

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

QLAIRA, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque plaquette (de 28 comprimés pelliculés) contient, dans l'ordre suivant :
2 comprimés jaune foncé contenant chacun 3 mg de valérate d'estradiol
5 comprimés rouges contenant chacun 2 mg de valérate d'estradiol et 2 mg de diénogest
17 comprimés jaune clair contenant chacun 2 mg de valérate d'estradiol et 3 mg de diénogest
2 comprimés rouge foncé contenant chacun 1 mg de valérate d'estradiol
2 comprimés blancs de placebo

Excipient : lactose (pas plus de 50 mg par comprimé)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé jaune foncé, rond, à faces biconvexes, avec les lettres « DD » gravées dans un hexagone régulier sur l'une des faces.

Comprimé pelliculé rouge, rond, à faces biconvexes, avec les lettres « DJ » gravées dans un hexagone régulier sur l'une des faces.

Comprimé pelliculé jaune clair, rond, à faces biconvexes, avec les lettres « DH » gravées dans un hexagone régulier sur l'une des faces.

Comprimé pelliculé rouge foncé, rond, à faces biconvexes, avec les lettres « DN » gravées dans un hexagone régulier sur l'une des faces.

Comprimé pelliculé blanc, rond, à faces biconvexes, avec les lettres « DT » gravées dans un hexagone régulier sur l'une des faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale.

Traitement des saignements menstruels abondants chez les femmes sans pathologie organique désirant une contraception orale.

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d'utilisation de QLIRA ?

Les comprimés doivent être pris chaque jour, au même moment de la journée, éventuellement avec un peu de liquide, en respectant l'ordre indiqué sur la plaquette.

La prise des comprimés doit se faire de façon continue. Prendre un comprimé, dans l'ordre, pendant 28 jours consécutifs.

Entamer une nouvelle plaquette le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Une hémorragie de privation débute généralement lors de la prise des derniers comprimés de la plaquette et peut ne pas être terminée au moment d'entamer la plaquette suivante. Chez certaines femmes, le saignement peut débiter après la prise des premiers comprimés de la nouvelle plaquette.

Modalités d'instauration du traitement par QLIRA ?

- Absence de contraception hormonale antérieure (le mois précédent) :

La prise des comprimés doit commencer le 1^{er} jour du cycle, c'est-à-dire le premier jour des règles.

- Relais d'une autre méthode contraceptive estroprogestative (pilule contraceptive orale combinée / COC, anneau vaginal ou patch transdermique) :

Prendre le 1^{er} comprimé de QLIRA le jour qui suit la prise du dernier comprimé estroprogestatif actif (dernier comprimé contenant les substances actives) de la contraception précédente. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, prendre le 1^{er} comprimé de QLIRA le jour du retrait.

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

Chez une femme, le relais peut se faire :

- à tout moment du cycle, s'il s'agit d'une pilule progestative seule,
- le jour du retrait, s'il s'agit d'un implant ou d'un SIU,
- ou le jour prévu pour l'injection suivante, s'il s'agit d'une forme injectable.

Dans tous ces cas, il sera recommandé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les **9 premiers jours** de prise de QLIRA.

- Après une interruption de grossesse du premier trimestre :

Il est possible de commencer QLIRA immédiatement et dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception complémentaire.

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

Il sera conseillé aux femmes de ne commencer une contraception qu'après 21 à 28 jours. Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il leur sera recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les **9 premiers jours** de prise des comprimés. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de la prise du contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre le retour des règles.

Concernant l'allaitement, voir rubrique 4.6.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés :

L'oubli des comprimés placebo (blancs) n'a pas de réelle importance. Cependant, les comprimés oubliés doivent être jetés pour éviter toute prolongation non intentionnelle de l'intervalle entre les prises de comprimés actifs.

Les conseils suivants s'appliquent uniquement en cas d'oubli de comprimés actifs :

Un retard de **moins de 12 heures** dans la prise d'un comprimé ne modifie pas l'efficacité contraceptive. Il sera conseillé aux femmes de prendre le comprimé oublié dès que cet oubli est constaté ; la prise des comprimés suivants s'effectuant à l'heure habituelle.

Si le retard est **supérieur à 12 heures**, la sécurité contraceptive peut être diminuée. La patiente doit alors prendre le comprimé oublié dès qu'elle s'en aperçoit, **même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps**. Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle.

Selon le jour du cycle où le comprimé a été oublié (voir les détails dans le tableau ci-dessous), des **mesures contraceptives complémentaires** (par exemple, une contraception mécanique de type préservatif) doivent être utilisées.

JOUR	Couleur Dose de valérate d'estradiol (VE)/diénogest (DNG)	Conduite à tenir en cas d'oubli <u>d'un</u> comprimé depuis plus de 12 heures :
1 – 2	Comprimés jaune foncé (3,0 mg VE)	Prendre le comprimé oublié immédiatement et prendre le suivant à l'heure normale (même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour) Poursuivre le traitement normalement Utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 9 jours suivants
3 - 7	Comprimés rouges (2,0 mg VE + 2,0 mg DNG)	
8 – 17	Comprimés jaune clair (2,0 mg VE +3,0 mg DNG)	
18 – 24	Comprimés jaune clair (2,0 mg VE +3,0 mg DNG)	Jeter la plaquette en cours et entamer immédiatement une nouvelle plaquette en commençant par le premier comprimé Poursuivre le traitement normalement Utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 9 jours suivants
25 – 26	Comprimés rouge foncé (1,0 mg VE)	Prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le suivant à l'heure normale (même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour) Aucune mesure contraceptive complémentaire n'est requise
27-28	Comprimés blancs (placebos)	Jeter le comprimé oublié et poursuivre le traitement normalement Aucune mesure contraceptive complémentaire n'est requise

La patiente ne doit pas prendre plus de deux comprimés le même jour.

Si elle a oublié d'entamer une nouvelle plaquette ou si elle a oublié un ou plusieurs comprimés entre le 3^{ème} et le 9^{ème} jour de la plaquette, il se peut qu'elle soit déjà enceinte (à condition qu'elle ait eu des rapports sexuels dans les 7 jours précédant l'oubli). Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés actifs oubliés (entre le 3^{ème} et le 24^{ème} jour) est important et que l'oubli est proche de la prise des comprimés placebos.

En cas d'oubli de comprimés, l'absence d'hémorragie de privation à la fin de la plaquette/au début de la nouvelle plaquette, devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible chez les adolescentes de moins de 18 ans.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux

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

Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures qui suivent la prise d'un comprimé actif, le comprimé suivant doit être pris en remplacement dès que possible. Ce comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.

Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir rubrique 4.2).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle devra prendre le(s) comprimé(s) correspondant(s) nécessaire(s) d'une autre plaquette.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser une contraception orale combinée (COC) si une femme présente l'une des pathologies décrites ci-dessous. En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un contraceptif oral combiné, interrompre immédiatement le traitement :

- thrombose veineuse ou antécédent de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- thrombose artérielle ou antécédent de thrombose artérielle (par exemple infarctus du myocarde), ou signes précurseurs de thrombose (par exemple : angor et accident ischémique transitoire) ;
- accident vasculaire cérébral (AVC) ou antécédent d'AVC ;
- présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse (voir rubrique 4.4) ou artérielle tels que :
 - diabète sucré avec complications vasculaires ;
 - hypertension artérielle sévère ;
 - dyslipoprotéïnémie sévère ;
- prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle (résistance à la protéine C activée (APC), déficit en antithrombine-III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie et anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique)) ;
- pancréatite ou antécédent de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère ;
- affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;
- tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ;
- tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (exemple : tumeur des organes génitaux ou des seins) ;
- saignements vaginaux d'origine inconnue ;
- antécédent de migraine avec signes neurologiques focalisés ;
- hypersensibilité à l'un des composants actifs ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales :

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

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

Aucune étude épidémiologique n'est disponible concernant les effets des pilules estroprogestatives à base d'estradiol/valérate d'estradiol. Toutes les mises en garde et précautions suivantes s'appuient sur les données cliniques et épidémiologiques issues des pilules estroprogestatives à base d'*éthinyloestradiol*. On ne sait pas à ce stade si ces mises en garde et précautions s'appliquent à QLIRA.

- Troubles circulatoires

Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en estrogènes ($< 50 \mu\text{g}$ d'*éthinyloestradiol*), les études épidémiologiques ont montré que l'incidence d'un accident thromboembolique veineux allait d'environ 20 à 40 cas pour 100 000 années-femmes, mais cette évaluation du risque varie en fonction du progestatif. Chez les non utilisatrices, ce risque est de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes.

L'utilisation de tout contraceptif estroprogestatif oral (incluant QLIRA) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non utilisation. L'augmentation du risque thromboembolique veineux est plus élevée pendant la première année d'utilisation. L'incidence des accidents thromboemboliques veineux associée à la grossesse est estimée à 60 cas pour 100 000 grossesses. Ces accidents thromboemboliques veineux sont d'évolution fatale dans 1 à 2% des cas.

Le risque d'accident thromboembolique veineux chez les utilisatrices de QLIRA est actuellement inconnu.

Certaines études épidémiologiques ont également associé l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs à base d'*éthinyloestradiol* à une augmentation du risque thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).

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

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

- douleur et/ou œdème d'une jambe ;
- douleur importante et brutale dans la poitrine, irradiant ou non dans le bras gauche ;
- dyspnée brutale ;
- apparition soudaine d'une toux ;
- céphalées inhabituelles, sévères, prolongées ;
- cécité brutale, partielle ou totale ;
- diplopie ;
- troubles du langage ou aphasie ;
- vertiges ;
- collapsus avec ou sans convulsions focalisées ;
- survenue brutale d'une parésie ou d'un engourdissement très important d'un hémicorps ou d'une partie du corps ; troubles moteurs ;
- abdomen aigu.

Chez les utilisatrices de contraception estroprogestative, le risque d'événements thromboemboliques veineux augmente :

- avec l'âge ;
- en cas d'antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques veineux (dans la fratrie ou chez un parent relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, il convient de demander l'avis d'un spécialiste avant de prescrire une contraception orale ;
- en cas d'immobilisation prolongée, d'intervention chirurgicale majeure, de chirurgie des membres inférieurs ou de traumatisme important. Dans ces cas, il est recommandé d'interrompre la contraception (au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale programmée) et de ne la reprendre que deux semaines au moins après reprise d'une mobilité complète. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si la contraception orale n'a pas été interrompue à l'avance ;
- avec l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²).

La responsabilité des varices et des thrombophlébites superficielles dans la survenue ou l'aggravation d'une thrombose veineuse n'est pas établie.

Le risque d'événements thromboemboliques artériels ou d'accident vasculaire cérébral augmente :

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

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

Il sera tenu compte de l'augmentation du risque thromboembolique veineux survenant lors du post-partum (voir rubrique 4.6).

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

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

- Cancers

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs oraux 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 contraception orale combinée. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une contraception orale combinée. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de COC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

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

- Autres pathologies

Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie peuvent avoir un risque accru de pancréatite en cas d'utilisation d'une contraception orale combinée.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous contraception orale combinée mais rarement cliniquement significative. Si toutefois une hypertension durable cliniquement significative devait s'installer lors de l'utilisation de la pilule, il serait prudent d'interrompre la prise de la pilule et de traiter l'hypertension. Cette contraception 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 COC, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ai pu être établie : ictère et/ou prurit dû(s) à une cholestase ; lithiase biliaire ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpès gravidique ; hypoacusie 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 des contraceptifs oraux jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récurrence d'un ictère cholestatique survenu initialement lors de la grossesse ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les contraceptifs oraux combinés.

Bien que les COC puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, il n'a pas été mis en évidence de besoin de modifier le traitement chez les diabétiques utilisant une contraception orale faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques sous contraceptif oral combiné doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de son instauration.

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

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

Les estrogènes peuvent causer une rétention hydrique, de ce fait les patientes avec un dysfonctionnement cardiaque ou rénal doivent être soigneusement surveillées. Le taux des estrogènes circulants peut être augmenté

après administration de QLIRA, les patientes avec une insuffisance rénale terminale doivent donc être étroitement surveillées.

Chaque comprimé ne contient pas plus de 50 mg de lactose. En tenir compte chez les patientes atteintes d'une pathologie héréditaire rare telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou sous un régime dépourvu de lactose.

Examen clinique

L'instauration ou la reprise du traitement par la pilule estroprogestative doit être précédée du recueil des antécédents médicaux complets (y compris les antécédents familiaux) et d'un examen clinique. Une éventuelle grossesse devra être exclue. Un examen clinique complet, incluant une mesure de la pression artérielle doit être effectué, en tenant compte des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde (voir rubrique 4.4). Il sera conseillé aux femmes de lire attentivement la notice du produit et de respecter les recommandations qu'elle contient. La fréquence et la nature des examens pratiqués tiendront compte des recommandations médicales établies et seront adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées que les contraceptifs oraux ne protègent pas contre l'infection à VIH (SIDA) ou les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité d'une COC peut être diminuée par exemple dans les cas suivants : oubli de comprimé actif (voir rubrique 4.2), troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) durant la prise de comprimé actif ou de prise concomitante de certains traitements (voir rubrique 4.5).

Troubles du cycle

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

Sur la base des carnets patientes issus d'une étude clinique comparative, le pourcentage de femmes par cycle, sous QLIRA, chez lesquelles surviennent des saignements intra-cycliques était de 10 à 18%.

Bien que n'étant pas enceintes, les utilisatrices de QLIRA peuvent présenter une aménorrhée. Selon les carnets patientes des études, une aménorrhée peut se produire dans environ 15% des cycles.

Si QLIRA a été pris conformément aux recommandations décrites dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Si la prise de QLIRA n'a pas été suivie correctement avant la première hémorragie de privation manquante ou si celle-ci n'apparaît pas au cours de deux cycles consécutifs, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre l'utilisation de QLIRA.

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

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

NB : L'information relative à la prescription des médicaments associés doit être consultée pour identifier toute interaction éventuelle.

Les études d'interaction ont été menées uniquement sur des adultes.

Influence d'autres médicaments sur QLIRA

Les interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments peuvent induire des métrorragies et/ou conduire à l'échec de la contraception. Les interactions suivantes proviennent en général de la littérature relative aux pilules estroprogestatives ou ont été évaluées lors des essais cliniques de QLIRA.

Le diénogest est un substrat du cytochrome P450 (CYP) 3A4.

Des interactions sont possibles avec la phénytoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine et la rifampicine. Ces interactions ont également été suspectées avec l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, les médicaments contre le VIH (par exemple ritonavir et/ou névirapine), la griséofulvine et le millepertuis (*hypericum perforatum*, plante médicinale). Il semble que le mécanisme de cette interaction repose sur les propriétés d'induction des enzymes hépatiques (par exemple les enzymes CYP3A4) de ces médicaments pouvant aboutir à une clairance accrue des hormones sexuelles.

L'induction enzymatique maximale n'apparaît, en général, pas avant 2-3 semaines, mais peut se prolonger au moins 4 semaines après arrêt du traitement.

Dans une étude clinique, la rifampicine, puissant inducteur du CYP 3A4, a engendré des réductions significatives des concentrations à l'état d'équilibre et des expositions systémiques au diénogest et à l'estradiol. Les ASC (0-24h) du diénogest et de l'estradiol à l'état d'équilibre ont été réduites respectivement de 83 % et 44 %.

Les femmes prenant pendant une courte durée (jusqu'à une semaine) un médicament appartenant à l'une des classes mentionnées ci-dessus ou d'autres substances actives autres que la rifampicine doivent utiliser temporairement, en plus de leur contraception orale, pendant toute la durée de ce traitement et pendant les 14 jours qui suivent l'arrêt du traitement, une méthode contraceptive mécanique complémentaire.

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

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

Les inhibiteurs de l'enzyme CYP3A4 connus, comme les azolés antifongiques, la cimétidine, le vérapamil, les macrolides, le diltiazem, les antidépresseurs et le jus de pamplemousse, peuvent accroître les concentrations plasmatiques du diénogest.

Dans une étude clinique recherchant les effets des inhibiteurs CYP3A4 (kétoconazole, érythromycine), les taux plasmatiques de diénogest et d'estradiol à l'état d'équilibre ont été augmentés. L'administration concomitante du kétoconazole, puissant inhibiteur d'enzyme CYP3A4, a résulté en une augmentation respective de 186 % et 57 % des ASC (0-24 h) à l'état d'équilibre pour le diénogest et l'estradiol. L'administration concomitante de l'érythromycine, inhibiteur modéré, a augmenté les ASC (0-24 h) du diénogest et de l'estradiol à l'état d'équilibre respectivement de 62 % et 33 %. L'effet clinique de ces interactions n'est pas connue.

Des échecs de contraception ont aussi été reportés avec des antibiotiques tels que les pénicillines et les tétracyclines. Le mécanisme de cet effet n'est pas élucidé.

Influence de QLIRA sur d'autres médicaments

Les contraceptifs oraux peuvent modifier le métabolisme de certaines autres substances actives. Les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent donc être soit augmentées (par exemple cyclosporine) ou diminuées (par exemple la lamotrigine).

La pharmacocinétique du nifedipine n'a pas été affectée par l'administration concomitante de 2 mg de diénogest + 0,03 mg d'éthinylestradiol ; cela confirme les résultats des études *in vitro*, qui indiquent que l'inhibition des enzymes CYP par QLIRA est peu probable à la dose thérapeutique.

Examens biologiques

L'utilisation de contraceptifs stéroïdiens peut influencer 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 coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans la limite de la normale.

4.6. Grossesse et allaitement

QLAIRA n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse sous QLAIRA, son utilisation devra être interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques concernant les contraceptifs oraux combinés (COCs) à base d'*éthinyloestradiol* n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un COC avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un COC a été pris par erreur au cours de la grossesse. Des études chez l'animal ne signalent pas de risque de toxicité pour les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3).

Les COCs 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 COCs peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs stéroïdiens et/ou de leurs métabolites dans le lait et affecter l'enfant.

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

QLAIRA n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous décrit les effets indésirables (EI) selon la classification système-organe MedDRA. Le terme MedDRA le plus approprié (version 12.0) pour décrire un certain type de réaction est répertorié. Les synonymes ou les pathologies liées ne sont pas répertoriés, mais doivent également être pris en compte. Les fréquences sont issues de données d'essais cliniques. Les effets indésirables ont été enregistrés au cours de 5 études de phase III (N = 2266 femmes à risque de grossesse, N = 264 femmes souffrant de saignements utérins anormaux sans pathologie organique désirant une contraception orale) et considérés comme au moins potentiellement liés à l'utilisation de QLAIRA. Tous les EI répertoriés dans la catégorie « rare » ont été observés chez 1 à 2 volontaires, soit une fréquence de < 0,1 %.

N = 2530 femmes (100,0 %)

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
Infections et infestations		Infection fongique Infection vulvo-vaginale mycosique ¹ Infection vaginale	Candidose Herpès oral Maladie inflammatoire pelvienne Syndrome d'histoplasmose oculaire présumé <i>Pityriasis versicolor</i> Infection des voies urinaires Vaginite bactérienne
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit	Rétention hydrique Hypertriglycémie
Affections psychiatriques		Dépression/humeur déprimée Troubles émotionnels ² Insomnie Baisse de libido ³ Troubles mentaux Changement d'humeur ⁴	Agressivité Anxiété Dysphorie Augmentation de la libido Nervosité Cauchemars

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
			Agitation Troubles du sommeil Stress
Affections du système nerveux	Céphalées ⁵	Etourdissements Migraine ⁶	Troubles de l'attention Paresthésie Vertiges
Affections oculaires			Intolérance aux lentilles de contact Sécheresse des yeux Gonflement des yeux
Affections cardiaques			Infarctus du myocarde Palpitations
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur Hypertension	Saignement des varices Hypotension Phlébite superficielle Douleur veineuse
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale ⁷ Nausées	Diarrhées Vomissements	Constipation Sécheresse de la bouche Dyspepsie Reflux gastro-oesophagien
Affections hépatobiliaires		Élévation des enzymes hépatiques ⁸	Hyperplasie nodulaire hépatique focale Cholécystite chronique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné ⁹	Alopécie Hyperhidrose Prurit ¹⁰ Eruption cutanée ¹¹	Réaction allergique cutanée ¹² Chloasma Dermatite Hirsutisme Hypertrichose Neurodermatite Troubles de la pigmentation Séborrhée Troubles cutanés ¹³
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Spasmes musculaires	Douleur dorsale Douleur dans la mâchoire Sensation de lourdeur
Affections du rein et des voies urinaires			Douleur des voies urinaires
Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée Gêne mammaire ¹⁴ Dysménorrhée Saignements intra-cycliques (Métrorragies) ¹⁵	Hypertrophie mammaire ¹⁶ Tuméfaction mammaire Dysplasie cervicale Saignements utérins anormaux Dyspareunie Fibrose kystique du sein Ménorragies Trouble menstruel Kyste ovarien	Hémorragie de privation anormale Tumeur bénigne du sein Cancer du sein in situ Kyste mammaire Écoulements mammaires Polype cervical Erythème cervical Saignement coïtal Galactorrhée

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
		Douleurs pelviennes Syndrome prémenstruel Léiomyome utérin Spasme utérin Saignements utérins / vaginaux, incl. spottings ¹⁷ Pertes vaginales Sécheresse vulvo-vaginale	Pertes génitales Hypoménorrhée Retards de menstruation Rupture du kyste ovarien Odeurs vaginales Sensation de brûlure vulvo-vaginale Gêne vulvo-vaginale
Troubles du système lymphatique et sanguin			Lymphadénopathie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme Dyspnée Epistaxis
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Irritabilité Oedème ¹⁸	Douleurs dans la poitrine Malaise Fièvre
Investigations	Prise de poids	Perte de poids Modifications de la pression artérielle ¹⁹	Frottis cervical anormal

¹ incluant candidose vulvo-vaginale et prélèvement fongique cervical identifié

² incluant pleurs et labilité émotionnelle

³ incluant perte de la libido

⁴ incluant humeur altérée et sautes d'humeur

⁵ incluant céphalée de tension et céphalée d'origine sinusale

⁶ incluant migraine avec aura et migraine sans aura

⁷ incluant distension abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse

⁸ incluant alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée et gamma-glutamyltransférase augmentée

⁹ incluant acné pustuleuse

¹⁰ incluant prurit généralisé et éruption cutanée pruritique

¹¹ incluant éruption maculaire

¹² incluant dermatite allergique et urticaire

¹³ incluant tiraillement de la peau

¹⁴ incluant douleurs et sensibilité mammaires, troubles et douleurs des mamelons

¹⁵ incluant menstruations irrégulières

¹⁶ incluant gonflement mammaire

¹⁷ incluant hémorragie vaginale, hémorragie génitale et hémorragie utérine

¹⁸ incluant œdème périphérique

¹⁹ incluant pression artérielle augmentée et pression artérielle diminuée

La survenue des aménorrhées et des saignements intra-cycliques, basée sur les carnets patientes, est résumée en rubrique 4.4 « Troubles du cycle ».

Les effets indésirables graves suivants observés chez des femmes utilisatrices de contraceptifs oraux combinés sont également décrits à la rubrique 4.4. :

- accidents thromboemboliques veineux ;
- accidents thromboemboliques artériels ;

- hypertension
- tumeurs hépatiques ;
- survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec les contraceptifs oraux n'est pas certaine : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, migraine, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ;
- chloasma ;
- perturbations chroniques ou sévères de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt de la contraception orale jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique ;
- survenue ou aggravation des symptômes d'angioedème par les estrogènes exogènes chez les femmes présentant un angioedème héréditaire.

La fréquence de diagnostic du cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, cette augmentation est faible par rapport au risque général de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation d'un contraceptif oral reste inconnue (voir rubriques 4.3 et 4.4).

En plus des réactions indésirables susmentionnées, des cas d'érythème noueux, d'érythème polymorphe, d'écoulement et d'hypersensibilité mammaire ont été observés sous traitement par pilules estroprogestatives à base d'éthinylestradiol. Si ces symptômes n'ont pas été signalés lors des essais cliniques de QLIRA, leur possible survenue sous QLIRA ne saurait toutefois être exclue.

4.9. Surdosage

Aucun effet délétère grave lié au surdosage n'a été signalé. Les symptômes susceptibles d'apparaître dans le cas d'un surdosage de comprimés actifs sont les suivants : nausées, vomissements et chez les petites filles, légers saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et Estrogènes, préparations séquentielles

Code ATC : G03AB

Dans les études cliniques effectuées avec QLIRA dans l'Union Européenne et aux USA/Canada les indices de Pearl suivants ont été calculés :

Indice de Pearl (18 – 50 ans)

- Echec de la méthode : 0,42 (limite supérieure 95% CI 0,77)
- Echec de la patiente + échec de la méthode : 0,79 (limite supérieure 95% CI 1,23)

Indice de Pearl (18 – 35 ans)

- Echec de la méthode : 0,51 (limite supérieure 95% CI 0,97)
- Echec de la patiente + échec de la méthode : 1,01 (limite supérieure 95% CI 1,59)

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

Le schéma de QLIRA consiste en une diminution progressive du dosage en œstrogène et une augmentation progressive du dosage en progestatif qui peut être utilisé pour traiter des saignements menstruels abondants en l'absence de pathologie organique, symptômes parfois appelés saignements utérins anormaux.

Deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle de méthodologie similaire ont été menées pour évaluer l'efficacité et la sécurité de QLIRA chez des femmes présentant des saignements utérins anormaux et désirant une contraception orale. Au total, 269 femmes ont été randomisées sous QLIRA et 152 patientes sous placebo.

Après 6 mois de traitement, la perte sanguine menstruelle médiane a diminué de 88% (de 142 ml à 17 ml) dans le groupe QLIRA et de 24% (de 154 ml à 117 ml) dans le groupe placebo.

Après 6 mois de traitement, la proportion de femmes qui étaient complètement exemptes de saignements utérins anormaux était de 29% dans le groupe QLIRA et de 2% dans le groupe placebo.

L'œstrogène contenu dans QLIRA est le valérate d'œstradiol, un ester du 17 β -œstradiol humain naturel (1 mg de valérate d'œstradiol correspond à 0,76 mg de 17 β -œstradiol). Cet œstrogène diffère des œstrogènes que sont l'éthinylestradiol ou sa prodrogue, le mestranol utilisés dans d'autres pilules œstroprogestatives par l'absence d'un groupement éthynyl en position 17 alpha.

Le diénogest est un dérivé de la nortestostérone dépourvu d'activité androgénique mais exerçant plutôt une activité anti-androgénique correspondant à un tiers environ de celle de l'acétate de cyprotérone. Le diénogest se lie au récepteur de la progestérone présent dans l'utérus humain avec 10% seulement de l'affinité relative de la progestérone. Malgré sa faible affinité pour le récepteur de la progestérone, le diénogest exerce un puissant effet progestatif *in vivo*. Le diénogest ne présente aucune activité androgénique, minéralocorticoïde ou glucocorticoïde significative *in vivo*.

L'histologie endométriale a été examinée pour un sous-groupe de patientes (n=218), lors d'un essai clinique, après 20 cycles de traitement. Aucune anomalie n'a été notée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

• Diénogest

Absorption

Administré par voie orale, l'absorption du diénogest est rapide et presque complète. Le pic de concentration sérique de 90,5 ng/ml est atteint environ 1 heure après administration orale du comprimé de QLIRA contenant 2 mg de valérate d'œstradiol + 3 mg de diénogest. La biodisponibilité est d'environ 91 %. Les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest sont proportionnelles à la dose sur une plage de 1 à 8 mg.

La prise concomitante d'aliments ne présente aucun effet clinique significatif sur le taux et le degré d'absorption du diénogest.

Distribution

Une partie relativement importante des 10 % de diénogest en circulation se trouve sous forme libre, tandis que les 90 % restants environ sont liés de façon non spécifique à l'albumine. Le diénogest ne se lie pas aux protéines de transport spécifiques que sont la SHBG et la transcortine. Le volume de distribution à l'équilibre (V_d ,éq.) du diénogest est de 46 l après administration intraveineuse de 85 μ g de 3 H-diénogest.

Métabolisme

Le diénogest est presque intégralement métabolisé par les voies de métabolisation connues des stéroïdes (hydroxylation, conjugaison), principalement par le CYP3A4. Les métabolites pharmacologiquement inactifs sont rapidement excrétés, si bien que le diénogest constitue la fraction majeure dans le plasma, comptant pour environ 50% des composés dérivés circulants du diénogest. La clairance totale, après administration intraveineuse de 3 H-diénogest, a été évaluée à 5,1 l/h.

Élimination

La demi-vie plasmatique du diénogest est d'environ 11 heures. Le diénogest subit un métabolisme intense et seulement 1% du médicament est excrété sans modification. Le ratio d'excrétion urinaire/fécale est de 3/1 environ après administration orale de 0,1 mg/kg. Après administration orale, 42 % de la dose sont éliminés dans les 24 premières heures et 63 % dans les 6 jours, par excrétion rénale. Au total, 86 % de la dose sont excrétés dans les urines et les selles en l'espace de 6 jours.

Conditions à l'état d'équilibre

Les taux de SHBG n'ont pas d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest. L'équilibre est atteint au bout de 3 jours à posologie constante (3 mg de diénogest associés à 2 mg de valérate d'estradiol). Les concentrations sériques minimales, maximales et moyennes à l'équilibre sont respectivement de 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml et 33,7 ng/ml. Le rapport d'accumulation moyen pour l'ASC (0-24 h) a été évalué à 1,24.

- **Valérate d'estradiol**

Absorption

Après administration orale, le valérate d'estradiol est absorbé en totalité. Un clivage donnant de l'estradiol et de l'acide valérique se produit lors de l'absorption par la muqueuse intestinale ou au cours du premier passage hépatique. De ce processus résulte l'estradiol et ses métabolites, l'estrone et l'estriol. Les concentrations sériques maximales de 70,6 pg/ml d'estradiol sont atteintes 1,5 à 12 heures après ingestion unique d'un comprimé contenant 3 mg de valérate d'estradiol au Jour 1.

Métabolisme

L'acide valérique est métabolisé très rapidement. Après administration orale, 3 % environ de la dose se trouvent directement biodisponibles sous forme d'estradiol. L'estradiol est très largement soumis à l'effet du premier passage et une partie considérable de la dose administrée est déjà métabolisée par la muqueuse gastro-intestinale. Si l'on ajoute à cela la biotransformation hépatique présystémique, 95 % environ de la dose administrée par voie orale est métabolisée avant d'atteindre la circulation systémique. Les principaux métabolites sont l'estrone, le sulfate d'estrone et le glucuronide d'estrone.

Distribution

Dans le sérum, l'estradiol est lié à 38 % avec la SHBG, à 60 % avec l'albumine et les 2-3 % restants sont en circulation sous forme libre. L'estradiol peut avoir un léger effet inducteur, en fonction de la dose, sur les concentrations sériques de la SHBG. Au 21^{ème} jour du cycle de traitement, le taux de SHBG a atteint 148 % environ du taux initial, puis il est redescendu à 141 % environ du taux initial au 28^{ème} jour (fin de la phase placebo). Un volume de distribution apparent d'environ 1,2 l/kg a été observé après administration IV.

Élimination

La demi-vie plasmatique de l'estradiol en circulation est d'environ 90 min. Après administration orale, la situation est toutefois différente. En raison de la quantité importante de sulfate et de glucuronide d'estrogène en circulation, et du fait du cycle entéro-hépatique, la demi-vie finale de l'estradiol après administration orale est un paramètre composite qui dépend de tous ces processus et se situe dans une plage de 13 à 20 h environ.

L'estradiol et ses métabolites sont principalement excrétés dans les urines, et seuls 10 % environ dans les selles.

Conditions à l'état d'équilibre

Les taux de SHBG ont une influence sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'estradiol. Chez la jeune femme, le taux d'estradiol plasmatique est une valeur composite intégrant l'estradiol endogène et l'estradiol généré par QLAIIRA. Pendant la phase de traitement par 2 mg de valérate d'estradiol + 3 mg de diénogest, les concentrations sériques maximale et moyenne de l'estradiol à l'équilibre sont respectivement de 66,0 pg/ml et 51,6 pg/ml. Les concentrations minimales de l'estradiol se maintiennent à un niveau stable pendant la totalité des 28 jours du cycle, sur une plage de 28,7 pg/ml à 64,7 pg/ml.

Populations spécifiques

Les caractéristiques pharmacocinétiques de QLAIRA n'ont pas été étudiées sur les patientes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, et de toxicité des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Une étude de carcinogénèse avec le diénoGEST chez les souris, et une étude plus limitée chez les rats n'ont révélé aucune augmentation des tumeurs, cependant, il est bien connu qu'en raison de leur action hormonale, les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et de certaines tumeurs hormonodépendantes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé pelliculé actif

Noyau :

Lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, povidone K25 (E1201), stéarate de magnésium (E572).

Pelliculage :

Hypromellose type 2910 (E464), macrogol 6000, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172) et/ou oxyde de fer jaune (E172)

Comprimé pelliculé placebo (inactif)

Noyau :

Lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone K25 (E1201), stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage :

Hypromellose type 2910 (E464), talc (E553b), dioxyde de titane (E171)

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC transparent / Aluminium dans une pochette en carton.

- Présentation

1 x 28 comprimés pelliculés

3 x 28 comprimés pelliculés

6 x 28 comprimés pelliculés

Chaque plaquette (28 comprimés pelliculés) contient dans l'ordre : 2 comprimés jaune foncé, 5 comprimés rouges, 17 comprimés jaune clair, 2 comprimés rouge foncé et 2 comprimés blancs.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout déchet ou médicament non utilisé doit être éliminé selon les dispositions en vigueur.

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

BAYER SANTE

220 AVENUE DE LA RECHERCHE

59120 LOOS

Standard : 03 28 16 34 00

Pharmacovigilance (N°Vert) : 0800 87 54 54

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

390 948-4 ou 34009 390 948 4 7 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC transparent/Aluminium) ; boîte de 1 plaquette.

390 949-0 ou 34009 390 949 0 8 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC transparent/Aluminium) ; boîte de 3 plaquettes.

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

10 décembre 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

25 janvier 2011

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.

Non remboursé Séc. Soc.

En vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Bayer Santé, Parc Eurasanté, 220 Avenue de la recherche, 59373 LOOS Cedex.

Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer Santé : PR.France@bayer.com

V02/11