

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

APLEEK 60 microgrammes/24 heures + 13 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Gestodène 2.10 mg
Ethinylestradiol 550 µg

Pour un dispositif transdermique de 11 cm²

Chaque dispositif transdermique libère 60 microgrammes de gestodène par 24 heures et 13 microgrammes d'éthinylestradiol (équivalent à des doses orales de 20 microgrammes) par 24 heures.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique

Dispositif transdermique fin, de type matriciel, composé de cinq couches.

Le dispositif transdermique est rond, transparent et mesure 11 cm². Sur la face adhésive, le dispositif transdermique est recouvert d'un film protecteur transparent brillant de forme carrée en deux parties.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception hormonale féminine.

APLEEK est indiqué chez la femme en âge de procréer. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes âgées de 18 à 45 ans.

La décision de prescrire APLEEK doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, en particulier les facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du rapport entre le risque de TEV associé à APLEEK et celui associé aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

APLEEK est utilisé sur un cycle de 28 jours (4 semaines).

Pendant trois semaines consécutives (21 jours), un nouveau dispositif transdermique est appliqué chaque semaine et le dispositif usagé est retiré. Durant la quatrième semaine, aucun dispositif transdermique n'est appliqué. Une hémorragie de privation est attendue à cette période. Une semaine après le retrait du dernier dispositif transdermique, un nouveau cycle de 4 semaines démarre avec l'application d'un nouveau dispositif transdermique (le même jour de la semaine qu'auparavant, le «Jour de Changement de Dispositif»), que l'hémorragie de privation soit terminée ou non. Voir «Troubles du cycle» en rubrique 4.4 dans le cas où l'hémorragie de privation ne survient pas. Pour

connaître le schéma exact d'application/retrait du dispositif transdermique, voir «Jour de Changement de Dispositif» à la rubrique «Comment utiliser APLEEK».

Quand commencer APLEEK pour la première fois

- Si aucun contraceptif hormonal n'était utilisé au cours du cycle précédent (pendant le mois précédent)

Le dispositif transdermique doit être appliqué le premier jour du cycle (le premier jour des règles). Il est possible de commencer entre le 2ème et le 5ème jour, mais pendant le premier cycle une méthode de contraception mécanique doit être utilisée pendant les 7 jours du port du premier dispositif transdermique.

- En relais d'un contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou autre dispositif transdermique)

Le dispositif transdermique doit être appliqué de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif du COC ou, au plus tard, le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés, ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo du précédent COC.

En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un autre dispositif transdermique, la femme doit appliquer le dispositif transdermique de préférence le jour du retrait du dernier anneau ou dispositif transdermique d'un cycle, mais au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.

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

Le relais peut se faire à tout moment s'il s'agit d'une pilule minidosée (le jour du retrait s'il s'agit d'un implant ou d'un SIU ; le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une forme injectable). Dans tous les cas, il doit être recommandé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception mécanique supplémentaire pendant les 7 jours du port du premier dispositif transdermique.

- Après une interruption de grossesse du premier trimestre

Dans ce cas, il est possible de commencer une contraception immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire.

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

Il doit être conseillé aux femmes de commencer entre le jour 21 et le jour 28 après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. En cas de démarrage plus tardif, il doit être conseillé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception mécanique supplémentaire pendant les 7 jours du port du premier dispositif transdermique. Cependant, si un rapport sexuel a déjà eu lieu, il convient d'exclure une grossesse ou d'attendre le retour des règles avant de commencer APLEEK.

En cas d'allaitement, voir rubrique 4.6.

Comment utiliser APLEEK

APLEEK est utilisé sur un cycle de 28 jours (4 semaines), c-à-d. un dispositif transdermique par semaine pendant 3 semaines, suivies d'un intervalle de 7 jours sans dispositif. Un seul dispositif transdermique doit être utilisé à la fois. Chaque nouveau cycle démarre immédiatement après l'intervalle sans dispositif transdermique, que l'hémorragie de privation soit terminée ou non.

- Jour de Changement de Dispositif

Chaque nouveau dispositif transdermique doit être appliqué le même jour de la semaine. Ce jour s'appelle le «Jour de Changement de Dispositif». Par exemple, si le premier dispositif transdermique est appliqué un dimanche, tous les dispositifs par la suite doivent être appliqués un dimanche. Un seul dispositif transdermique doit être utilisé à la fois.

1^{er}dispositif Jour 1 : application du 1^{er} dispositif (pour les femmes qui débutent APLEEK pour la première fois, voir«Quand commencer APLEEK pour la première fois»)

2^{ème}dispositif Jour 8 :retrait du 1^{er} dispositif et application immédiate du 2^{ème} dispositif

3^{ème}dispositif Jour 15 :retrait du 2^{ème} dispositif et application immédiate du 3^{ème} dispositif

Aucun dispositif Jour 22 :retrait du 3^{ème}dispositif (aucun dispositif les jours 22 à 28)

Le dispositif transdermique est toujours retiré le même jour de la semaine («Jour de Changement de Dispositif»). Le changement de dispositif transdermique peut avoir lieu à tout moment au cours du

«Jour de Changement». Les cycles suivants débutent le même «Jour de Changement», après l'intervalle de 7 jours sans dispositif transdermique (jours 22 à 28).

- **Jours Sans Dispositif Transdermique**

Aucun dispositif transdermique n'est porté du jour 22 (après le retrait du 3^{ème} dispositif) jusqu'au jour 28 (soit pendant la «Semaine 4»).

L'intervalle sans dispositif transdermique entre les cycles ne doit en aucun cas dépasser 7 jours.

Si l'intervalle sans dispositif transdermique dépasse les 7 jours, IL EST POSSIBLE QUE LA FEMME NE SOIT PAS PROTÉGÉE CONTRE LE RISQUE DE GROSSESSE. Il convient de commencer un nouveau cycle en appliquant un nouveau dispositif transdermique dès que le retard de démarrage du nouveau cycle est constaté et une méthode contraceptive supplémentaire, comme un préservatif, un diaphragme ou des spermicides, doit être associée pendant les 7 premiers jours du nouveau cycle. Comme avec les COC, au-delà de l'intervalle recommandé sans contraceptif, le risque d'ovulation augmente chaque jour.

Si un rapport sexuel a eu lieu au cours d'un tel intervalle prolongé sans dispositif transdermique, la possibilité d'une grossesse doit être prise en compte.

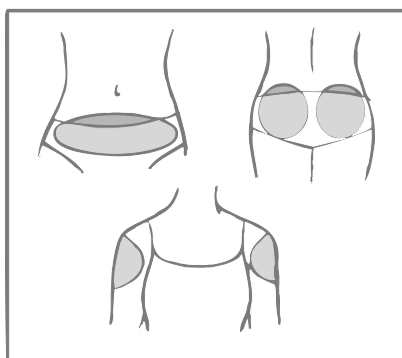
Voir également «Que faire en cas de dispositifs transdermiques décollés, oubliés ou non remplacés».

Mode d'administration

Voie d'administration: utilisation transdermique.

Où appliquer le dispositif transdermique

Le dispositif transdermique ne doit être appliqué que sur l'un des sites d'application suivants (voir schéma ci-dessous) : abdomen, fesses, face extérieure de la partie supérieure du bras.



Les endroits où le dispositif transdermique pourrait subir une friction (p. ex. taille élastique d'un vêtement) doivent être évités.

Le dispositif transdermique doit être appliqué sur une peau propre, sèche, intacte, saine et, de préférence, sans pilosité.

APLEEK ne doit pas être appliqué sur une peau grasse, rouge, irritée, entaillée ou présentant la moindre lésion.

Les dispositifs transdermiques ne doivent pas être appliqués sur les seins.

Afin d'éviter toute interférence avec les propriétés adhésives d'APLEEK, il convient de ne pas appliquer de maquillage, de crème, de lotion, de poudre ou d'autres produits à usage local sur la zone cutanée où APLEEK est ou sera placé.

Il convient de varier l'endroit où le dispositif transdermique est appliqué. Ceci peut se faire en choisissant des endroits différents au même site d'application. Par exemple, la femme peut alterner entre le côté droit et le côté gauche de l'abdomen, entre la fesse gauche et la fesse droite ou entre la partie supérieure du bras gauche et du bras droit.

La femme peut également utiliser un site d'application différent chaque semaine (par exemple, une semaine la face extérieur du bras et, la semaine suivante, l'abdomen).

La femme doit contrôler visuellement le dispositif transdermique chaque jour pour garantir le maintien d'une adhérence correcte.

Veillez noter :

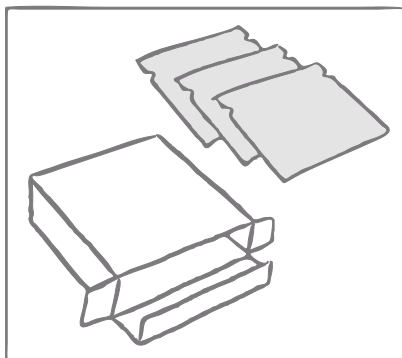
- Un seul dispositif transdermique doit être utilisé à la fois.
- Si le dispositif transdermique est appliqué correctement, la femme peut prendre un bain ou une douche comme d'habitude.
- Le dispositif transdermique transparent est protégé contre les UV / la lumière du soleil. Par conséquent, il peut être exposé au soleil et ne nécessite pas d'être recouvert par un vêtement.

En cas d'irritation cutanée

Si l'utilisation du dispositif transdermique entraîne une irritation gênante au site d'application, il doit être retiré et un nouveau dispositif transdermique doit être placé à un endroit différent. Ce dispositif doit rester en place jusqu'au prochain «Jour de Changement de Dispositif» prévu.

Comment préparer le dispositif transdermique avant l'application

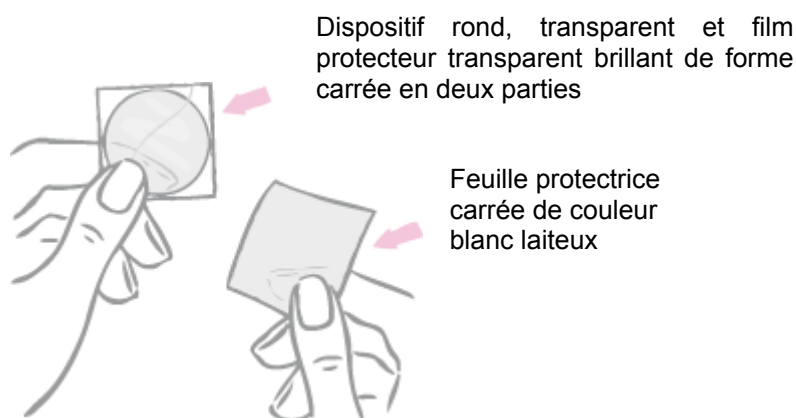
APLEEK est présenté dans une boîte contenant : une notice ainsi que 3, 9 ou 18 sachets scellés, chacun contenant un dispositif transdermique APLEEK.



Le dispositif transdermique est rond et transparent.

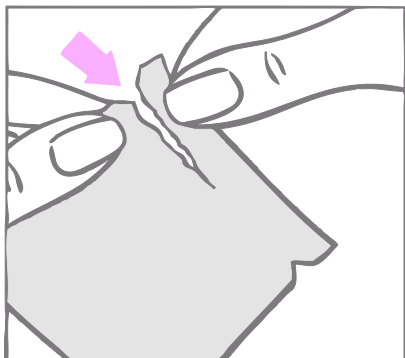
Sur la face collante, le dispositif transdermique est recouvert d'un film protecteur transparent brillant de forme carrée en deux parties. Ce film protège la face collante, qui contient les composants actifs du dispositif transdermique. Il garantit également que la face collante conservera ses propriétés adhésives jusqu'à l'application.

Sur la face opposée, le dispositif transdermique est recouvert d'une feuille protectrice carrée de couleur blanc laiteux qui empêche le dispositif transdermique de coller au sachet.



La femme doit déchirer le bord supérieur du sachet avec ses doigts. Les perforations permettent de guider le déchirement.

La femme ne doit pas utiliser de ciseaux, ni couper, détériorer ou altérer le dispositif transdermique de quelque manière que ce soit, car cela pourrait réduire l'effet contraceptif.

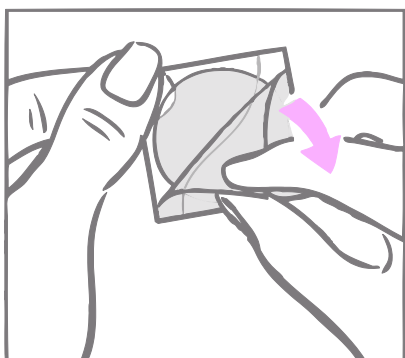


Le dispositif transdermique contraceptif rond est placé entre un film protecteur transparent brillant de forme carrée en deux parties et une feuille protectrice carrée de couleur blanc laiteux. Il est important de retirer le dispositif transdermique du sachet en même temps que le film protecteur transparent et la feuille protectrice blanc laiteux. Le sachet ne doit pas être jeté. Il doit être conservé pour l'élimination du dispositif transdermique après son utilisation.



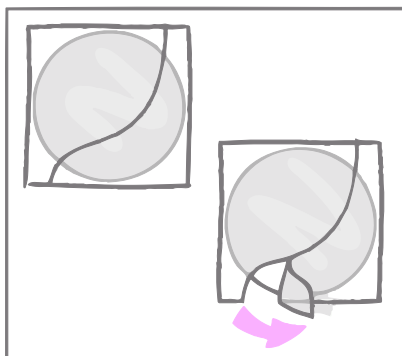
Le dispositif transdermique doit être appliqué immédiatement après l'ouverture du sachet, de la manière suivante :

Premièrement, la femme doit retirer de la face supérieure du dispositif transdermique la feuille protectrice carrée de couleur blanc laiteux en un seul morceau.



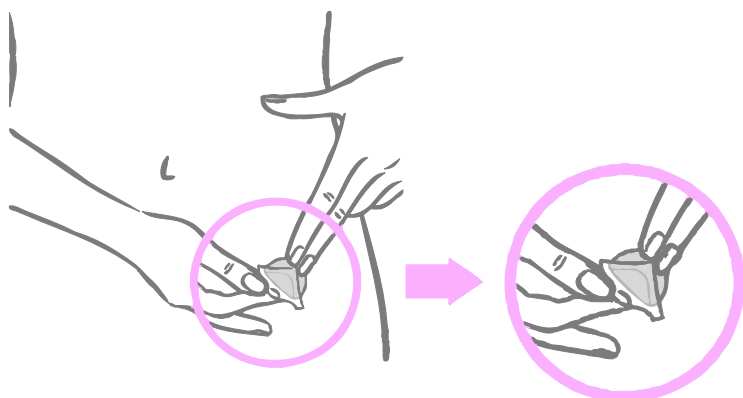
Après avoir retiré la feuille protectrice carrée de couleur blanc laiteux, qui empêche le dispositif transdermique de coller au sachet, celle-ci doit être jetée.

Ensuite, la femme doit retirer l'une des deux parties du film protecteur transparent brillant de forme carrée qui recouvre la face inférieure (collante) du dispositif transdermique rond transparent. (La face collante contient les substances actives.) La femme doit éviter de toucher la surface collante du dispositif transdermique afin de préserver ses propriétés adhésives.



En tenant le dispositif transdermique par le bord encore recouvert de la deuxième partie du film protecteur, la femme doit positionner le dispositif transdermique sur la peau à l'endroit où il sera porté.

Lorsque la moitié du dispositif transdermique est collée sur le site d'application, la deuxième partie du film protecteur doit être retirée.



La femme doit appuyer fermement sur le dispositif transdermique avec la paume de sa main pendant 30 secondes et s'assurer que les bords adhèrent bien.



Notez :Le sachet ne doit pas être jeté car il sera nécessaire pour éliminer le dispositif transdermique après son utilisation.

Élimination des dispositifs transdermiques

Voir rubrique 6.6.

Que faire en cas de dispositifs transdermiques décollés, oubliés ou non remplacés

La conduite à tenir en cas de non-respect des conseils d'application du dispositif transdermique repose sur la règle suivante :

Au moins 7 jours consécutifs d'utilisation d'un dispositif transdermique correctement appliqué sont nécessaires pour obtenir une suppression adéquate de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien, base de l'efficacité contraceptive.

- Si un dispositif transdermique est partiellement ou entièrement décollé :

- pendant moins d'un jour (jusqu'à 24 heures)

Ce dispositif transdermique doit être appliqué à nouveau au même endroit ou remplacé immédiatement par un nouveau dispositif transdermique. Aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire. Le «Jour de Changement de Dispositif» habituel de la femme reste inchangé.

- pendant plus d'un jour (24 heures ou plus),

ou si la femme ne sait pas depuis quand le dispositif transdermique est décollé :

IL EST POSSIBLE QU'ELLE NE SOIT PAS PROTÉGÉE CONTRE LE RISQUE DE GROSSESSE. Elle doit interrompre le cycle de contraception en cours et entamer un nouveau cycle immédiatement en appliquant un nouveau dispositif transdermique. Il y a désormais un nouveau «Jour 1» et un nouveau «Jour de Changement de Dispositif». Une contraception supplémentaire, comme un préservatif, un diaphragme ou des spermicides, doit être utilisée pendant la première semaine du nouveau cycle.

Un dispositif transdermique ne doit pas être appliqué à nouveau s'il n'est plus collant, s'il s'est collé à lui-même ou à une autre surface, si une autre matière s'est collé à lui ou si, auparavant, il s'est décollé partiellement ou entièrement. Si un dispositif transdermique ne peut pas être appliqué à nouveau, un nouveau dispositif transdermique doit être appliqué immédiatement. Aucun adhésif ou bandage supplémentaire ne doit être utilisé pour maintenir le dispositif transdermique APLEEK en place.

- Si la femme oublie de changer son dispositif transdermique

- au début du cycle d'utilisation du dispositif transdermique (Semaine 1 / Jour 1) :

IL EST POSSIBLE QU'ELLE NE SOIT PAS PROTÉGÉE CONTRE LE RISQUE DE GROSSESSE. Elle doit appliquer le premier dispositif transdermique du nouveau cycle dès que l'oubli est constaté. Il y a désormais un nouveau « Jour de Changement de Dispositif » et un nouveau «Jour 1». Une contraception supplémentaire, comme un préservatif, un diaphragme ou des spermicides, doit être utilisée pendant les 7 premiers jours du nouveau cycle.

- au milieu du cycle d'utilisation du dispositif transdermique (Semaine 2/Jour 8 ou Semaine 3/Jour 15) :

- pendant un ou deux jours (jusqu'à 48 heures), elle doit appliquer immédiatement un nouveau dispositif transdermique. Le dispositif suivant doit être appliqué le «Jour de Changement de Dispositif» habituel. Aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire.
- pendant plus de deux jours (48 heures ou plus), IL EST POSSIBLE QU'ELLE NE SOIT PAS PROTÉGÉE CONTRE LE RISQUE DE GROSSESSE. Elle doit interrompre le cycle de contraception en cours et entamer immédiatement un nouveau cycle de 4 semaines en appliquant un nouveau dispositif transdermique. Il y a désormais un nouveau «Jour de Changement de Dispositif» et un nouveau «Jour 1». Une contraception supplémentaire, comme un préservatif, un diaphragme ou des spermicides, doit être utilisée pendant une semaine.

- à la fin du cycle d'utilisation du dispositif transdermique (Semaine 4/Jour 22) :

Si la femme oublie de retirer le dispositif transdermique au Jour 22, elle doit le retirer dès que l'oubli est constaté (au plus tard le Jour 28). Ensuite, le prochain cycle doit être entamé avec un nouveau dispositif transdermique (le lendemain du Jour 28, c'est-à-dire le «Jour de Changement de Dispositif» habituel), jamais plus tard. Aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire.

• **Conséquences de dispositifs transdermiques décollés, oubliés ou non remplacés et conduite à tenir**

| Dispositifs décollés ^a | Délai | Conséquences sur l'efficacité contraceptive ^a | Conduite à tenir ^a |
|--|--|---|---|
| Dispositif décollé | < 24 heures | Efficacité contraceptive assurée | Appliquer immédiatement un nouveau dispositif transdermique Aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire «Jour de Changement» inchangé |
| | > 24 heures | Efficacité contraceptive compromise | Entamer immédiatement un nouveau cycle de 4 semaines en appliquant un nouveau dispositif transdermique Utiliser une contraception supplémentaire pendant les 7 prochains jours ^b Noter le nouveau «Jour de Changement de Dispositif» |
| Dispositifs non remplacés à temps^a | Délai | Conséquences sur l'efficacité contraceptive ^a | Conduite à tenir ^a |
| 1 ^{er} dispositif (Semaine 1, Jour 1) non appliqué à temps | Intervalle sans dispositif ^d > 7 jours | Efficacité contraceptive compromise | Entamer immédiatement un nouveau cycle de 4 semaines en appliquant un nouveau dispositif transdermique Utiliser une contraception supplémentaire pendant les 7 prochains jours ^b Noter le nouveau «Jour de Changement de Dispositif» |
| 1 ^{er} ou 2 ^{ème} dispositif (Semaine 1/2 ou 2/3) non remplacé à temps | < 48 heures | Efficacité contraceptive assurée | Appliquer immédiatement un nouveau dispositif transdermique Aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire «Jour de Changement de Dispositif» inchangé |
| | > 48 heures | Efficacité contraceptive compromise | Entamer immédiatement un nouveau cycle de 4 semaines en appliquant un nouveau dispositif transdermique Utiliser une contraception supplémentaire pendant les 7 prochains jours ^b Noter le nouveau «Jour de Changement de Dispositif» |
| 3 ^{ème} dispositif (Semaine 3/4) non retiré à temps | | Efficacité contraceptive assurée ^c | Retirer le dispositif transdermique Entamer le prochain cycle de 4 semaines le «Jour de Changement de Dispositif» habituel |
| ^a Valable pour chaque cycle. ^b Une contraception supplémentaire est toute autre méthode de contraception non-hormonale à l'exception de la méthode du calendrier (méthode Ogino) et de la méthode des températures. ^c À condition que le 3 ^{ème} dispositif transdermique ait été remplacé par un nouveau dispositif au plus tard le «Jour 1» habituel du nouveau cycle d'utilisation du dispositif transdermique. ^d Délai depuis le retrait du dernier dispositif transdermique du cycle précédent. | | | |

L'ordonnance pour la prochaine boîte doit être délivrée à temps, c-à-d. avant l'utilisation du dernier dispositif transdermique de la boîte afin d'éviter que la femme ne soit à court de dispositifs.

Modification du « Jour de Changement de Dispositif »

Si la femme souhaite modifier son «Jour de Changement de Dispositif», elle doit terminer le cycle en cours, en retirant le troisième dispositif transdermique à la date correcte. Au cours de la semaine sans dispositif transdermique, elle peut choisir un «Jour de Changement de Dispositif» plus tôt en appliquant un nouveau dispositif transdermique le jour souhaité. En aucun cas, l'intervalle sans dispositif transdermique ne doit dépasser 7 jours consécutifs.

Populations particulières

Sexe

APLEEK est indiqué uniquement chez la femme.

Femmes ménopausées

APLEEK n'est pas indiqué chez la femme ménopausée.

Indice de masse corporelle

Les données sur l'efficacité contraceptive chez les femmes ayant un indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m² sont limitées.

Insuffisance rénale

APLEEK n'a pas été étudié chez la femme présentant une insuffisance rénale. Aucun risque accru n'est attendu chez la femme présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

APLEEK n'a pas été étudié chez la femme présentant une insuffisance hépatique. APLEEK est contre-indiqué chez la femme avec présence ou antécédent d'affection hépatique sévère en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques. Voir également la rubrique 4.3.

Différences ethniques

La pharmacocinétique de l'éthinylestradiol, associé à un autre progestatif, a été étudiée chez les femmes caucasiennes, chinoises et japonaises, et aucune différence cliniquement significative n'a été observée.

La pharmacocinétique d'APLEEK n'a pas été spécifiquement étudiée chez les femmes de différents groupes ethniques. Aucun polymorphisme enzymatique n'est connu pouvant contribuer dans une large mesure au métabolisme du gestodène. Les données disponibles chez les femmes caucasiennes, noires et hispaniques n'indiquent aucune différence quant à la pharmacocinétique d'APLEEK entre les différents groupes ethniques. Les données chez les femmes asiatiques sont très limitées.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les adolescentes âgées de moins de 18 ans. L'utilisation d'APLEEK chez les enfants et les adolescentes prépubères n'est pas pertinente.

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de l'utilisation d'APLEEK, le dispositif doit être retiré immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
 - Thrombo-embolie veineuse –présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
 - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la TEV, 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 ou un déficit en protéine S
 - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
 - Risque élevé de TEV dû à la présence de multiples facteurs de risques (voir rubrique 4.4)
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
 - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (ex. angine de poitrine)
 - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (ex. accident ischémique transitoire [AIT])
 - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la TEA, 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 TEA 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
 - dyslipoprotéïnémie 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 seins)
- Saignements vaginaux d'origine non identifiée
- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou l'un des excipients listés en rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par APLEEK 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 d'APLEEK doit être discutée entre le médecin et la patiente.

- 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. On ignore encore à quel niveau se situe le risque associé à APLEEK par rapport au risque associé à ces CHC. 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 APLEEK, 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 gestodène entre 9 et 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.

On ignore encore à quel niveau se situe le risque associé à APLEEK par rapport au risque associé aux CHC contenant du lévonorgestrel et aux COC contenant du gestodène.

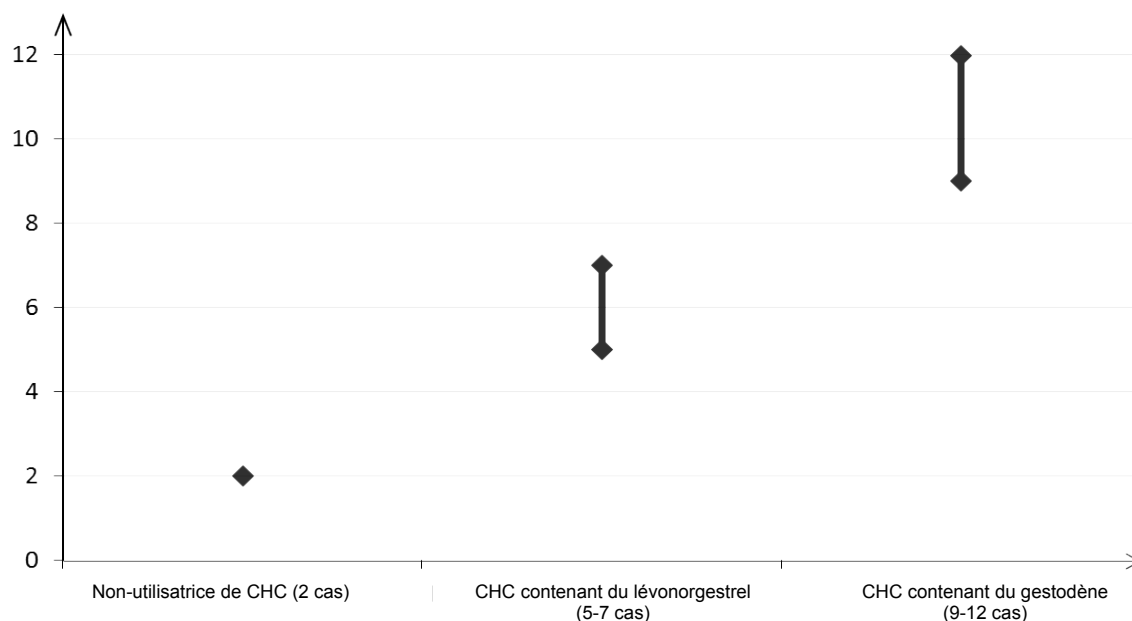
La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

¹ Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.

² Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes, sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an

Nombre de cas de TEV



De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, comme les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

APLEEK 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) | L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents. |
| Immobilisation prolongée, chirurgie majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque | Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique (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. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si APLEEK n'a pas été interrompu à l'avance. |
| Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c-à-d. avant 50 ans) | En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme doit être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC |
| Autres affections médicales associées à la TEV | Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques des intestins (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose |
| Âge | En particulier au-delà de 35 ans |

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant «Grossesse et allaitement», voir rubrique 4.6).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

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

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (ex. «essoufflement», «toux») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins graves (ex : infections respiratoires).

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 vasculaire cérébral (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). APLEEK 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 âgées 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 doit 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 atriale, 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.

- Tumeurs

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs oraux combinés 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 dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papilloma 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 COC. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une 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 d'une 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 contraception orale combinée, 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 contraceptifs oraux combinés. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous contraceptifs hormonaux combinés, 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 contraceptifs oraux combinés plus fortement dosés (50 µg éthinyloestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les contraceptifs oraux plus faiblement dosés.

- Autres pathologies

Si des irritations cutanées persistantes (ex. érythème ou prurit persistant au site d'application) se produisent de manière récurrente, même si le site d'application est varié conformément aux consignes d'utilisation, l'arrêt du traitement transdermique doit être envisagé.

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous CHC, mais rarement cliniquement significative. La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue utilisant APLEEK doit faire interrompre celui-ci. APLEEK pourra éventuellement être reprise 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 CHC, bien que la responsabilité des CHC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et 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 d'APLEEK jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récurrence d'un ictère cholestatique survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter APLEEK.

Les CHC 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 CHC 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 CHC.

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

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

Une attention particulière doit être portée à l'interaction des contraceptifs hormonaux combinés avec la lamotrigine (voir rubrique 4.5).

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par APLEEK, 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 APLEEK 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 d'APLEEK peut être diminuée, par exemple, dans les cas :

- où on oublie d'appliquer le dispositif transdermique,
- où le dispositif transdermique se décolle,
- où on oublie de changer le dispositif (voir «Que faire en cas de dispositifs transdermiques décollés, oubliés ou non remplacés» en rubrique 4.2)
- de traitements concomitants (voir rubrique 4.5).

Troubles du cycle

Des saignements irréguliers («spotting» ou métrorragies) peuvent survenir sous CHC, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. Dans de tels cas, l'utilisation d'APLEEK doit être poursuivie. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles d'utilisation d'APLEEK.

Le pourcentage de femmes sous APLEEK qui ont présenté des saignements irréguliers après cette période des 3 premiers cycles était de 7 à 12 %.

Seule une minorité de femmes, de l'ordre de 1 % par cycle, présentait une aménorrhée.

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

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle sans dispositif transdermique. Si APLEEK a été utilisé conformément aux instructions décrites en rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si APLEEK n'a pas été utilisé

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 l'utilisation d'APLEEK.

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

Effets d'autres médicaments sur APLEEK

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, ce qui peut conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles, et induire des métrorragies et/ou conduire à l'échec de la contraception.

Les femmes prenant l'un de ces médicaments doivent utiliser temporairement une contraception mécanique en plus d'APLEEK ou choisir une autre méthode de contraception. La contraception mécanique doit être utilisée lors la prise concomitante du médicament et pendant 28 jours après son arrêt. Si l'utilisation de la contraception mécanique poursuit au-delà de la semaine de port du troisième dispositif d'un cycle, le dispositif transdermique suivant doit être appliqué sans respecter l'intervalle habituel sans dispositif transdermique.

Substances augmentant la clairance des CHC (diminution de l'efficacité des CHC par induction enzymatique), ex. :

La phénytoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine, la rifabutine, le bosentan, et aussi de façon possible l'oxcarbazépine, l'eslicarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine, le modafinil et les préparations contenant du millepertuis (*hypericum perforatum*).

Substances ayant des effets variables sur la clairance des CHC, ex. :

La prise concomitante de CHC et d'inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC ou d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse peut augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de l'estrogène ou du progestatif. Ces changements peuvent avoir une incidence clinique dans certains cas.

Substances augmentant les concentrations des CHC (inhibiteurs enzymatiques) :

Une augmentation des taux plasmatiques d'éthinylestradiol (50 à 60 %) a été observée lors de la prise concomitante d'étoricoxib et d'un contraceptif hormonal oral triphasique. On estime que l'étoricoxib augmente les taux d'éthinylestradiol car il inhibe l'activité des sulfotransférases, inhibant ainsi le métabolisme de l'éthinylestradiol.

Effets des contraceptifs hormonaux combinés sur d'autres médicaments

Les contraceptifs hormonaux combinés peuvent affecter le métabolisme de certains autres médicaments.

Une attention particulière doit être portée à l'interaction des contraceptifs hormonaux combinés avec la lamotrigine (voir rubrique 4.5). Une utilisation concomitante n'est pas recommandée en raison du risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine (voir rubrique 4.4). L'introduction d'un CHC doit être évitée pendant la période d'adaptation posologique de la lamotrigine. Chez les femmes déjà sous traitement par lamotrigine, une surveillance clinique et une adaptation de la posologie de la lamotrigine sont nécessaires lors de l'introduction d'un contraceptif hormonal combiné et après son arrêt.

Autres formes d'interactions

Examens biologiques

L'utilisation de contraceptifs stéroïdiens 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/lipoprotéiniques, 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.

Note : l'information relative à la prescription de médicaments associés doit être consultée pour identifier les interactions potentielles.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

APLEEK n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous APLEEK, le dispositif doit être retiré et son utilisation doit être interrompue. De nombreuses études épidémiologiques n'ont cependant pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif hormonal combiné avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un contraceptif hormonal combiné a été pris par erreur au cours des premiers mois de grossesse.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise d'APLEEK (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

Les contraceptifs hormonaux combinés pouvant influencer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin du sevrage. L'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs stéroïdiens et/ou de leurs métabolites dans le lait maternel.

Fertilité

L'utilisation d'APLEEK n'altère pas le retour à la fertilité. Après l'arrêt d'APLEEK, la femme retrouve une fertilité normale.

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec APLEEK sont des réactions au site d'application (éruption cutanée, prurit, irritation, érythème et hypersensibilité). Ils surviennent chez 20,9 % des utilisatrices. La TEV et la TEA sont des effets indésirables graves mais rares.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés lors des études cliniques de phase II et III avec APLEEK (N=3573¹) sont résumées dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$).

| Classe de système d'organes (MedDRA) | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare |
|--------------------------------------|---------------|-----------------------|--|---|
| Affections psychiatriques | | Labilité émotionnelle | Dépression/Humeur dépressive, Diminution et perte de la libido | |
| Affections du système nerveux | | Migraine | | |
| Affections vasculaires | | | | Événements thrombo-emboliques veineux et artériels* |

| Classe de système d'organes (MedDRA) | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare |
|---|--------------------------------|---------------------------------|--------------|------|
| Affections gastro-intestinales | | Nausées | | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Réaction au site d'application | | | |
| Affections des organes de reproduction et du sein | | Métrorragie**, Douleur mammaire | | |

¹ Les événements indésirables rapportés au cours des études cliniques ont été codés à l'aide du dictionnaire MedDRA (version 14.1). Le terme préféré dans MedDRA est utilisé pour décrire un effet en particulier, ainsi que ses synonymes et affections apparentées. Les différents termes MedDRA représentant le même phénomène médical ont été regroupés dans un seul effet indésirable pour ne pas diluer ou obscurcir le véritable effet.

* Fréquence estimée, issue d'études épidémiologiques comprenant un groupe de contraceptifs oraux combinés. La fréquence était à la limite de Très Rare.

-Le terme «Événements thrombo-emboliques veineux et artériels» regroupe les entités médicales suivantes :Occlusion veineuse profonde périphérique, thrombose et embolie/Occlusion vasculaire pulmonaire, thrombose, embolie et infarctus/Infarctus du myocarde/Infarctus cérébral et accident vasculaire cérébral non spécifié comme hémorragique

** Contient les entités médicales Saignement du tractus génital féminin et Saignement utérin non prévu.

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables dont la fréquence est très faible ou dont la survenue est retardée, qui sont considérés comme étant liés au groupe de contraceptifs hormonaux combinés, incluant les COC, sont présentés ci-dessous (voir également rubriques 4.3 et 4.4):

Troubles circulatoires

- Un risque accru d'événements thrombotiques et thromboemboliques veineux et artériels, incluant l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observé chez les femmes qui utilisent un CHC. Ceci est plus détaillé en rubrique 4.4.

Tumeurs

- La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés. 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 d'un contraceptif hormonal combiné reste inconnue.
- Tumeurs hépatiques (bénignes et malignes)

Autres pathologies

- Érythème noueux, érythème polymorphe
- Femmes présentant une hypertriglycémie (risque accru de pancréatite lors de l'utilisation de COC)
- Hypertension
- Survenue ou aggravation de pathologies pour lesquelles l'association avec l'utilisation de COC 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 ; herpès gravidique ; hypoacousie par otosclérose
- Chez les femmes présentant un angioedème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'angioedème
- Troubles de la fonction hépatique
- Modifications de la tolérance du glucose ou effets sur la résistance périphérique à l'insuline
- Aggravation de la maladie de Crohn, d'une rectocolite hémorragique
- Aggravation d'une épilepsie

- Chloasma
- Hypersensibilité (incluant des symptômes tels qu'une éruption cutanée, de l'urticaire)

Interactions

Des interactions entre les CHC et d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) peuvent entraîner des métrorragies et/ou un échec de la contraception (voir rubrique 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaître en cas de surdosage sont les suivants : nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, saignements vaginaux légers. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique. Les dispositifs transdermiques en trop ou mal utilisés doivent être retirés de la peau.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Progestatifs et estrogènes en association fixe

Code ATC : G03AA10

Mécanisme d'action

L'effet contraceptif des contraceptifs hormonaux combinés repose sur l'interaction de différents facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et les modifications au niveau de la sécrétion de la glaire cervicale.

Efficacité et sécurité clinique

Dans l'essai clinique réalisé avec APLEEK dans l'Union européenne, en Amérique latine et en Australie, les indices de Pearl suivants ont été calculés :

Indice de Pearl (18-35 ans d'âge, indice de masse corporelle ≤ 30 kg/m²)

Échec de la méthode : indice de Pearl 0,82 (limite supérieure de l'intervalle de confiance 95 % : 1,55)

Échec de la méthode + échec de l'utilisatrice : indice de Pearl 1,19 (limite supérieure de l'intervalle de confiance 95 % : 2,00)

Les indices de Pearl suivants ont été calculés pour la population européenne :

Indice de Pearl (18-35 ans d'âge, indice de masse corporelle ≤ 30 kg/m²)

Échec de la méthode : indice de Pearl 0,40 (limite supérieure de l'intervalle de confiance 95 % : 1,18)

Échec de la méthode + échec de l'utilisatrice : indice de Pearl 0,76 (limite supérieure de l'intervalle de confiance 95 % : 1,66)

Dans l'essai clinique réalisé avec APLEEK aux États-Unis, les indices de Pearl suivants ont été calculés :

Indice de Pearl (18-35 ans d'âge, sans restriction au niveau de l'indice de masse corporelle)

Échec de la méthode : indice de Pearl 2,91 (limite supérieure de l'intervalle de confiance 95 % : 4,41)

Échec de la méthode + échec de l'utilisatrice : indice de Pearl 3,92 (limite supérieure de l'intervalle de confiance 95 % : 5,53)

Le taux d'échec peut être plus élevé lorsque APLEEK n'est pas utilisé correctement.

L'histologie endométriale a été étudiée chez 49 femmes dans un essai clinique après 13 cycles de traitement. Aucune anomalie n'a été retrouvée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Suite à l'application dermique d'APLEEK, l'éthinylestradiol et le gestodène sont bien absorbés à travers la peau. La libération moyenne d'éthinylestradiol et de gestodène durant les 7 jours de port d'APLEEK résulte en une exposition systémique (ASC) à l'état d'équilibre équivalente à celle observée après l'administration quotidienne d'un contraceptif oral combiné contenant 0,02 mg d'éthinylestradiol et 0,06 mg de gestodène.

Les concentrations sériques d'éthinylestradiol et de gestodène ont été mesurées durant la troisième semaine de différents cycles de traitement (cycle 1 à cycle 7). Des concentrations maximales moyennes d'éthinylestradiol dans le sérum comprises entre 36 et 51 ng/L ont été atteintes environ un jour après l'application dermique du dispositif. Les concentrations sériques ont diminué par la suite pour atteindre des valeurs minimales moyennes comprises entre 15 et 23 ng/L à la fin de l'intervalle d'une semaine sans dispositif transdermique. La concentration moyenne au cours de la semaine 3 était comprise entre 22 et 33 ng/L.

Des concentrations maximales moyennes de gestodène dans le sérum comprises entre 4,7 et 7,5 µg/L ont été atteintes environ 1 à 1,5 jours après l'application dermique du dispositif. Les concentrations sériques ont diminué par la suite pour atteindre des valeurs minimales moyennes comprises entre 2,6 et 4,0 µg/L à la fin de l'intervalle d'une semaine sans dispositif transdermique. La concentration moyenne au cours de la semaine 3 était comprise entre 3,6 et 5,7 µg/L.

Effet du poids corporel et de l'indice de masse corporelle

Les concentrations sériques d'éthinylestradiol et de gestodène pendant le traitement par APLEEK dépendent du poids corporel et de l'indice de masse corporelle (IMC) de la femme. Chez les femmes obèses ayant un IMC > 35 kg/m², les concentrations sériques moyennes d'éthinylestradiol et de gestodène sont respectivement 24 et 30 % plus faibles que celles chez les femmes ayant un IMC normal ≤ 30 kg/m². Les données sur l'efficacité contraceptive chez les femmes ayant un indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m² sont limitées.

Influence de la chaleur, de l'humidité, de l'exercice et du site d'application

La pharmacocinétique (PK) de l'éthinylestradiol et du gestodène suite à l'application d'APLEEK a été étudiée dans des conditions spécifiques de chaleur, d'humidité et d'exercice, c-à-d., sauna, jacuzzi, natation et diverses activités physiques, comparées à des conditions normales. D'une manière générale, une bioéquivalence a été démontrée pour les paramètres de la C_{max} et de l'ASC de l'éthinylestradiol et du gestodène dans ces conditions spécifiques. Les résultats indiquent qu'aucune différence cliniquement pertinente dans l'exposition à l'éthinylestradiol et au gestodène n'est observée dans les conditions spécifiques rencontrées dans un club de sport, p. ex., sauna, jacuzzi, natation ou diverses activités physiques, comparées à des conditions normales de la vie courante.

Dans une étude formelle de PK (analyse non-compartimentale) utilisant trois sites d'application différents, l'exposition systémique moyenne au gestodène et à l'éthinylestradiol était respectivement 24 et 31 % plus élevée lorsque le dispositif transdermique était appliqué sur la face extérieure de la partie supérieure du bras comparée aux fesses ou à l'abdomen. Les niveaux des données d'exposition pour les trois sites d'application étaient largement superposables. Dans une analyse population-PK (méta-analyse), l'exposition géométrique moyenne à l'éthinylestradiol (ASC (0-168) et C_{max}) s'est avérée 41 % plus élevée après une application sur le bras ou les fesses comparée à une application sur l'abdomen. Pour la concentration totale de gestodène, les différences correspondantes dans les valeurs moyennes de l'ASC (0-168) et la C_{max} étaient de 26 % et de 22 %, respectivement. Rien n'indique que ces différences dans l'exposition moyenne aient une influence sur l'efficacité ou la sécurité d'APLEEK.

Données comparatives entre contraception orale combinée et contraception transdermique (APLEEK)

Dans une étude de biodisponibilité relative, les concentrations sériques à l'état d'équilibre et les paramètres pharmacocinétiques de l'éthinylestradiol et du gestodène suite à l'application d'APLEEK ont été comparés aux données observées avec un contraceptif oral combiné contenant 0,020 mg d'éthinylestradiol et 0,075 mg de gestodène. Les valeurs moyennes de la C_{max} à l'état d'équilibre pour l'éthinylestradiol et le gestodène étaient en générale 30 à 40 % plus faibles suite à l'application d'APLEEK comparé au contraceptif oral. L'exposition (ASC et C_{moy}) à l'éthinylestradiol était comparable avec les deux voies d'administration tandis que l'exposition au gestodène (concentration de gestodène non lié) était 18 % plus faible suite à l'application d'APLEEK. Ces données ont abouti à des estimations de l'exposition moyenne/dose pour APLEEK égale à celle d'une administration orale quotidienne de 0,020 mg d'éthinylestradiol et de 0,060 mg de gestodène. La variabilité inter-sujets

(%CV) pour les principaux paramètres pharmacocinétiques, tels que la C_{max} et l'ASC, suite à l'application d'APLEEK était moins importante pour l'éthinylestradiol, mais plus importante pour le gestodène par rapport aux paramètres déterminés après administration orale.

Distribution

L'éthinylestradiol se lie fortement mais non spécifiquement à l'albumine sérique (environ 98 %), mais pas à la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin). Le gestodène se lie de façon importante à l'albumine sérique et à la SHBG. Seul environ 1 % des concentrations sériques totales de gestodène est présent sous forme de stéroïde libre, 40 à 80 % sont liés à la SHBG. L'éthinylestradiol induit une forte augmentation des concentrations sériques de SHBG tandis que l'administration de gestodène conduit à une légère diminution des concentrations de SHBG. Après une administration dermique répétée d'APLEEK, les concentrations sériques moyennes de SHBG à l'état d'équilibre sont comprises entre 201 et 237 nmol/L.

Après une administration intraveineuse d'éthinylestradiol, un volume apparent de distribution de 3 à 9 L/kg a été déterminé. Le volume apparent de distribution du gestodène est d'environ 0,7 L/kg.

Biotransformation

L'éthinylestradiol (EE) est métabolisé principalement par hydroxylation aromatique mais un grand nombre de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés et ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de conjugués glucuronés et sulfonés. La principale voie métabolique de l'éthinylestradiol est l'hydroxylation en 2, dépendante du CYP450 et la formation de catéchol estrogène 2-hydroxy-EE. La 2-hydroxylation d'EE est catalysée par les familles de gène CYP2C, CYP2E et CYP3A. Le taux de clairance métabolique se situe entre 2 et 7 mL/min/kg.

Le gestodène est entièrement métabolisé en métabolites généralement plus polaires. Le métabolisme du gestodène est caractérisé par une hydroxylation du noyau stéroïdien en plusieurs positions et par la réduction de la fonction 3-keto et de la double liaison delta-4. Aucun métabolite n'a été décrit. En plus du CYP3A4, plusieurs autres enzymes de type Cytochrome P450 pourraient contribuer à un moindre degré au métabolisme du gestodène.

Dans deux études portant sur l'effet de deux inhibiteurs du CYP3A4 (le kétoconazole, l'érythromycine), les concentrations sériques d'éthinylestradiol à l'état d'équilibre n'ont été modifiées par aucun des deux inhibiteurs. Pour le gestodène, l'administration concomitante de ces inhibiteurs a entraîné une augmentation de l'ASC(0-168) respectivement de 11 % et de 34 % pour le kétoconazole et l'érythromycine. Cette légère augmentation, qui conduit à une exposition comprise dans la gamme des COC commercialisés, n'est pas considérée cliniquement pertinente.

Dans une étude portant sur l'effet d'APLEEK sur une administration unique de midazolam, un modèle de substrat pour les substances métabolisées par le CYP3A4, aucune augmentation cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques de midazolam n'a été observée. L'administration concomitante de midazolam a entraîné une augmentation mineure de l'ASC (0-t_{last}) et de la C_{max} de midazolam respectivement de 7 % et de 14 %.

Élimination

L'éthinylestradiol n'est excrété sous forme inchangée que dans une faible mesure. Les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés dans un rapport urinaire/biliaire de 4:6. La diminution des concentrations sériques d'éthinylestradiol est caractérisée par au moins deux phases de disposition avec une demi-vie d'excrétion d'environ 16 heures, déterminée après une administration intraveineuse, ayant généralement pour résultat des concentrations non quantifiables deux jours après le retrait du dispositif transdermique.

Le gestodène n'est pas excrété sous forme inchangée. Ses métabolites sont excrétés dans un rapport urinaire/biliaire d'environ 6:4. Après le retrait du dispositif transdermique, les concentrations sériques totales de gestodène diminuent plus lentement par rapport à l'éthinylestradiol, avec une demi-vie moyenne d'excrétion d'environ 26 heures.

Linéarité/non linéarité

La pharmacocinétique de l'éthinylestradiol est linéaire pour toute dose comprise entre 0,020 mg et 0,100 mg. Aucune modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique de l'éthinylestradiol dans le temps n'a été observée.

La pharmacocinétique du gestodène est dépendante de la concentration de SHBG, qui elle-même est influencée par les estrogènes, les androgènes et aussi par le gestodène. Après des applications dermiques répétées d'APLEEK, des concentrations de SHBG 3 à 4 fois plus élevées que les valeurs usuelles de base sont observées. Aussi, les taux sériques de gestodène à l'état d'équilibre diffèrent de

ceux observés après une application unique. Ces modifications dépendantes de la SHBG entraînent un changement non linéaire de la pharmacocinétique du gestodène dans le temps. De plus, la pharmacocinétique du gestodène non lié a été jugée comme dépendante de la concentration sur la base de trois études portant sur la pharmacocinétique d'APLEEK sur une période de trois cycles. Ainsi, la pharmacocinétique du gestodène est considérée comme non linéaire au regard du temps et de la concentration.

Populations particulières

Sexe

APLEEK est indiqué uniquement chez la femme.

Femmes ménopausées

APLEEK n'est pas indiqué chez la femme ménopausée.

Indice de masse corporelle

Les données sur l'efficacité contraceptive chez les femmes ayant un indice de masse corporelle $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ sont limitées.

Insuffisance rénale

APLEEK n'a pas été étudié chez la femme présentant une insuffisance rénale. En raison de la métabolisation complète de l'éthinylestradiol et du gestodène en métabolites inactifs avant leur élimination et du fait de la disponibilité d'une deuxième voie d'excrétion via le foie, aucun risque accru n'est attendu chez la femme présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

APLEEK n'a pas été étudié chez la femme présentant une insuffisance hépatique. APLEEK est contre-indiqué chez la femme avec présence ou antécédent d'affection hépatique sévère en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques. Voir également la rubrique 4.3.

Différences ethniques

La pharmacocinétique de l'éthinylestradiol, associé à un autre progestatif, a été étudiée chez les femmes caucasiennes, chinoises et japonaises et aucune différence cliniquement significative n'a été observée. La pharmacocinétique d'APLEEK n'a pas été spécifiquement étudiée chez les femmes de différents groupes ethniques. Aucun polymorphisme enzymatique n'est connu pouvant contribuer dans une large mesure au métabolisme du gestodène. Les données disponibles chez les femmes caucasiennes, noires et hispaniques n'indiquent aucune différence quant à la pharmacocinétique d'APLEEK chez les différents groupes ethniques. Les données chez les femmes asiatiques sont limitées.

Tabagisme

Rien n'indique que le tabagisme ait un impact sur la pharmacocinétique de l'éthinylestradiol et du gestodène.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les adolescentes âgées de moins de 18 ans. L'utilisation d'APLEEK chez les enfants et les adolescentes prépubères n'est pas pertinente.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données pré cliniques concernant les substances actives ne révèlent pas de danger particulier pour l'être humain, sur la base des études conventionnelles de toxicité à dose répétée, de génotoxicité, de tolérance locale et du potentiel carcinogène et de toxicité de la reproduction. Cependant, il convient de garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et tumeurs hormono dépendants. Des études de biocompatibilité réalisées avec le dispositif transdermique et ses matériaux n'ont révélé aucun risque particulier pour l'être humain en ce qui concerne la tolérance locale et systémique du dispositif transdermique.

Évaluation du risque environnemental : les substances actives, le gestodène et l'éthinylestradiol, présentent un risque pour l'environnement, en particulier pour les poissons. De plus, le gestodène et l'éthinylestradiol persistent dans l'environnement. Tout dispositif transdermique usagé ou non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation locale. En cas de doute, il convient de consulter un pharmacien (voir rubrique 6.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Couche de support :

Couche externe en polyéthylène (PE) de faible densité

Couche adhésive :

Adhésif :

Ester de colophane hydrogénée

Polybutène

Polyisobutylène

Pentaerythritol tetrakis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate)

Bemotrizinol

Feuille de séparation :

Film de polyéthylène téréphtalate (PET)

Matrice adhésive :

Adhésif :

Ester de colophane hydrogénée

Polybutène

Polyisobutylène

Pentaerythritol tetrakis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate)

Couche de libération :

Film de polyéthylène téréphtalate (PET) siliconé

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans le sachet d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Matériau du conditionnement primaire

Un sachet se compose de quatre couches : un film de polyéthylène de faible densité (couche la plus à l'intérieur), une feuille d'aluminium, une couche de papier et une feuille de polyéthylène téréphtalate.

Une feuille de séparation, en polyéthylène téréphtalate siliconée, empêche le dispositif transdermique d'adhérer au sachet.

Matériau du conditionnement secondaire

Les sachets sont étiquetés et conditionnés avec une brochure (incluant une carte Aide-mémoire et des autocollants Aide-mémoire) dans une boîte en carton.

Chaque boîte contient 3, 9 ou 18 dispositifs transdermiques APLEEK en sachets individuels.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le dispositif transdermique doit être appliqué immédiatement après retrait du sachet protecteur.

Afin d'éviter toute interférence avec les propriétés adhésives d'APLEEK, il convient de ne pas appliquer de maquillage, de crème, de lotion, de poudre ou d'autres produits à usage local sur la zone cutanée où APLEEK est ou sera placé.

Les substances actives, le gestodène et l'éthinylestradiol, présentent un risque pour l'environnement, en particulier pour les poissons. De plus, le gestodène et l'éthinylestradiol persistent dans l'environnement. Les dispositifs transdermiques usagés ne doivent pas être jetés dans les toilettes ni dans les systèmes d'élimination de déchets liquides. Les dispositifs transdermiques usagés doivent être éliminés avec précaution selon les instructions suivantes.

Le sachet doit être conservé pour éliminer le dispositif transdermique après son utilisation. Le dispositif transdermique doit être plié en deux, face adhésive vers l'intérieur. Il doit ensuite être placé dans le sachet, lui-même étant à fermer en repliant son extrémité ouverte.

Une étiquette de deux pages est présente sur le sachet. La première page de l'étiquette doit être soulevée et utilisée pour sceller l'extrémité ouverte du sachet. Les instructions concernant l'élimination des déchets sont présentes sur la deuxième page.

Le dispositif transdermique doit être éliminé en toute sécurité, et doit rester hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

Tout dispositif transdermique usagé ou non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation locale. En cas de doute, il convient de consulter un pharmacien.

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

BAYER HEALTHCARE
220 AVENUE DE LA RECHERCHE
59120 LOOS

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

- 278 845-2 ou 34009 278 845 2 8 : 3 dispositifs transdermiques en sachets individuels (polyéthylène/aluminium/papier/polyéthylène téréphtalate).
- 278 846-9 ou 34009 278 846 9 6 : 9 dispositifs transdermiques en sachets individuels (polyéthylène/aluminium/papier/polyéthylène téréphtalate).
- 586 743-6 ou 34009 586 743 6 5 : 18 dispositifs transdermiques en sachets individuels (polyéthylène/aluminium/papier/polyéthylène téréphtalate)

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

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

Liste I

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Boîte de 3 dispositifs transdermiques

Boîte de 9 dispositifs transdermiques

Boîte de 18 dispositifs transdermiques

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**APLEEK 60 microgrammes/24 heures + 13 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique
Gestodène/éthinyloestradiol**

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

1 dispositif transdermique de 11 cm² contient : 2.10 mg de gestodène et 550 microgrammes d'éthinylestradiol.

1 dispositif transdermique libère 60 microgrammes de gestodène par 24 heures et 13 microgrammes d'éthinylestradiol (équivalent à des doses orales de 20 microgrammes) par 24 heures.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Couche de support : couche externe en polyéthylène (PE) de faible densité

Couche adhésive : adhésif : ester de colophane hydrogénée, polybutène, polyisobutylène, pentaerythritoltetrakis (3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propionate), bemotrizinol

Feuille de séparation : film de polyéthylène téréphtalate (PET)

Matrice adhésive : adhésif : ester de colophane hydrogénée, polybutène, polyisobutylène, pentaerythritoltetrakis (3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propionate)

Couche de libération : film de polyéthylène téréphtalate (PET) siliconé

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispositif transdermique

3 dispositifs transdermiques

9 dispositifs transdermiques

18 dispositifs transdermiques

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie transdermique

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver dans le sachet d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ne pas jeter les dispositifs transdermiques usagés ou non usagés dans les toilettes. Voir la notice intérieure pour les instructions d'élimination.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

BAYER HEALTHCARE
220 AVENUE DE LA RECHERCHE
59120 LOOS

Exploitant

BAYER HEALTHCARE
220 AVENUE DE LA RECHERCHE
59120 LOOS

Fabricant

Sans objet

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Sans objet.

Exploitant

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette du sachet

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sachet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

APLEEK 60 microgrammes/24 heures + 13 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique

Gestodène/éthinyloestradiol

Voie transdermique

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dispositif transdermique

6. AUTRES

Instructions concernant l'élimination des déchets

Plier le dispositif transdermique usagé en deux, les parties adhésives vers l'intérieur.

Le placer dans le sachet d'origine et fermer en repliant l'extrémité ouverte.

Sceller le bord replié du sachet avec la première page de cette étiquette.

Éliminer le dispositif en toute sécurité et hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

**APLEEK 60 microgrammes/24 heures + 13 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique
Gestodène/éthinyloestradiol**

Encadré

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Points importants à connaître concernant les contraceptifs hormonaux combinés (CHC):

- Ils comptent parmi les méthodes de contraception réversibles les plus fiables lorsqu'ils sont utilisés correctement.
- Ils augmentent légèrement le risque de formation d'un caillot sanguin dans les veines et les artères, en particulier pendant la première année de leur utilisation ou lorsque le contraceptif hormonal combiné est repris après une interruption de 4 semaines ou plus.
- Soyez vigilante et consultez votre médecin si vous pensez présenter les symptômes évocateurs d'un caillot sanguin (voir rubrique 2 «caillots sanguins»).

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Cela pourrait leur être nocif.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Sommaire notice

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que APLEEK et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser APLEEK ?
3. Comment utiliser APLEEK ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver APLEEK ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE APLEEK 60 microgrammes/24 heures + 13 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

Sans objet.

Indications thérapeutiques

APLEEK est un dispositif transdermique utilisé afin d'éviter une grossesse.

Chaque dispositif transdermique contient deux hormones féminines, appelées gestodène et éthinyloestradiol, qui sont libérées en petites quantités de façon continue sur une période de 7 jours.

Parce qu'il contient une combinaison de deux hormones, APLEEK appartient au groupe des "contraceptifs hormonaux combinés".

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER APLEEK 60 microgrammes/24 heures + 13 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Informations générales

Avant de commencer à utiliser APLEEK, vous devez lire les informations concernant les caillots sanguins (thrombose) en rubrique 2. Il est particulièrement important de lire la description des symptômes d'un caillot sanguin – voir rubrique 2 «Caillots sanguins».

Avant de pouvoir commencer à utiliser APLEEK, un interrogatoire sur vos antécédents médicaux personnels et familiaux proches sera effectué par votre médecin. Votre pression artérielle sera mesurée et, si nécessaire, selon votre situation personnelle, d'autres examens pourront être demandés.

Cette notice décrit plusieurs situations dans lesquelles vous devez arrêter d'utiliser APLEEK ou des circonstances dans lesquelles l'efficacité contraceptive d'APLEEK peut être diminuée. Dans ces cas, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels ou alors, vous devez utiliser d'autres méthodes contraceptives non hormonales, comme un préservatif ou toute autre méthode mécanique. N'utilisez pas la méthode du calendrier ou la méthode des températures. Ces méthodes peuvent ne pas être fiables car APLEEK a un effet sur la température corporelle et la glaire cervicale.

Comme les autres contraceptifs hormonaux, APLEEK ne protège pas des infections à VIH (SIDA) ou des autres maladies sexuellement transmissibles.

Contre-indications

Quand ne devez-vous pas utiliser APLEEK

Vous ne devez pas utiliser APLEEK si vous êtes dans l'une des situations listées ci-dessous. Si tel est le cas, vous devez en informer votre médecin. Votre médecin discutera avec vous d'autres méthodes de contraception qui seraient plus adaptées.

- si vous avez (ou avez déjà eu) un caillot dans un vaisseau sanguin d'une jambe (thrombose veineuse profonde [TVP]), d'un poumon (embolie pulmonaire [EP]) ou d'autres organes ;
- si vous vous savez atteinte d'un trouble de la coagulation sanguine – par exemple, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, un déficit en antithrombine III, une mutation du facteur V de Leiden ou la présence d'anticorps anti-phospholipides ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une durée prolongée (voir la rubrique «Caillots sanguins») ;
- si vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC) ;
- si vous avez (ou avez déjà eu) une angine de poitrine (une maladie provoquant des douleurs intenses dans la poitrine et pouvant être le signe précurseur d'une crise cardiaque) ou un accident ischémique transitoire (AIT) (symptômes temporaires d'AVC) ;
- si vous avez l'une des maladies suivantes pouvant augmenter le risque de caillot dans les artères :
 - diabète sévère avec atteinte de vaisseaux sanguins ;
 - pression artérielle très élevée ;
 - taux très élevés de graisses dans le sang (cholestérol ou triglycérides) ;
 - maladie appelée hyperhomocystéinémie ;
- si vous avez (ou avez déjà eu) un type de migraine appelé «migraine avec aura» ;
- si vous avez (ou avez déjà eu) une affection du foie (qui pourrait se manifester par un jaunissement de la peau ou des démangeaisons sur tout le corps) avec absence de normalisation de votre fonction hépatique ;
- si vous avez (ou avez déjà eu) un cancer qui peut se développer sous l'influence des hormones sexuelles (ex. cancer du sein ou des organes génitaux)
- si vous avez (ou avez déjà eu) une tumeur du foie, bénigne ou maligne ;
- si vous avez des saignements vaginaux inexpliqués ;
- si vous êtes allergique à l'éthinylestradiol, au gestodène ou à l'un des autres composants de ce médicament (mentionnés en rubrique 6). Ceci peut se manifester, par exemple, par des démangeaisons, une éruption cutanée, un gonflement.

Si l'une de ces situations apparaît pour la première fois lorsque vous utilisez APLEEK, retirez immédiatement le dispositif transdermique, arrêtez de l'utiliser et consultez votre médecin. Entre temps, utilisez une méthode contraceptive non-hormonale. Voir également la rubrique 2 «Informations générales» ci-dessus.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec APLEEK

Dans quels cas devez-vous contacter votre médecin ?

Consultez un médecin de toute urgence

si vous remarquez des signes possibles d'un caillot sanguin, qui pourraient indiquer que vous avez un caillot sanguin dans une jambe (thrombose veineuse profonde), que vous avez un caillot sanguin dans un poumon (embolie pulmonaire) ou que vous faites une crise cardiaque ou un AVC (voir la rubrique « Caillots sanguins » ci-dessous).

Pour la description des symptômes de ces effets indésirables graves, reportez-vous à la rubrique «Comment reconnaître un caillot sanguin».

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère **avant d'utiliser APLEEK**.

Dans certains cas, vous devez prendre des précautions particulières pendant l'utilisation d'APLEEK ou de tout autre contraceptif hormonal combiné, et il peut être nécessaire d'être suivie régulièrement par votre médecin.

Si vous êtes dans l'une des situations suivantes, informez-en votre médecin. Si le problème apparaît ou s'aggrave pendant l'utilisation d'APLEEK, vous devez également en informer votre médecin.

- si vous fumez
- si vous êtes diabétique
- si vous êtes en surpoids
- si vous avez une pression artérielle élevée
- si vous avez une maladie du cœur (anomalies des valves cardiaques, troubles du rythme cardiaque)
- si l'un de vos parents proches a déjà présenté, à un âge relativement jeune, un caillot sanguin (thrombose au niveau d'une jambe, d'un poumon (embolie pulmonaire) ou ailleurs), une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral
- si vous souffrez de migraines
- si vous êtes épileptique (voir rubrique 2 «Autres médicaments et APLEEK»)
- si l'une de vos parentes proches a (ou a déjà eu) un cancer du sein
- si vous avez une affection du foie ou de la vésicule biliaire
- si vous souffrez de dépression
- si vous êtes atteinte de la maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique (maladies inflammatoires chroniques des intestins)
- si vous avez un lupus érythémateux disséminé (LED - une maladie qui affecte votre système de défenses naturelles)
- si vous avez un syndrome hémolytique et urémique (SHU - un trouble de la coagulation sanguine qui entraîne une défaillance des reins)
- si vous avez une drépanocytose (une maladie héréditaire touchant les globules rouges)
- si vous avez des taux élevés de graisses dans le sang (hypertriglycéridémie) ou des antécédents familiaux de ce trouble. L'hypertriglycéridémie a été associée à une augmentation du risque de pancréatite (inflammation du pancréas)
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une durée prolongée (voir rubrique 2, «Caillots sanguins»)
- si vous venez juste d'accoucher, vous êtes exposée à un risque augmenté de caillots sanguins. Vous devez demander à votre médecin combien de temps après l'accouchement vous pouvez commencer à utiliser APLEEK
- si vous avez une inflammation des veines situées sous la peau (thrombophlébite superficielle)
- si vous avez des varices
- si vous avez l'une des pathologies suivantes qui est apparue pour la première fois ou qui s'est aggravée lors d'une grossesse ou lors de la prise antérieure d'un traitement hormonal : une perte auditive, une maladie métabolique appelée porphyrie, une maladie de la peau appelée

herpès gravidique, ou une maladie des nerfs avec survenue de mouvements corporels brusques non contrôlés (chorée de Sydenham)

- si vous avez (ou avez déjà eu) des taches brun doré, appelées «masque de grossesse», en particulier sur le visage (chloasma). Dans ce cas, évitez toute exposition directe au soleil ou aux rayons ultraviolets
- si vous souffrez d'angioedème héréditaire. Consultez **immédiatement** votre médecin si vous présentez des symptômes d'angioedème, tels qu'un gonflement du visage, de la langue ou de la gorge et/ou une difficulté à avaler ou une urticaire associée à des difficultés à respirer. Les médicaments contenant des estrogènes peuvent induire ou aggraver les symptômes d'angioedème.

CAILLOTS SANGUINS

L'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné tel que APLEEK augmente le risque d'apparition d'un caillot sanguin par rapport à une non utilisation. Dans de rares cas, un caillot sanguin peut bloquer des vaisseaux sanguins et provoquer de graves problèmes.

Les caillots sanguins peuvent se former :

- dans les veines (on parle alors de «thrombose veineuse» ou de «thrombo-embolie veineuse» [TEV]) ;
- dans les artères (on parle alors de «thrombose artérielle» ou de «thrombo-embolie artérielle» [TEA]).

Le rétablissement, suite à des caillots sanguins, n'est pas toujours complet. Dans de rares cas, ils peuvent entraîner des séquelles graves et durables et, dans de très rares cas, ils peuvent être fatals.

Il est important de garder à l'esprit que le risque global d'avoir un caillot sanguin dû à APLEEK est faible.

COMMENT RECONNAÎTRE UN CAILLOT SANGUIN

Consultez un médecin de toute urgence si vous remarquez l'un des signes ou symptômes suivants.

| Présentez-vous l'un de ces signes ? | Il peut éventuellement s'agir de |
|--|----------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • gonflement d'une jambe ou le long d'une veine de la jambe ou du pied, en particulier s'il s'accompagne de : <ul style="list-style-type: none"> ○ douleur ou sensibilité dans la jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ; ○ chaleur dans la jambe affectée ; ○ changement de couleur de la peau de la jambe, devenant par ex. pâle, rouge ou bleue. | Thrombose veineuse profonde |
| <ul style="list-style-type: none"> • apparition soudaine et inexplicable d'un essoufflement ou d'une respiration rapide ; • toux soudaine sans cause apparente, avec parfois des crachats de sang ; • douleur aiguë dans la poitrine, qui peut s'accroître en cas de respiration profonde ; • étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ; • battements de cœur rapides ou irréguliers ; • douleur intense dans l'estomac ; <p>En cas de doute, consultez un médecin car certains de ces symptômes, comme la toux ou l'essoufflement, peuvent être pris à tort pour les signes d'une maladie moins grave telle qu'une infection respiratoire (par ex. un simple rhume).</p> | Embolie pulmonaire |

| | |
|--|---|
| <p>Symptômes apparaissant le plus souvent dans un seul œil :</p> <ul style="list-style-type: none"> • perte immédiate de la vision ou • vision trouble sans douleur pouvant évoluer vers une perte de la vision | <p>Thrombose veineuse rétinienne (caillot sanguin dans l'œil)</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • douleur, gêne, pression, lourdeur dans la poitrine ; • sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ; • sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ; • sensation de gêne dans le haut du corps irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras et l'estomac ; • transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ; • faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ; • battements de cœur rapides ou irréguliers. | <p>Crise cardiaque</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • apparition soudaine d'une faiblesse ou d'un engourdissement au niveau du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ; • 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 ; • apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ; • maux de tête soudains, sévères ou prolongés, sans cause connue ; • perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive. <p>Parfois, les symptômes de l'AVC peuvent être de courte durée, avec un rétablissement presque immédiat et complet, mais vous devez tout de même consulter un médecin de toute urgence car vous pourriez être exposée au risque d'un nouvel AVC.</p> | <p>Accident vasculaire cérébral (AVC)</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité ; • douleur intense dans l'estomac («abdomen aigu») ; | <p>Caillots sanguins bloquant d'autres vaisseaux sanguins</p> |

CAILLOTS SANGUINS DANS UNE VEINE

Que peut-il se passer si un caillot sanguin se forme dans une veine ?

- Un lien a été établi entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés et l'augmentation du risque de caillots sanguins dans les veines (thrombose veineuse). Cependant, ces effets indésirables sont rares. Le plus souvent, ils surviennent pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné.
- Lorsqu'un caillot sanguin se forme dans une veine d'une jambe ou d'un pied, il peut provoquer une thrombose veineuse profonde (TVP).
- Si le caillot sanguin migre de la jambe vers le poumon, il peut provoquer une embolie pulmonaire.

- Dans de très rares cas, un caillot peut se former dans une veine d'un autre organe, comme l'œil (thrombose veineuse rétinienne).

À quel moment le risque d'apparition d'un caillot sanguin dans une veine est-il le plus élevé ?

Le risque d'apparition d'un caillot sanguin dans une veine est maximal pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné pris pour la première fois. Le risque peut également être augmenté lorsque vous recommencez à prendre un contraceptif hormonal combiné (le même produit ou un produit différent) après une interruption de 4 semaines ou plus.

Après la première année, le risque diminue mais reste toujours légèrement plus élevé que si vous n'utilisiez pas de contraceptif hormonal combiné.

Lorsque vous arrêtez d'utiliser APLEEK le risque d'apparition de caillot sanguin revient à la normale en quelques semaines.

Quel est le risque d'apparition d'un caillot sanguin ?

Le risque dépend de votre risque de base de TEV et du type de contraceptif hormonal combiné que vous utilisez.

Le risque global de caillot sanguin dans une jambe ou un poumon (TVP ou EP) associé à APLEEK est faible.

- Sur 10 000 femmes qui n'utilisent pas de contraceptif hormonal combiné et qui ne sont pas enceintes, environ 2 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.
- Sur 10 000 femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate, environ 5 à 7 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.
- Sur 10 000 femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné contenant du gestodène, comme APLEEK, environ 9 à 12 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.
- On ignore encore à quel niveau se situe le risque de caillot sanguin associé à APLEEK par rapport au risque associé à un contraceptif hormonal combiné contenant du lévonorgestrel ou un contraceptif oral combiné contenant du gestodène.
- Le risque d'apparition d'un caillot sanguin variera en fonction de vos antécédents médicaux personnels (voir «Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin» ci-dessous).

| | Risque d'apparition d'un caillot sanguin sur une période d'un an |
|--|---|
| Femmes qui n'utilisent pas de contraceptif hormonal combiné (pilule/patch/anneau) et qui ne sont pas enceintes | Environ 2 femmes sur 10 000 |
| Femmes qui utilisent une pilule contraceptive hormonale combinée contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate | Environ 5 à 7 femmes sur 10 000 |
| Femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (pilule) contenant du gestodène | Environ 9 à 12 femmes sur 10 000 |

Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin dans une veine

Le risque de caillot sanguin associé à APLEEK est faible, mais certaines situations peuvent augmenter ce risque. Le risque sera plus élevé :

- si vous avez un surpoids important (indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 30 kg/m²) ;
- si l'un des membres de votre famille proche a eu un caillot sanguin dans une jambe, un poumon ou un autre organe à un âge relativement jeune (p. ex. avant l'âge de 50 ans). Si tel est le cas, vous pourriez être atteinte d'un trouble héréditaire de la coagulation sanguine ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une période prolongée en raison d'une blessure ou d'une maladie, ou si votre jambe est immobilisée (par ex. plâtre). Il pourra être nécessaire d'interrompre l'utilisation d'APLEEK plusieurs semaines avant l'opération chirurgicale et/ou tant que votre mobilité est réduite. Si vous devez arrêter d'utiliser APLEEK, demandez à votre médecin à quel moment vous pourrez recommencer à l'utiliser ;
- avec l'âge (en particulier au-delà de 35 ans) ;
- si vous avez accouché dans les semaines précédentes.

Plus vous cumulez ces situations, plus le risque d'apparition d'un caillot sanguin augmente.

Les voyages en avion (de plus de 4 heures) peuvent augmenter temporairement le risque de caillot sanguin, en particulier si vous présentez déjà certains des autres facteurs listés.

Il est important de prévenir votre médecin si vous êtes concernée par l'une de ces situations, même si vous n'en êtes pas certaine. Votre médecin pourra décider qu'il est nécessaire d'arrêter le traitement par APLEEK.

Si l'une des situations ci-dessus évolue pendant la période où vous utilisez APLEEK, par exemple si un membre de votre famille proche développe une thrombose sans raison connue ou si vous prenez beaucoup de poids, parlez-en à votre médecin.

CAILLOTS SANGUINS DANS UNE ARTÈRE

Que peut-il se passer si un caillot sanguin se forme dans une artère ?

Comme un caillot sanguin dans une veine, un caillot dans une artère peut provoquer de graves problèmes. Par exemple, il peut provoquer une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC).

Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin dans une artère

Il est important de noter que le risque de crise cardiaque ou d'AVC lié à l'utilisation d'APLEEK est très faible, mais peut augmenter :

- avec l'âge (au-delà de 35 ans) ;
- **si vous fumez.** Lors de l'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné tel que APLEEK, il est conseillé d'arrêter de fumer. Si vous ne parvenez pas à arrêter de fumer et si vous êtes âgée de plus de 35 ans, votre médecin pourra vous conseiller d'utiliser une méthode de contraception différente ;
- si vous êtes en surpoids ;
- si vous avez une pression artérielle élevée ;
- si un membre de votre famille proche a déjà eu une crise cardiaque ou un AVC à un âge relativement jeune (avant l'âge de 50 ans). Si tel est le cas, le risque que vous ayez une crise cardiaque ou un AVC pourrait également être plus élevé ;
- si vous, ou un membre de votre famille proche, avez un taux de graisses élevé dans le sang (cholestérol ou triglycérides) ;
- si vous avez des migraines, en particulier des migraines avec aura ;
- si vous avez des problèmes cardiaques (maladie des valves cardiaques, trouble du rythme appelé fibrillation auriculaire) ;
- si vous êtes diabétique.

Si vous cumulez plusieurs de ces situations ou si l'une d'entre elles est particulièrement sévère, le risque d'apparition d'un caillot sanguin peut être encore plus élevé.

Si l'une des situations ci-dessus évolue pendant la période où vous utilisez APLEEK, par exemple si vous commencez à fumer, si un membre de votre famille proche développe une thrombose sans raison connue ou si vous prenez beaucoup de poids, parlez-en à votre médecin.

Contraceptifs hormonaux combinés et cancer

Des cancers du sein ont été observés un peu plus fréquemment chez les femmes qui prennent un contraceptif hormonal combiné. Il n'est cependant pas établi si cette différence est due au contraceptif hormonal combiné. En effet, il est possible que plus de tumeurs soient détectées chez les femmes prenant un contraceptif hormonal combiné parce qu'elles sont examinées plus souvent par leur médecin. Le risque de tumeurs du sein diminue progressivement après l'arrêt du contraceptif hormonal combiné. Il est important d'examiner régulièrement vos seins et, si vous trouvez une grosseur, de contacter votre médecin.

Dans de rares cas, des **tumeurs bénignes du foie**, et encore plus rarement, des **tumeurs malignes du foie**, ont été observées chez des utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies internes mettant en jeu le pronostic vital. Contactez votre médecin si vous ressentez des douleurs abdominales anormalement intenses.

Le facteur de risque le plus important de développement d'un **cancer du col de l'utérus** est une infection persistante par le Papilloma Virus Humain (PVH). Certaines études suggèrent que l'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné sur le long terme augmente le risque de développer un cancer du col de l'utérus. Il n'est cependant pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée au comportement sexuel ou à d'autres facteurs comme le Papilloma Virus Humain (HPV).

Saignements entre les règles

Comme avec tous les contraceptifs hormonaux combinés, au cours des premiers mois, des saignements irréguliers («spotting» ou métrorragies) peuvent survenir entre vos règles. Il se peut que vous ayez besoin d'utiliser des serviettes hygiéniques, mais continuez à utiliser APLEEK comme d'habitude.

Les saignements vaginaux irréguliers s'arrêtent généralement une fois que votre corps s'habitue à APLEEK (en général au bout de 3 cycles). Si les saignements continuent, deviennent abondants ou reviennent, vous devez en informer votre médecin.

Que faire si vous n'avez pas vos règles

Si vous avez utilisé APLEEK correctement et que vous n'avez pas pris d'autres médicaments, il est très peu probable que vous soyez enceinte. Continuez à utiliser APLEEK comme d'habitude.

Si vous n'avez pas utilisé APLEEK correctement ou si vous avez utilisé APLEEK correctement mais que vous n'avez pas vos règles deux fois de suite, il se peut que vous soyez enceinte. Contactez immédiatement votre médecin. N'utilisez pas le dispositif transdermique suivant tant que vous n'êtes pas certaine de ne pas être enceinte. Entre temps, utilisez des méthodes contraceptives non hormonales. Voir également la rubrique 2 « Informations générales » ci-dessous.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les adolescentes âgées de moins de 18 ans.

Interactions avec d'autres médicaments

Autres médicaments et APLEEK

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, si vous avez pris récemment ou si vous pourriez prendre d'autres médicaments ou préparations à base de plantes, y compris des médicaments sans ordonnance. Informez également tout autre médecin ou dentiste qui vous prescrira un autre médicament (ou le pharmacien qui vous délivre le médicament) que vous utilisez APLEEK. Ils vous indiqueront si vous devez prendre des mesures contraceptives supplémentaires (par ex. préservatifs) et si nécessaire, pendant combien de temps, ou, si l'utilisation d'un autre médicament dont vous avez besoin doit être modifiée.

Certains médicaments peuvent avoir une influence sur les concentrations sanguines d'APLEEK et peuvent **réduire son efficacité à prévenir une grossesse** ou peuvent provoquer des saignements entre les règles. Il s'agit de :

- médicaments utilisés pour traiter :
 - l'épilepsie (p. ex. la primidone, la phénytoïne, les barbituriques, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, l'eslicarbazépine, le topiramate, le felbamate)
 - la tuberculose (p. ex. la rifampicine, la rifabutine)
 - un trouble du sommeil appelé narcolepsie (le modafinil)
 - la pression artérielle élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons (le bosentan)
 - les infections par le VIH et le virus de l'hépatite C (appelés inhibiteurs de la protéase et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse), et d'autres infections (griséofulvine)
- médicaments à base de millepertuis.

Les contraceptifs hormonaux combinés peuvent avoir une influence sur l'**effet d'autres médicaments** tels que la lamotrigine, un antiépileptique.

Examens biologiques

Si vous devez effectuer une analyse sanguine ou d'autres examens biologiques, informez votre médecin ou le personnel du laboratoire que vous utilisez APLEEK car les contraceptifs hormonaux peuvent modifier les résultats de certaines analyses.

Interactions avec les aliments et les boissons

APLEEK et alcool, aliments et boissons

Il est peu probable que l'alcool, les aliments ou les boissons aient un effet sur APLEEK.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas APLEEK si vous êtes enceinte, ou si vous pensez être enceinte. Si vous tombez enceinte alors que vous utilisez APLEEK, retirez le dispositif transdermique immédiatement et contactez votre médecin.

Si vous souhaitez tomber enceinte, vous pouvez arrêter d'utiliser APLEEK à tout moment (voir également la rubrique 3 « Si vous arrêtez d'utiliser APLEEK »).

L'utilisation d'APLEEK est en général déconseillée pendant l'allaitement. Contactez votre médecin si vous souhaitez utiliser APLEEK pendant l'allaitement.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez conduire des véhicules ou utiliser des machines lorsque vous utilisez APLEEK.

Liste des excipients à effet notable

Sans objet.

3. COMMENT UTILISER APLEEK 60 microgrammes/24 heures + 13 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique?

Instructions pour un bon usage

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Utilisez toujours ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez un doute.

APLEEK vous empêche de tomber enceinte en diffusant des hormones dans votre corps au travers de votre peau. Le dispositif transdermique doit adhérer fermement à votre peau afin qu'il fonctionne correctement.

L'efficacité d'APLEEK dépend de la façon dont vous suivez les consignes relatives à l'utilisation du dispositif transdermique. Plus vous respectez les consignes, moins vous avez de chances de tomber enceinte.

Par conséquent, utilisez toujours APLEEK tel qu'indiqué dans cette brochure. **Si vous ne suivez pas ces instructions, cela pourrait augmenter votre risque de tomber enceinte.**

Quand commencer APLEEK pour la première fois

Notez le jour de la semaine où vous appliquez votre **premier** dispositif transdermique. Ce jour de la semaine sera votre «**Jour de Changement de Dispositif**» hebdomadaire (voir le paragraphe « Jour de Changement de Dispositif » ci-dessous dans cette rubrique 3).

Suivez les règles **pour commencer ou pour passer à** APLEEK en choisissant, dans la colonne de gauche du tableau ci-dessous, la méthode contraceptive utilisée dans le mois **précédent** :

Règles pour commencer ou pour passer à APLEEK

| Méthode contraceptive utilisée dans le mois précédent | Règles pour commencer ou pour passer à APLEEK |
|---|--|
| Aucun contraceptif hormonal | <p>Commencez à utiliser APLEEK le premier jour de votre cycle (1^{er} jour de vos règles). APLEEK sera immédiatement efficace et vous n'aurez pas besoin d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire.</p> <p>Vous pouvez également commencer à porter un dispositif transdermique entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour de votre cycle, mais vous devez aussi utiliser une méthode contraceptive supplémentaire (par ex. préservatif) pendant les 7 jours du port du premier dispositif transdermique.</p> |
| Pilule contraceptive hormonale combinée | <p>Nous vous recommandons de commencer à utiliser APLEEK le LENDEMAIN de la prise du dernier comprimé contenant une hormone. Cela veut dire pas d'intervalle sans comprimé. Si votre plaquette de pilules contient également des comprimés placebo, vous pouvez commencer APLEEK le LENDEMAIN de la prise du dernier comprimé contenant une hormone. Si vous ne savez pas de quel comprimé il s'agit, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.</p> <p>Vous pouvez également commencer plus tard, mais ne commencez jamais plus tard que le premier jour après la fin de la période d'arrêt de prise de votre pilule (ou le premier jour après la prise du dernier comprimé placebo).</p> |
| Anneau vaginal contraceptif combiné | <p>Commencez à utiliser APLEEK le jour du retrait du dernier anneau d'un cycle, ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.</p> |
| Dispositif transdermique contraceptif combiné | <p>Commencez à utiliser APLEEK le jour du retrait du dernier dispositif transdermique d'un cycle, ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.</p> |
| Pilule progestative seule (« pilule minidosée ») | <p>Vous pouvez commencer APLEEK n'importe quel jour, sans faire de pause.</p> <p>Vous devez utiliser une méthode contraceptive supplémentaire (par ex. préservatif) pendant les 7 jours du port du premier dispositif transdermique.</p> |
| Implant contenant un progestatif seul | <p>Commencez à utiliser APLEEK le jour du retrait de l'implant.</p> <p>Vous devez utiliser une méthode contraceptive supplémentaire (par ex. préservatif) pendant les 7 jours du port du premier dispositif transdermique.</p> |
| Système intra-utérin contenant un progestatif seul | <p>Commencez à utiliser APLEEK le jour du retrait du système.</p> <p>Vous devez utiliser une méthode contraceptive supplémentaire (par ex. préservatif) pendant les 7 jours du port du premier dispositif transdermique.</p> |
| Injection d'un progestatif seul | <p>Commencez à utiliser APLEEK le jour prévu pour la prochaine injection.</p> <p>Vous devez utiliser une méthode contraceptive supplémentaire (par ex. préservatif) pendant les 7 jours du port du premier dispositif transdermique.</p> |

Après une fausse couche

Suivez les conseils de votre médecin.

Après un accouchement

Si vous venez d'accoucher, votre médecin pourrait vous conseiller d'attendre la reprise de vos règles normales avant de commencer à utiliser APLEEK. Il est parfois possible de commencer plus tôt. Votre médecin vous conseillera.

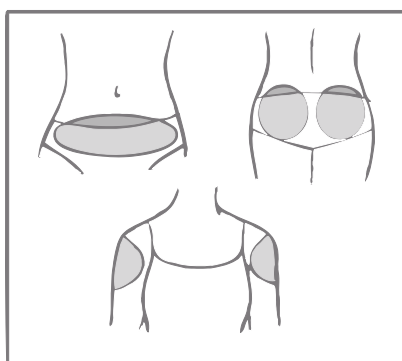
Si, après la naissance de votre bébé, vous avez eu des rapports sexuels avant d'avoir commencé APLEEK, assurez-vous que vous n'êtes pas enceinte ou attendez vos prochaines règles avant d'appliquer le dispositif transdermique.

Si vous voulez commencer APLEEK après l'accouchement et que vous allaitez, parlez-en d'abord à votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin si vous n'êtes pas sûre de savoir quand vous pouvez commencer à utiliser APLEEK.

Où appliquer le dispositif transdermique

Utilisez APLEEK uniquement sur les sites suivants : abdomen, fesses ou face extérieure de la partie supérieure du bras, **à un endroit sans risque de friction à cause de vêtements serrés (voir schéma ci-dessous)**. Par exemple, n'appliquez pas le dispositif transdermique sous la taille élastique d'un vêtement.



Appliquez toujours le dispositif transdermique sur une peau saine, propre, sèche, intacte et, de préférence, sans pilosité. N'appliquez pas le dispositif transdermique sur les seins, ni sur une peau rouge, irritée ou entaillée, ou au même endroit que le dispositif transdermique précédent.

N'utilisez pas de lotions, crèmes, huiles, poudres, maquillage ou autres produits sur la zone cutanée où le dispositif transdermique est ou sera placé. **Cela pourrait empêcher le dispositif d'adhérer correctement ou le faire se détacher.**

Variez l'endroit où vous placez le dispositif transdermique en choisissant des zones différentes au même site d'application. Par exemple, vous pouvez alterner entre le côté gauche et le côté droit de l'abdomen, ou entre la fesse gauche et la fesse droite, ou entre la partie supérieure du bras gauche et du bras droit.

Vous pouvez également utiliser un site d'application différent chaque semaine, par exemple, une semaine la face extérieure du bras et, la semaine suivante, l'abdomen.

Contrôlez le dispositif transdermique tous les jours pour garantir le maintien d'une adhérence correcte.

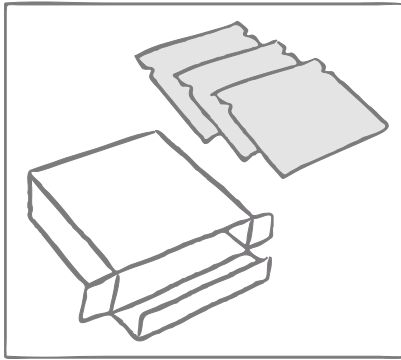
A noter :

- Ne portez qu'UN SEUL dispositif transdermique à la fois.
- Si le dispositif transdermique est appliqué correctement, vous pouvez vous baigner ou vous doucher normalement.
- Il n'y a pas de restrictions à nager, à utiliser un sauna ou à pratiquer une activité physique, à condition que le dispositif transdermique reste correctement appliqué.
- Le dispositif transparent est protégé contre les UV / la lumière du soleil. Par conséquent, il peut être exposé au soleil et ne nécessite pas d'être recouvert par un vêtement.

Ce que l'on vous a remis à la pharmacie

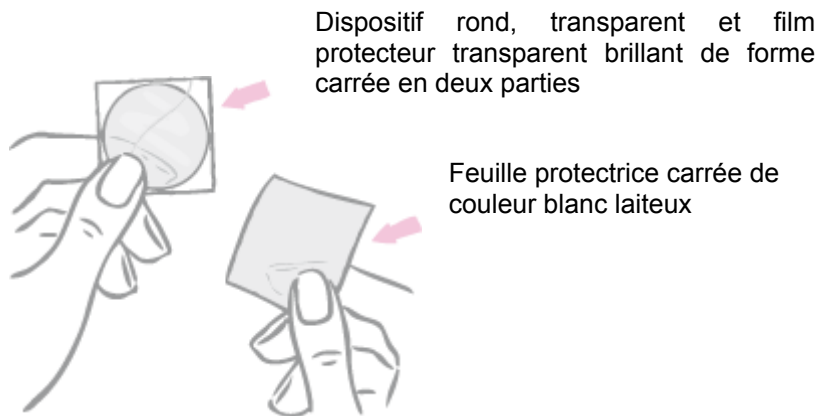
À la pharmacie, on vous a remis une boîte d'APLEEK contenant cette brochure accompagnée de 3, 9 ou 18 sachets scellés, contenant chacun un dispositif transdermique APLEEK.

Le nombre de sachets dépend de l'ordonnance que votre médecin vous a donnée.



Chaque sachet scellé contient un dispositif transdermique à appliquer sur votre peau. Le dispositif est rond et transparent :

- Sur la **face collante** le dispositif transdermique est recouvert d'un **film protecteur transparent brillant de forme carrée en deux parties**
- Sur la **face opposée** le dispositif transdermique est recouvert d'une **feuille protectrice carrée de couleur blanc laiteux** qui empêche le dispositif transdermique de coller au sachet

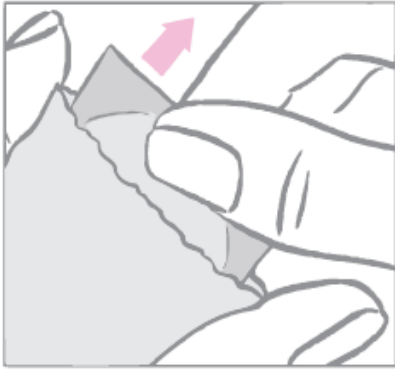


Comment préparer le dispositif transdermique avant l'application

1. Déchirez le bord supérieur du sachet avec vos doigts. Les perforations permettent de guider le déchirement. **N'utilisez pas de ciseaux.** Ne coupez pas le dispositif transdermique et ne l'endommagez pas de quelque manière que ce soit car cela pourrait réduire l'efficacité contraceptive.

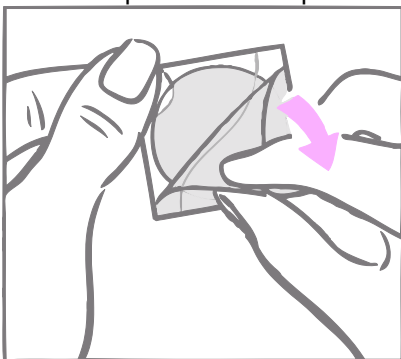


2. Le dispositif contraceptif rond est placé entre un film protecteur transparent brillant de forme carrée en deux parties et une feuille protectrice carrée de couleur blanc laiteux. Il est important que vous retiriez le dispositif transdermique du sachet en même temps que le film protecteur transparent et la feuille protectrice blanc laiteux. **Ne jetez pas le sachet. Vous devez le conserver pour éliminer le dispositif transdermique après son utilisation** (voir «Précautions particulières d'élimination et de manipulation des dispositifs transdermiques» en rubrique 5).



3. Appliquez le dispositif transdermique **immédiatement** après avoir ouvert le sachet, de la manière suivante :

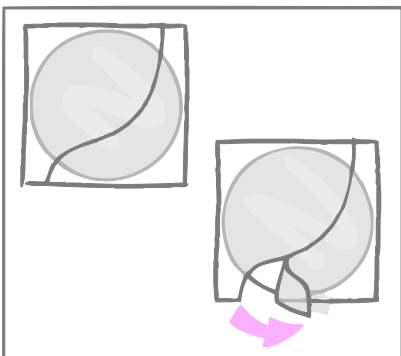
- Premièrement, retirez la feuille protectrice carrée de couleur blanc laiteux à partir de la face supérieure du dispositif transdermique.



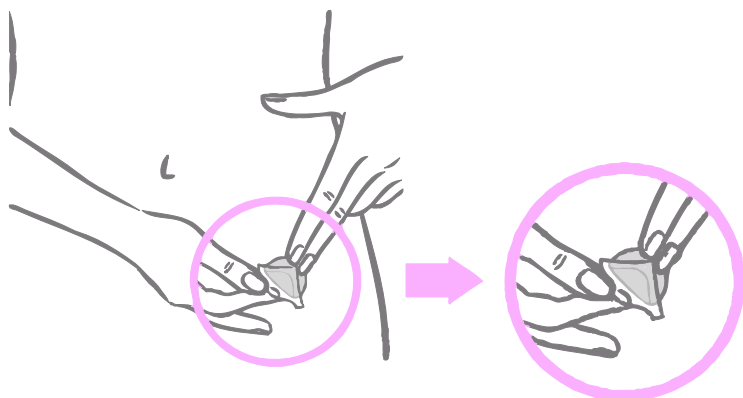
Après avoir été retirée du dispositif transdermique, la feuille protectrice carrée de couleur blanc laiteux qui empêche le dispositif de coller au sachet, doit être jetée.

Le film protecteur transparent brillant de forme carrée recouvre la face inférieure (collante) du dispositif rond transparent. La face collante contient les substances actives. **Vous devez éviter de toucher la surface collante du dispositif transdermique afin de préserver ses propriétés adhésives.**

- Retirez ensuite une moitié du film protecteur transparent.



- En tenant le dispositif transdermique par le bord qui est encore recouvert de la deuxième partie du film protecteur, positionnez le dispositif transdermique sur la peau à l'endroit où il sera porté.
- Lorsque la moitié du dispositif transdermique est collée sur le site d'application, retirez la deuxième partie du film protecteur.



- Appuyez fermement sur le dispositif transdermique avec la paume de votre main pendant 30 secondes et vérifiez que les bords adhèrent bien.



Souvenez-vous de ne pas jeter le sachet car vous en aurez besoin pour éliminer le dispositif transdermique après son utilisation (voir «Précautions particulières d'élimination et de manipulation des dispositifs transdermiques» en rubrique 5).

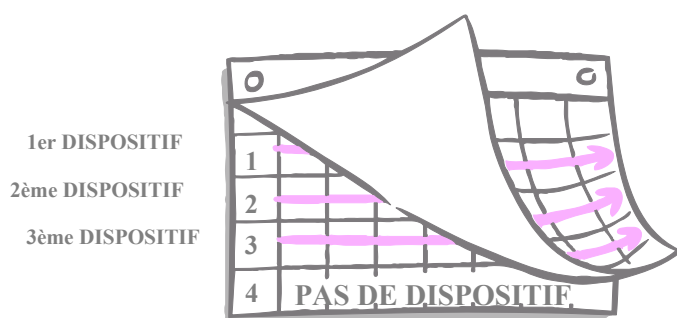
Consignes pour utilisation par la suite

Chaque dispositif transdermique doit être utilisé comme suit : trois dispositifs transdermiques, chacun utilisé pendant 1 semaine, et l'intervalle de 7 jours sans dispositif constitue un cycle de 4 semaines.

| CALENDRIER | |
|-----------------|---------------------------------|
| | SEM LUN MAR MER JEU VEN SAM DIM |
| 1er DISPOSITIF | 1 → |
| 2ème DISPOSITIF | 2 → |
| 3ème DISPOSITIF | 3 → |
| 4 | PAS DE DISPOSITIF |

- Appliquez un nouveau dispositif transdermique le **même jour** chaque semaine (votre «Jour de Changement de Dispositif» – voir«Jour de Changement de Dispositif» plus loin dans cette rubrique 3) pendant 3 semaines d'affilée.

- Veillez à retirer le dispositif usagé **avant** d'appliquer le nouveau car un seul dispositif transdermique doit être porté à la fois.
- Veillez à utiliser un site d'application différent pour chaque nouveau dispositif transdermique.
- Pendant la semaine 4, **NE** portez **PAS** de dispositif transdermique. Veillez à retirer le dispositif transdermique usagé. Vos règles devraient commencer au cours de cette semaine. Si vous n'avez pas vos règles, voir rubrique 2 «Que faire si vous n'avez pas vos règles». Pour le schéma exact d'application/retrait du dispositif transdermique, voir «Jour de Changement de Dispositif» plus loin dans cette rubrique 3.
- Le lendemain de la fin de la semaine 4, commencez un nouveau cycle de 4 semaines le même jour de la semaine («Jour de Changement de Dispositif») en appliquant un nouveau dispositif transdermique, que vos règles soient terminées ou non.



- Répétez les mêmes étapes toutes les 4 semaines.

Jour de Changement de Dispositif

Appliquez chaque nouveau dispositif transdermique le **même jour** de la semaine. Ce jour sera votre «Jour de Changement de Dispositif». Par exemple, si le premier dispositif transdermique est appliqué un dimanche, tous les dispositifs transdermiques par la suite doivent être appliqués un dimanche. Un seul dispositif transdermique doit être porté à la fois.

1^{er}dispositif **Semaine 1** (Jour 1 du cycle) : application du 1^{er} dispositif

2^{ème}dispositif **Semaine 2** (Jour 8 du cycle) : retrait du 1^{er} dispositif et application immédiate du 2^{ème} dispositif

3^{ème}dispositif **Semaine 3** (Jour 15 du cycle) : retrait du 2^{ème} dispositif et application immédiate du 3^{ème} dispositif

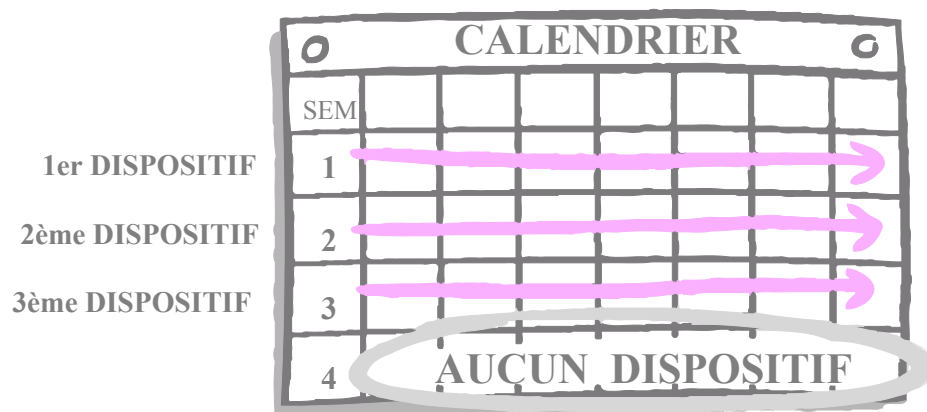
Aucun dispositif **Semaine 4** (Jour 22 du cycle) : retrait du 3^{ème}dispositif, **aucun dispositif** du Jour 22 au Jour 28 du cycle !

Vous pouvez changer votre dispositif transdermique à tout moment durant le «Jour de Changement de Dispositif».

Commencez votre cycle suivant au même «Jour de Changement de Dispositif», à la fin de l'intervalle de 7 jours sans dispositif transdermique (Jours 22 à 28).

Jours sans dispositif transdermique

Ne portez aucun dispositif transdermique pendant la semaine 4 (du Jour 22 au Jour 28 du cycle).



Vous ne devez jamais rester sans dispositif transdermique pendant plus de 7 jours consécutifs.

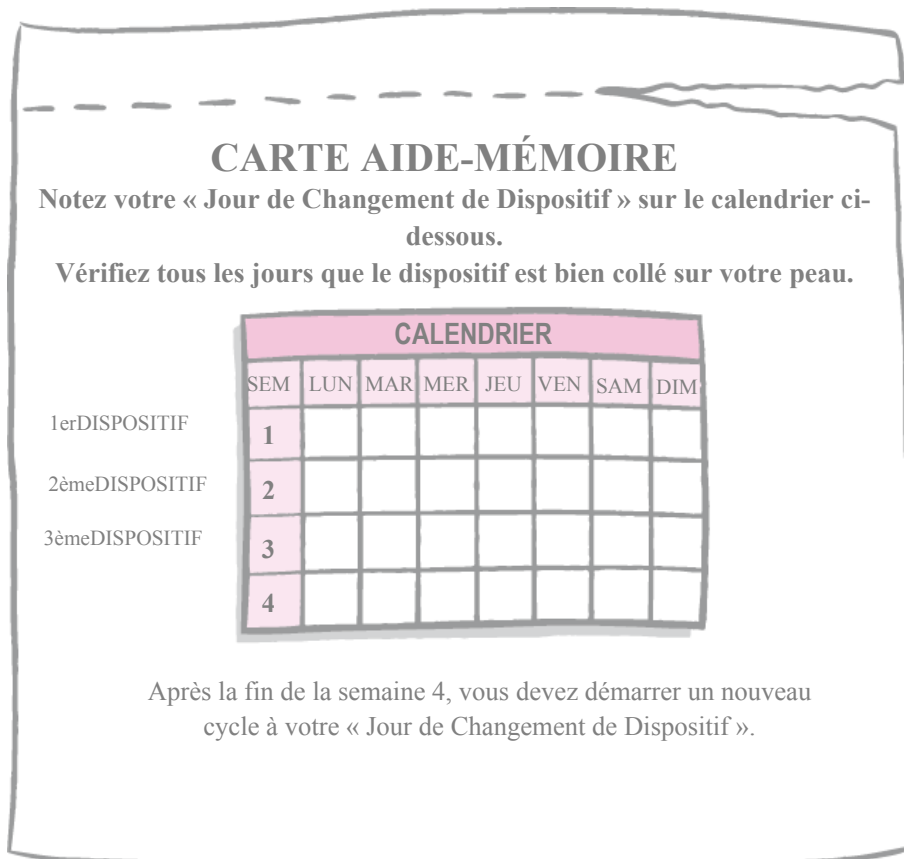
Si vous restez plus de 7 jours sans dispositif transdermique, IL SE PEUT QUE VOUS NE SOYEZ PAS PROTÉGÉE CONTRE LE RISQUE DE GROSSESSE.

Si vous avez eu un rapport sexuel au cours d'un tel intervalle prolongé sans dispositif transdermique, il se peut que vous soyez déjà enceinte. Utilisez une contraception supplémentaire, par exemple des préservatifs (voir également «Que faire en cas de dispositifs transdermiques décollés, oubliés ou non remplacés» plus loin dans cette rubrique 3).

Carte Aide-Mémoire et Autocollants Aide-Mémoire

Pour vous aider à vous souvenir de votre «Jour de Changement de Dispositif», vous trouverez à la fin de cette notice une carte aide-mémoire et des autocollants aide-mémoire détachables.

Vous pouvez indiquer sur la carte aide-mémoire votre «Jour de Changement de Dispositif» pour le cycle de 4 semaines. Vous pouvez aussi utiliser les autocollants pour marquer votre calendrier ou agenda personnel.



L'autocollant Aide-mémoire avec le symbole 'coché' doit être placé sur le jour où vous appliquez votre 1^{er} dispositif en semaine 1 – ce jour est votre « Jour de Changement de Dispositif ».



Les deux autocollants Aide-mémoire avec les symboles 'flèche' doivent être placés sur vos « Jours de Changement de Dispositif » des semaines 2 et 3.



L'autocollant avec le symbole 'croix' doit être placé sur votre « Jour de Changement de Dispositif » la semaine 4.

NE portez **PAS** de dispositif transdermique pendant la semaine 4.



Après avoir complété le cycle de 4 semaines, vous devez répéter les étapes ci-dessus.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez utilisé plus d'APLEEK que vous n'auriez dû

Il est peu probable qu'APLEEK provoque un surdosage car le dispositif transdermique libère une quantité constante d'hormones. N'utilisez pas plus d'un seul dispositif transdermique à la fois. Il n'a pas été signalé d'effets secondaires graves suite à la prise d'une dose élevée de contraceptif hormonal par inadvertance.

Un surdosage, induit par l'application de plusieurs dispositifs transdermiques à la fois, pourrait provoquer des nausées ou des vomissements et, chez les jeunes filles, des saignements vaginaux légers.

En cas de surdosage, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez d'appliquer APLEEK

Ce que vous devez faire en cas de dispositifs transdermiques décollés, oubliés ou non remplacés :

Si un dispositif transdermique s'est décollé partiellement ou complètement

- *depuis moins d'un jour (jusqu'à 24 heures)*
Essayez de recoller le dispositif transdermique au même endroit ou remplacez-le immédiatement par un nouveau dispositif. Aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire. Votre « Jour de Changement de Dispositif » restera le même.
- *depuis plus d'un jour (24 heures ou plus), ou si vous n'êtes pas sûre de la durée du décollément*
IL SE PEUT QUE VOUS NE SOYEZ PAS PROTÉGÉE CONTRE LE RISQUE DE GROSSESSE. Arrêtez le cycle de contraception en cours et commencez immédiatement un nouveau cycle en appliquant un nouveau dispositif transdermique. Vous avez désormais un nouveau « Jour 1 » et un nouveau « Jour de Changement de Dispositif ». Vous devez utiliser une contraception supplémentaire, par exemple préservatif, spermicide ou diaphragme, pendant la première semaine du nouveau cycle.

N'essayez pas de recoller un dispositif transdermique si il n'est plus collant, si il s'est collé à lui-même ou à une autre surface, si une autre matière s'est collé à lui ou si, auparavant, il s'est décollé partiellement ou entièrement. Si vous ne pouvez pas recoller un dispositif transdermique, appliquez immédiatement un nouveau dispositif. N'utilisez pas d'adhésif ou de bandage supplémentaire pour maintenir APLEEK en place.

Si vous oubliez de changer votre dispositif transdermique

- *au début du cycle d'utilisation du dispositif transdermique (Semaine 1 / Jour 1) :*
IL SE PEUT QUE VOUS NE SOYEZ PAS PROTÉGÉE CONTRE LE RISQUE DE GROSSESSE. Appliquez le premier dispositif transdermique de votre nouveau cycle dès que vous constatez l'oubli. Vous avez désormais un nouveau « Jour 1 » et un nouveau « Jour de Changement de Dispositif ». Vous devez utiliser une contraception supplémentaire, p. ex. préservatif, spermicide ou diaphragme, pendant la première semaine du nouveau cycle.
- *au milieu du cycle d'utilisation du dispositif transdermique (Semaine 2/Jour 8 ou Semaine 3/Jour 15) :*
 - Si vous êtes en retard d'un jour ou deux (**jusqu'à 48 heures**), appliquez immédiatement un nouveau dispositif transdermique. Appliquez le dispositif transdermique suivant le « Jour de Changement de Dispositif » habituel. Aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire.
 - Si vous êtes en retard de plus de deux jours (**48 heures ou plus**), **IL SE PEUT QUE VOUS NE SOYEZ PAS PROTÉGÉE CONTRE LE RISQUE DE GROSSESSE.** Arrêtez le cycle de contraception en cours et commencez immédiatement un nouveau cycle de 4 semaines en appliquant un nouveau dispositif transdermique. Vous avez désormais un nouveau « Jour de Changement de Dispositif » et un nouveau « Jour 1 ». Vous devez utiliser une contraception supplémentaire pendant une semaine.
- *à la fin du cycle d'utilisation du dispositif transdermique (Semaine 4/Jour 22) :*
Si vous oubliez de retirer votre dispositif transdermique, retirez-le dès que vous constatez l'oubli (au plus tard le Jour 28). Commencez le cycle suivant le jour de votre « Jour de Changement de Dispositif » habituel, qui est le lendemain du Jour 28. Aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire.

Les conséquences de dispositifs transdermiques décollés, oubliés ou non remplacés et ce que vous devez faire sont présentés dans le tableau suivant :

Conséquences de dispositifs transdermiques décollés, oubliés ou non remplacés et conduite à tenir

| Dispositifs décollés ^a | Délai | Conséquences sur l'efficacité contraceptive ^a | Conduite à tenir ^a |
|--|---|--|---|
| Dispositif décollé | < 24 heures | Efficacité contraceptive assurée | Appliquez immédiatement un nouveau dispositif transdermique Aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire «Jour de Changement de Dispositif» inchangé |
| | > 24 heures | Efficacité contraceptive compromise | Entamez immédiatement un nouveau cycle de 4 semaines en appliquant un nouveau dispositif transdermique Utilisez une méthode contraceptive supplémentaire pendant les 7 prochains jours ^b Notez le nouveau « Jour de Changement de Dispositif » |
| Dispositif non remplacé à temps ^a | Délai | Conséquences sur l'efficacité contraceptive ^a | Conduite à tenir ^a |
| 1 ^{er} dispositif (Semaine 1, Jour 1) non appliqué à temps | 1 ^{er} dispositif non appliqué le « Jour du Changement de dispositif » | Efficacité contraceptive compromise | Entamez immédiatement un nouveau cycle de 4 semaines en appliquant un nouveau dispositif transdermique Utilisez une méthode contraceptive supplémentaire pendant les 7 prochains jours ^b Notez le nouveau «Jour de Changement de Dispositif» |
| 1 ^{er} ou 2 ^{ème} dispositif (Semaine 1/2 ou 2/3) non remplacé à temps | < 48 heures | Efficacité contraceptive assurée | Appliquez immédiatement un nouveau dispositif transdermique Aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire «Jour de Changement de Dispositif» inchangé |
| | > 48 heures | Efficacité contraceptive compromise | Entamez immédiatement un nouveau cycle de 4 semaines en appliquant un nouveau dispositif transdermique Utilisez une méthode contraceptive supplémentaire pendant les 7 prochains jours ^b Notez le nouveau «Jour de Changement de Dispositif» |
| 3 ^{ème} dispositif (Semaine 3/4) non retiré à temps | | Efficacité contraceptive assurée ^c | Retirez le dispositif transdermique Entamez le prochain cycle de 4 semaines le «Jour de Changement de Dispositif» habituel |
| ^a Valable pour chaque cycle. ^b Une méthode contraceptive supplémentaire est toute méthode de contraception non-hormonale à l'exception de la méthode du calendrier et de la méthode des températures. ^c À condition que le 3 ^{ème} dispositif transdermique ait été remplacé par un nouveau dispositif au plus tard le Jour 1 habituel du nouveau cycle d'utilisation de dispositif transdermique. | | | |

Demandez à temps l'ordonnance pour la boîte suivante, c'est-à-dire avant d'utiliser le dernier dispositif transdermique de la boîte, pour ne pas vous retrouver à court de dispositifs.

Que faire en cas d'irritation cutanée

Si l'utilisation du dispositif transdermique entraîne une irritation gênante au site d'application, retirez-le et appliquez-en un nouveau à un endroit différent. Utilisez le nouveau dispositif jusqu'au prochain «Jour de Changement de Dispositif».

Comment déplacer votre « Jour de Changement de Dispositif » à un autre jour

Si vous souhaitez déplacer votre « Jour de Changement de Dispositif », terminez d'abord votre cycle en cours et retirez le troisième dispositif transdermique à la date correcte. Au cours de la semaine sans dispositif transdermique, vous pouvez choisir un « Jour de Changement de Dispositif » plus tôt (jamais plus tard) en appliquant un nouveau dispositif transdermique le jour souhaité. L'intervalle sans dispositif transdermique ne doit pas dépasser 7 jours d'affilée.

Que faire en cas de vomissements ou de diarrhée sévère

La quantité d'hormones délivrée par APLEEK ne devrait pas être affectée par des vomissements ou une diarrhée.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez d'utiliser APLEEK

Vous pouvez arrêter d'utiliser APLEEK à tout moment. Si vous ne souhaitez pas tomber enceinte, demandez conseil à votre médecin concernant d'autres méthodes de contraception fiables. Si vous souhaitez tomber enceinte, arrêtez d'utiliser APLEEK et attendez d'avoir eu vos règles avant d'essayer de tomber enceinte. Il vous sera alors plus facile de calculer la date attendue de l'accouchement.

Il se peut que vos règles soient irrégulières, légères ou même qu'elles soient absentes si vous arrêtez d'utiliser APLEEK, notamment si vos règles n'étaient pas régulières avant de commencer à utiliser APLEEK.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, APLEEK peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, en particulier si l'effet est sévère et persistant, ou si vous remarquez une modification de votre état de santé qui pourrait selon vous être due à APLEEK, informez-en votre médecin.

Il existe une augmentation du risque de caillots sanguins dans les veines (thrombo-embolie veineuse [TEV]) ou dans les artères (thrombo-embolie artérielle [TEA]) chez toutes les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux combinés. Pour plus de précisions sur les différents risques associés à la prise de contraceptifs hormonaux combinés, reportez-vous à la rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser APLEEK ».

Effets indésirables graves

Voir la rubrique 2 « Faites attention avec APLEEK – Caillots sanguins » pour les effets indésirables, y compris les effets graves, associés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés, ainsi que la rubrique 2 « Quand ne devez-vous pas utiliser APLEEK ». Veuillez lire attentivement ces rubriques et consulter votre médecin tout de suite si nécessaire.

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des utilisatrices d'APLEEK :

Très fréquents : peuvent toucher plus d'une femme sur 10

- réaction au site d'application

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à une femme sur 10

- changement d'humeur
- migraine
- nausées
- saignements de l'appareil génital
- douleurs dans les seins

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à une femme sur 100

- dépression/humeur dépressive

- diminution ou perte de la libido

Rares : peuvent toucher jusqu'à une femme sur 1 000

- caillots sanguins dans une veine ou une artère

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables dont la fréquence est très faible ou dont l'apparition est retardée qui sont considérés comme étant liés au groupe des contraceptifs hormonaux combinés sont présentés ci-dessous (voir également les rubriques «Quand ne devez-vous pas utiliser APLEEK» et «Faites attention avec APLEEK») :

Caillots sanguins

- caillots sanguins dans une veine ou une artère, par exemple :
 - dans une jambe ou un pied (thrombose veineuse profonde, TVP)
 - dans un poumon (embolie pulmonaire, EP)
 - crise cardiaque
 - accident vasculaire cérébral (AVC)
 - mini-AVC ou symptômes temporaires de type AVC, connus sous le nom d'accident ischémique transitoire (AIT)
 - caillots sanguins dans le foie, l'estomac/l'intestin, les reins ou un œil.

Le risque d'apparition d'un caillot sanguin peut être plus élevé si vous présentez certains autres facteurs qui augmentent ce risque (voir rubrique 2 pour plus d'informations sur les facteurs augmentant le risque de caillots sanguins et les symptômes d'un caillot sanguin).

Tumeurs

- La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés. 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 d'un contraceptif hormonal combiné reste inconnue.
- Tumeurs hépatiques (bénignes et malignes)

Autres pathologies

- une affection cutanée caractérisée par des plaques rouges sur la peau s'accompagnant de démangeaisons et de gonflements (érythème multiforme)
- une affection cutanée caractérisée par des nodules rouges sensibles (érythème noueux)
- augmentation du taux de lipides dans le sang (hypertriglycéridémie, entraînant un risque accru de pancréatite lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés)
- pression artérielle élevée
- survenue ou aggravation de pathologies pour lesquelles le lien avec l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés n'est pas établi : jaunisse et/ou démangeaisons liés à un blocage de l'écoulement de la bile (cholestase) ; formation de calculs biliaires ; une maladie métabolique appelée « porphyrie » ; lupus érythémateux disséminé (maladie du système immunitaire) ; syndrome hémolytique et urémique (un trouble de la coagulation sanguine conduisant à une défaillance des reins) ; une maladie des nerfs qui provoque des mouvements corporels brusques, appelée chorée de Sydenham ; herpès gravidique (une affection de la peau qui survient lors de la grossesse) ; perte auditive
- chez les femmes présentant un angioedème héréditaire (caractérisé par un gonflement soudain par exemple du visage, de la langue ou de la gorge), les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'angioedème
- troubles de la fonction hépatique
- modifications de la tolérance du glucose ou effets sur la résistance périphérique à l'insuline
- aggravation d'une maladie inflammatoire des intestins (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique)
- aggravation d'une épilepsie
- taches brun doré (appelées « masque de grossesse ») notamment sur le visage
- hypersensibilité (incluant des symptômes tels qu'une éruption cutanée, de l'urticaire)

Interactions

Des métrorragies et/ou l'échec de la contraception peuvent résulter d'interactions entre les CHC et d'autres médicaments (par exemple le millepertuis, ou des médicaments contre l'épilepsie, la tuberculose, et les infections par le VIH et l'hépatite C). Voir rubrique 2 « Autres médicaments et APLEEK ».

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER APLEEK 60 microgrammes/24 heures + 13 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Date de péremption

N'utilisez pas APLEEK après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'étiquette du sachet après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

Conserver dans le sachet d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas congeler.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Précautions particulières d'élimination et de manipulation des dispositifs transdermiques

Le dispositif transdermique doit être appliqué immédiatement après retrait du sachet protecteur.

Il convient de ne pas appliquer de maquillage, de crèmes, de lotions, de poudres ou d'autres produits à usage local sur la zone cutanée où APLEEK est ou sera placé.

Les substances actives, le gestodène et l'éthinylestradiol, présentent un risque pour l'environnement, en particulier pour les poissons. De plus, le gestodène et l'éthinylestradiol persistent dans l'environnement. Les dispositifs transdermiques usagés ne doivent pas être jetés dans les toilettes ni dans les systèmes d'élimination de déchets liquides.

Le dispositif transdermique usagé doit être éliminé avec précaution selon les instructions ci-dessous :

- Conservez le sachet d'origine et utilisez-le pour éliminer le dispositif transdermique usagé.
- Pliez le dispositif transdermique usagé en deux, la face adhésive vers l'intérieur.
- Placez-le dans le sachet d'origine.
- Fermez le sachet en rabattant le bord ouvert.
- Il y a sur le sachet une étiquette avec deux feuillets.
- Soulevez le premier feuillet de l'étiquette et utilisez-le pour sceller le bord rabattu du sachet.
- Les instructions concernant l'élimination des déchets sont présentes sur la deuxième page.

Éliminez le dispositif transdermique hors de la portée d'enfants ou d'animaux domestiques. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé selon la réglementation locale. En cas de doute, contactez votre pharmacien. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Ce que contient APLEEK ?

Les substances actives sont : le gestodène et l'éthinylestradiol. Chaque dispositif transdermique de 11 cm² contient 2.10 mg de gestodène et 550 microgrammes d'éthinylestradiol.

Chaque dispositif transdermique libère 60 microgrammes de gestodène par 24 heures et 13 microgrammes d'éthinylestradiol (équivalent à des doses orales de 20 microgrammes) par 24 heures.

Les autres composants du dispositif transdermique sont :

Couche de support : couche externe en polyéthylène (PE) de faible densité

Couche adhésive : adhésif : ester de colophane hydrogénée, polybutène, polyisobutylène, pentaerythritoltetrakis (3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propionate), bemotrizinol

Feuille de séparation : film de polyéthylène téréphtalate (PET)

Matrice adhésive : adhésif : ester de colophane hydrogénée, polybutène, polyisobutylène, pentaerythritoltetrakis (3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propionate)

Couche de libération : film de polyéthylène téréphtalate (PET) siliconé

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que APLEEK et contenu de l'emballage extérieur ?

Une boîte d'APLEEK contient : cette brochure (comprenant une carte Aide-mémoire et des autocollants Aide-mémoire), ainsi que 3, 9 ou 18 sachets scellés ; chaque sachet contient un dispositif transdermique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Le dispositif transdermique fin est rond, transparent et mesure 11 cm².

- La face adhésive du dispositif transdermique est recouverte d'un film protecteur transparent brillant de forme carrée en deux parties.
- Sur la face opposée, le dispositif transdermique est recouvert d'une feuille protectrice carrée de couleur blanc laiteux qui empêche le dispositif transdermique de coller au sachet.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire

BAYER HEALTHCARE
220 AVENUE DE LA RECHERCHE
59120 LOOS

Exploitant

BAYER HEALTHCARE
220 AVENUE DE LA RECHERCHE
59120 LOOS

Fabricant

BAYER WEIMAR GMBH UND CO. KG
99427 WEIMAR
ALLEMAGNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

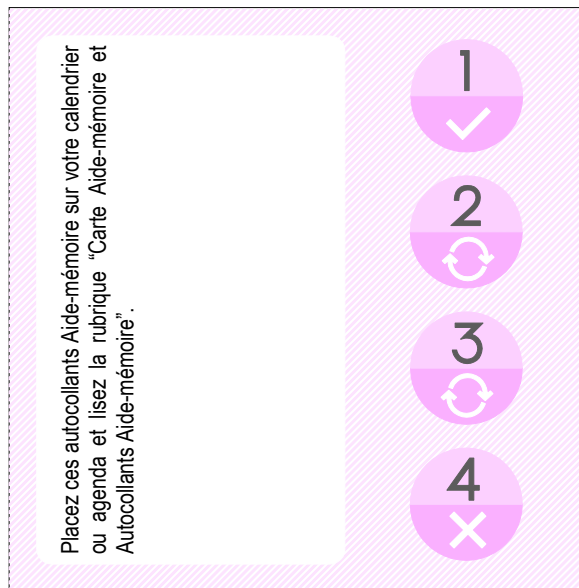
Sans objet.

Autres

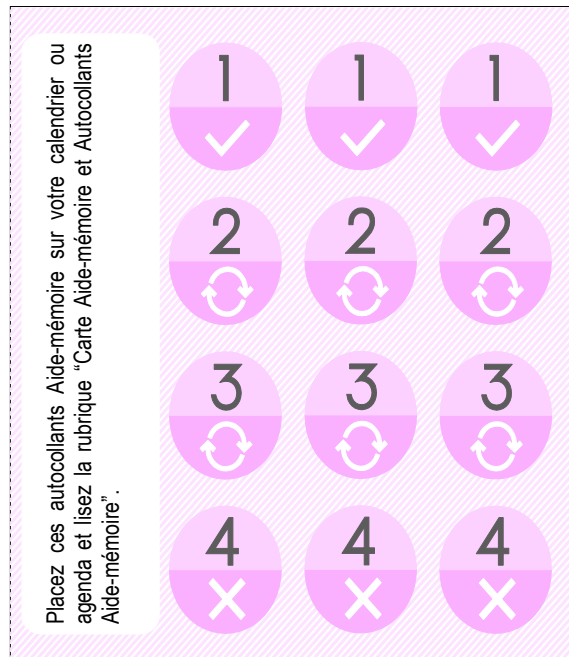
Sans objet.

<Autocollants Aide-mémoire>

<3 dispositifs transdermiques>



<9 dispositifs transdermiques>



<18 dispositifs transdermiques>

Placez ces autocollants Aide-mémoire sur votre calendrier ou agenda et lisez la rubrique "Carte Aide-mémoire et Autocollants Aide-mémoire".

| | | |
|---|---|---|
| 1 | 1 | 1 |
| ✓ | ✓ | ✓ |
| 2 | 2 | 2 |
| ↻ | ↻ | ↻ |
| 3 | 3 | 3 |
| ↻ | ↻ | ↻ |
| 4 | 4 | 4 |
| ✗ | ✗ | ✗ |

Placez ces autocollants Aide-mémoire sur votre calendrier ou agenda et lisez la rubrique "Carte Aide-mémoire et Autocollants Aide-mémoire".

| | | |
|---|---|---|
| 1 | 1 | 1 |
| ✓ | ✓ | ✓ |
| 2 | 2 | 2 |
| ↻ | ↻ | ↻ |
| 3 | 3 | 3 |
| ↻ | ↻ | ↻ |
| 4 | 4 | 4 |
| ✗ | ✗ | ✗ |

<Carte Aide-mémoire>

CARTE AIDE-MÉMOIRE

Notez votre « Jour de Changement de Dispositif » sur le calendrier ci-dessous.

Vérifiez tous les jours que le dispositif est bien collé sur votre peau.

| | CALENDRIER | | | | | | | |
|-----------------------------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | SEM | LUN | MAR | MER | JEU | VEN | SAM | DIM |
| 1 ^{er} DISPOSITIF | 1 | | | | | | | |
| 2 ^{ème} DISPOSITIF | 2 | | | | | | | |
| 3 ^{ème} DISPOSITIF | 3 | | | | | | | |
| | 4 | | | | | | | |

Après la fin de la semaine 4, vous devez démarrer un nouveau cycle à votre « Jour de Changement de Dispositif ».