sa légère activité antiminéralocorticoïde, la drospirénone augmente l'activité de la rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Karhla est contre-indiqué pendant la grossesse.

Si une grossesse survient pendant le traitement par Karhla, son administration doit être arrêtée immédiatement. Des études épidémiologiques portant sur une large cohorte de patientes ont montré que la prise de contraceptifs oraux combinés avant la grossesse n'augmente pas le risque de malformations congénitales chez l'enfant et que les contraceptifs oraux combinés pris de façon accidentelle pendant la grossesse ne provoquent aucun effet tératogène sur le fœtus. Ces études n'ont pas été réalisées avec Karhla.

Des études menées sur des animaux ont mis en évidence la survenue d'effets indésirables pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 5.3). Selon ces données, les effets indésirables liés à l'action hormonale des substances actives ne peuvent être exclus.

Cependant, les données disponibles concernant l'utilisation des contraceptifs oraux combinés pendant la grossesse ne mettent pas en évidence d'effets indésirables chez l'Homme.

Les données disponibles sur l'utilisation de Karhla pendant la grossesse sont trop limitées pour permettre de tirer des conclusions concernant les effets indésirables de Karhla sur la grossesse et l'état de santé du fœtus ou du nouveau-né. A ce jour, aucune donnée épidémiologique précise n'est disponible à ce sujet.

Les contraceptifs oraux combinés peuvent affecter l'allaitement en provoquant une réduction de la quantité de lait maternel et une modification de sa composition. En général, l'utilisation des contraceptifs oraux combinés est donc déconseillée pendant l'allaitement. De faibles quantités de stéroïdes contraceptifs ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait lors de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés, pouvant affecter le nourrisson.

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

Aucune étude portant sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est disponible. Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés.

4.8 Effets indésirables

Pour les effets indésirables sévères des contraceptifs oraux combinés, [voir rubrique 4.4](#), les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de Karhla.

Dans le tableau suivant, les effets indésirables sont classés par systèmes d'organes selon la classification MedDRA (MedDRA SOC).

Chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés, les effets indésirables sévères sont les suivants (voir rubrique 4.4) :

- thromboembolie veineuse ;
- thromboembolie artérielle ;
- hypertension ;
- tumeurs du foie ;
- apparition ou aggravation de maladies dont l'association à l'utilisation d'un contraceptif oral combiné n'a pas été encore prouvée: maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, migraine, endométriose, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ; chloasma; les troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés jusqu'à normalisation des marqueurs de la fonction hépatique.

La fréquence du diagnostic de cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés est légèrement plus élevée. Compte tenu du fait que 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. Le lien de causalité avec l'utilisation des contraceptifs oraux combinés n'a pas encore été élucidé. Pour plus d'informations, voir rubriques 4.3 et 4.4.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage par Karhla n'a été rapporté. En cas de surdosage, les données disponibles concernant les contraceptifs oraux combinés révèlent que les symptômes pouvant apparaître sont les suivants : nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, petits saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et estrogènes, association fixe, code ATC G03AA12.

Indice de Pearl: 0,31 (limite supérieure 97,5 %, intervalle de confiance 0,91).

L'effet contraceptif de Karhla repose sur l'interaction de différents facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et les modifications de l'endomètre.

Karhla est un contraceptif oral combiné composé d'éthinylestradiol et d'un progestagène, la drospirénone. Aux doses thérapeutiques, la drospirénone possède également des propriétés anti-androgéniques et un effet antiminéralocorticoïde faible. Elle est dépourvue de toute activité estrogénique, glucocorticoïde ou antiglucocorticoïde. Par conséquent, la drospirénone possède un profil pharmacologique très similaire à celui de la progestérone naturelle.

Des données issues d'études cliniques montrent que les propriétés antiminéralocorticoïdes faibles de Karhla produisent un léger effet antiminéralocorticoïde.

L'utilisation de contraceptifs oraux combinés fortement dosés (50 IJg d'éthinylestradiol) réduit le risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre. Cet effet n'a pas été confirmé avec les contraceptifs oraux combinés contenant des doses plus faibles d'éthinylestradiol.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Drospirénone

Absorption

Après administration par voie orale, la drospirénone est rapidement et presque complètement absorbée. Les concentrations plasmatiques maximales de la substance active, d'environ 38 ng/ml, sont atteintes entre 1 et 2 heure(s) après l'administration d'une dose unique. La biodisponibilité varie entre 76 et 85 %.

La biodisponibilité de la drospirénone n'est pas modifiée par l'ingestion simultanée d'aliments.

Distribution

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

La drospirénone se lie à l'albumine sérique mais pas à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) ni à la globuline liant les corticostéroïdes (CBG). Seuls 3 à 5 % de la concentration plasmatique totale de la substance active sont retrouvés sous la forme de stéroïde libre.

L'augmentation de la SHBG provoquée par l'éthinylestradiol n'affecte pas la liaison de la drospirénone aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution apparent moyen de la drospirénone est de 3,7 l/kg \pm 1,2 l/kg.

Métabolisme

Après administration par voie orale, la drospirénone est fortement métabolisée. Dans le plasma, les principaux métabolites sont la forme acide de la drospirénone, formée par l'ouverture du noyau lactone, et le 4,5-dihydro-drospirénone-3-sulfate. La formation de ces deux métabolites est indépendante de l'activité du système P450. Une petite partie de la drospirénone est métabolisée

par le cytochrome P450 3A4. Il a été démontré qu'elle a la capacité d'inhiber *in vitro* cette enzyme, ainsi que les cytochromes P450 1A1, P450 2C9 et P450 2C 19.

Élimination

Le taux sérique de clairance métabolique de la drospirénone est de 1,5 ml/min/kg \pm 0,2 ml/min/kg.

La drospirénone est éliminée seulement en quantités minimales sous forme inchangée. Les métabolites de la drospirénone sont éliminés dans les urines et dans les selles, avec un taux d'élimination compris entre 1,2 et 1,4. La demi-vie d'élimination urinaire et fécale des métabolites est d'environ 40 heures.

Linéarité/non-linéarité

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

Populations spéciales de patientes

Effet de l'insuffisance rénale

Les taux sériques de drospirénone à l'état d'équilibre chez les femmes souffrant d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine CLcr, comprise entre 50 ml/min et 80 ml/min) ont été comparables à ceux des femmes ayant une fonction rénale normale. Les taux sériques de drospirénone chez les femmes souffrant d'une insuffisance rénale modérée (CLcr, comprise entre 30 ml/min et 50 ml/min) ont augmenté en moyenne de 37 % par rapport à ceux des femmes ayant une fonction rénale normale. Le traitement par la drospirénone a aussi été bien toléré par les femmes souffrant d'une insuffisance rénale légère et modérée. Le traitement par la drospirénone n'a montré aucun effet cliniquement significatif sur les concentrations sériques de potassium.

Effet sur l'insuffisance hépatique

Une étude portant sur l'administration d'une dose unique a montré que la clairance orale (CUF) a diminué d'environ 50 % chez les volontaires souffrant d'une insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires ayant une fonction hépatique normale. La diminution de la clairance DE la drospirénone observée chez les volontaires souffrant d'une insuffisance hépatique modérée n'a révélé aucune différence apparente en termes de taux sériques de potassium. On n'a pas observé d'augmentation des concentrations sériques de potassium au-dessus de la limite supérieure de la fourchette normale, même en cas de diabète et de traitement concomitant avec une spironolactone (deux facteurs susceptibles de prédisposer la patiente à une hyperkaliémie). On peut donc conclure que la drospirénone est bien tolérée chez les patientes souffrant d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh B).

Groupes ethniques

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique de la drospirénone et de l'éthinylestradiol entre les femmes japonaises et caucasiennes.

Ethinylestradiol

Absorption

Après administration par voie orale, l'éthinylestradiol est rapidement et complètement absorbé. Après l'administration de 30 IJg d'éthinylestradiol, les concentrations plasmatiques maximales de 100 pg/ml ont été atteintes au bout de 1 à 2 heures. L'éthinylestradiol subit un métabolisme de premier passage important, avec de grandes variations d'un individu à l'autre. La biodisponibilité absolue est d'environ 45 %.

Distribution

L'éthinylestradiol a un volume de distribution apparent de \hat{o} l/kg et sa liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %. L'éthinylestradiol stimule la synthèse hépatique de la SHBG. Pendant le traitement par 30 IJg d'éthinylestradiol, la concentration plasmatique de la SHBG passe de 70 nmol/l à environ 350 nmol/l. L'éthinylestradiol passe en petites quantités dans le lait maternel (0,02 % de la dose).

Métabolisme

L'éthinylestradiol est complètement métabolisé (clairance plasmatique métabolique 5 ml/min/kg).

Élimination

L'éthinylestradiol n'est pas éliminé de façon significative sous forme inchangée. Le rapport d'élimination urinaire/biliaire des métabolites d'éthinylestradiol est de 4:6. La demi-vie d'élimination des métabolites est d'environ un jour.

Linéarité/non-linéarité

L'état d'équilibre est atteint pendant la seconde partie d'un cycle de traitement. Les taux sériques d'éthinylestradiol s'accumulent selon un facteur d'environ 1,4 à 2,1.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études menées sur des animaux de laboratoire ont montré que les effets de la drospirénone et de l'éthinylestradiol se limitent à ceux liés à l'action pharmacologique connue.

En particulier, les études portant sur la toxicité sur la reproduction ont montré des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus chez l'animal, considérés comme spécifiques à l'espèce animale. Après exposition à des doses de drospirénone supérieures à celles de Karhla, des effets ont été observés sur la différenciation sexuelle chez les fœtus du rat, mais pas chez le singe.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs pré-gélatinisé, povidone K30, crospovidone (Plasdone XL-10), crospovidone (Plasdone XL), polysorbate 80, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Opadry jaune : Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, Dioxyde de titane (E-171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer jaune (E-172), chlorure de méthylène et méthanol.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées constituées d'une feuille en aluminium à ouverture par pression et d'un film en PVC/PVDC.

Présentations :

1 x 21 comprimés pelliculés

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation Pas d'exigences particulières.

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 :

82, allée des Casuarinas Aïn Sebâa
20250 Casablanca

10. DOSIMETRIE

Sans objet.

11. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet.

12. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :

Liste I.

| Classes de systèmes d'organes MedDRA | Fréquence des effets indésirables | | |
|---|---|--|--------------------------|
| | Fréquent | Peu fréquent | Rare |
| | (≥ 1/100 - < 1/10) | (≥ 1/1 000 - < 1/100) | (≥ 1/10 000 - < 1/1 000) |
| Affections du système immunitaire | | | Asthme |
| Affections endocriniennes | Troubles menstruels, métrorragies, douleur mammaire | | Écoulement mammaire |
| Affections du système nerveux | Céphalée, état dépressif | Modification de la libido | |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | | Hypoacousie |
| Affections vasculaires | Migraines | Hypertension, hypotension | Thromboembolie |
| Affections gastro-intestinales | Nausées | Vomissements | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Acné, eczéma, prurit | |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Leucorrhée, candidose vaginale | Vaginite | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Rétention de liquides, modification du poids | |

