ANSM - Mis à jour le : 07/11/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CARLIN 75 microgrammes/20 microgrammes, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Gestodène..... 0,075 mg
Ethinylestradiol..... 0,020 mg

Pour un comprimé enrobé.

Excipient(s) à effet notoire : lactose, saccharose
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale.
La décision de prescrire CARLIN doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à CARLIN en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée (éventuellement avec un peu d'eau), pendant 21 jours consécutifs suivis d'un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

Mode d'administration

Voie orale.
Modalités d'instauration du traitement par CARLIN :

- Absence de contraception hormonale le mois précédent :

Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles.

- *Relais d'une autre méthode contraceptive estroprogestative (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou système transdermique (patch):*

Prendre de préférence le 1er comprimé de CARLIN le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés. En relais d'un anneau vaginal ou d'un patch, prendre le 1er comprimé de CARLIN de préférence le jour du retrait ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.

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

Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et CARLIN devra être débuté le lendemain de l'arrêt. Le relais d'un implant ou d'un SIU contenant un progestatif se fait le jour du retrait, ou le jour prévu pour la nouvelle injection s'il s'agit du relais d'un contraceptif injectable. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception non hormonale pendant les 7 premiers jours de traitement.

- *Après une interruption de grossesse du premier trimestre :*

Il est possible de débuter CARLIN immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.

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

Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thrombo-embolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est débuté plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement: voir rubrique 4.6.

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés.

L'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse.

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1er comprimé de la plaquette suivante.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **dans les 12 heures** qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre la prise du COC normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures après l'heure normale de la prise,** la sécurité contraceptive n'est plus assurée. En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes doivent être connues car nécessaires pour choisir la conduite à tenir :

1. L’intervalle entre 2 plaquettes ne doit jamais dépasser 7 jours ;
2. Sept jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d’obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

En conséquence, les conseils suivants pourront être donnés dans le cadre de la pratique quotidienne.

- Semaine 1:

Il devra être demandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.

Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Une contraception mécanique complémentaire (préservatifs par exemple) est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant l’oubli, il existe un risque de grossesse.

Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.

- Semaine 2 :

Il devra être recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l’oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.

Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle.

Si les comprimés ont été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il devra être recommandé aux femmes de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours.

- Semaine 3:

Le risque de diminution de l'activité contraceptive est maximal en raison de la proximité de l’arrêt de 7 jours. Il est cependant possible d'empêcher la diminution de l'effet contraceptif en ajustant comme suit les modalités de prise des comprimés :

- Si la femme a pris correctement tous les comprimés pendant les 7 jours précédant l'oubli d'un comprimé, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Il est possible de suivre l'un des 2 schémas de prise décrits ci-dessous.

- Dans le cas contraire, il devra être recommandé aux femmes de suivre le premier schéma de prise et d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours suivants.

Schéma 1 :

Il sera recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si deux comprimés doivent être pris en même temps. Les comprimés suivants seront ensuite pris à l'heure habituelle. La plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la précédente, c'est-à-dire sans arrêt entre les deux plaquettes. Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin de la seconde plaquette, mais des spottings (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies peuvent être observés pendant la durée de prise des comprimés.

Schéma 2 :

Un arrêt de la prise des comprimés de la plaquette en cours peut alternativement être conseillé aux femmes dans cette situation. Dans ce cas, un arrêt de 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, devra être respecté avant de commencer la plaquette suivante.

Chez une femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation entre les deux plaquettes devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :

La survenue de troubles digestifs, tels que vomissements ou diarrhée, dans les 3-4 heures suivant la prise peut entraîner une inefficacité transitoire de la méthode par réduction de l'absorption d'hormones et imposer la conduite à tenir préconisée en cas d'oubli de moins de 12 heures. Un comprimé actif d'une autre plaquette devra être pris. Si ces épisodes se répètent sur quelques jours, il est alors nécessaire de suivre les recommandations préconisées en cas d'oubli de plus de 12 heures. Dans le cas d'épisodes prolongés, une autre méthode contraceptive fiable doit être envisagée.

Informations complémentaires concernant les populations particulières :

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique

CARLIN est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'affections hépatiques sévères (voir rubrique 4.3).

Patientes atteintes d'insuffisance rénale

CARLIN n'a pas été étudié de façon spécifique chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

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 la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :
  - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]) ;
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S ;
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4) ;
  - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4).
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
  - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine) ;
  - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]) ;

- Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique) ;
- Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux ;
- Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
  - diabète avec symptômes vasculaires,
  - hypertension artérielle sévère,
  - dyslipoprotéinémie sévère.

- 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 : organes génitaux ou des seins) ;
- Saignements vaginaux d'origine non identifiée ;
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

CARLIN est contre-indiqué en association avec le millepertuis (voir rubrique 4.5) :

CARLIN est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, le dasabuvir ou des médicaments contenant l'association glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par CARLIN doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de CARLIN doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que CARLIN, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à CARLIN, 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 estime[1] que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du gestodène, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6[2] chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

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

[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

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

Facteurs de risque de TEV

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).

CARLIN 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/m²)	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, intervention chirurgicale 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 de la pilule (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 CARLIN 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 devra 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 intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

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

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

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

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

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

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

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

- apparition soudaine et 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 (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). CARLIN est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3).

Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	

Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA

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

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;

- sensation d’encombrement, d’indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

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 le papillomavirus humain (HPV).

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

L'utilisation de contraceptifs oraux plus fortement dosés (50 µg éthinylestradiol) 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 :

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'une contraception orale combinée.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous contraception orale combinée : rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate de la contraception orale n'est justifiée que dans ces rares cas.

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

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 contraceptifs oraux combinés, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angio-oedème héréditaire ou acquis.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des contraceptifs oraux combinés jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les contraceptifs oraux.

Les contraceptifs oraux combinés 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 une contraception orale combinée faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol).

Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une contraception orale combinée.

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 combinés doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par CARLIN, 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 CARLIN 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'un COC peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) 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 combinés, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

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

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie 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 cette contraception.

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

NB : Le résumé des caractéristiques du produit des médicaments associés doit être consulté pour identifier toute interaction éventuelle

Les interactions entre les contraceptifs estroprogestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs.

La diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et des irrégularités menstruelles et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estroprogestatif.

Une induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les premières semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer environ 4 semaines.

Associations contre-indiquées

+**Millepertuis**

Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

+Inhibiteurs de protéases (ombitasvir, paritaprévir et dasabuvir)

, ritonavir, , glécaprévir et du pibrentasvir

Augmentation de l'hépatotoxicité.

Interactions pharmacodynamiques :

Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et

dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3).Par conséquent, les utilisatrices de CARLIN doivent donc changer pour une méthode alternative de contraception (par exemple une contraception progestative seule ou des méthodes non hormonales) avant de commencer un traitement avec ces associations de médicaments.. CARLIN pourra être repris 2 semaines après l'arrêt du traitement avec ces associations de médicaments.

Associations déconseillées

+ Inducteurs enzymatiques:

Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne primidone, carbamazépine, oxcarbazépine), rifabutine, rifampicine, efavirenz, névirapine, dabrafénib, enzalutamide.

Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+**Lamotrigine (voir aussi ci-dessous Association nécessitant des précautions d'emploi)**

Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Eviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.

+**Modafinil**

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil en raison de son potentiel inducteur enzymatique. Utiliser des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.

+**Nelfinavir**

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+**Elvitégravir**

Diminution des concentrations d'éthinylestradiol, avec risque de moindre efficacité contraceptive. De plus, augmentation des concentrations du progestatif.

Utiliser de préference un estroprogestatif contraceptif avec au moins 30 ?g d'éthinylestradiol ou une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+**Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir**

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal dûe à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+**Topiramate**

Pour des doses de topiramate supérieures ou égales à 200 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

+**Vémurafénib**

Risque de diminution des concentrations des estroprogestatifs, avec pour conséquence un risque d'inefficacité.

+**Pérampanel**

Pour des doses de pérampanel ? 12 mg/j : risque de diminution de l'efficacité contraceptive.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

+Lorsqu'ils sont co-administrés avec les contraceptifs estroprogestatifs, beaucoup de **médicaments utilisés dans le traitement des infections à VIH (SIDA) ou HCV (hépatite C)** (de type inhibiteurs de protéases et inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse) peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de l'estrogène ou du progestatif. Ces changements peuvent avoir une incidence clinique dans certains cas. Se référer au RCP de chaque spécialité indiquée dans le traitement du VIH ou VHC (inhibiteurs de protéases ou inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) pour des recommandations spécifiques.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+**Bosentan**

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal.

Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+**Griséofulvine**

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+**Lamotrigine**

Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.

+**Rufinamide**

Diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

Associations à prendre en compte

+**Etoricoxib**

Augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.

Il a été montré que, prises de manière concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0.035 mg d'éthinylestradiol, des doses quotidiennes de 60 à 120 mg d'étoricoxib augmentaient respectivement de 1,4 à 1,6 fois les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol.

+**Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques)**

Les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (ex : itraconazole, voriconazole, fluconazole), le vérapamil, les macrolides (ex : clarithromycine, erythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations de l'estrogène, du progestatif ou des deux. Cependant la portée clinique de ces observations n'est pas connue.

+**Effets des contraceptifs oraux combinés sur les autres médicaments**

Les contraceptifs oraux peuvent modifier le métabolisme de certains autres médicaments. Leurs concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent ainsi augmenter (par ex. ciclosporine) ou diminuer (par ex. lamotrigine).

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, entraînant ainsi une augmentation légère (par ex. théophylline) ou modérée (par ex. tizanidine) de leurs concentrations plasmatiques

Interactions pharmacodynamiques :

L'administration concomitante avec les médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine, ou glécaprévir/pibrentasvir peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (voir rubriques 4.3 et 4.4). Les utilisatrices de CARLIN doivent donc changer pour une méthode alternative de contraception (par exemple une contraception progestative seule ou des méthodes non hormonales) avant de commencer un traitement avec ce schéma thérapeutique combiné. CARLIN pourra être repris 2 semaines après l'arrêt du traitement avec ce schéma thérapeutique combiné.

Examens biologiques :

L'utilisation d'associations estroprogestatives 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 corticosteroid-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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

CARLIN n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.

Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.

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

Allaitement

En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.

Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4.

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestatifs oraux :

Les effets indésirables les plus fréquemment (> 10 %) rapportés par les patientes durant les essais cliniques de phase III et durant le suivi du produit après commercialisation ont été les céphalées incluant les migraines, et les saignements/spottings.

Autres effets indésirables rapportés au cours de l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs :

	Fréquent (? 1/100 et 1/10)	**Peu fréquent (? 1/1000 et 1/100)**	**Rare (?1/10000 et 1/1000)**	**Très rare (1/10000)**	**Fréquence inconnue)**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique).	
Infections et infestations	Vaginite incluant candidose vaginale.				
Affections du système immunitaire			Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angioedème, troubles circulatoire et respiratoire sévères.	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé.	Aggravation des symptômes d'un angio-œdème héréditaire ou acquis
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution).	Intolérance au glucose.	Exacerbation d'une porphyrie.	
Affections psychiatriques	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido.				
Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement.			Exacerbation d'une chorée.	
Affections oculaires			Irritation par les lentilles de contact.	Névrite optique,	

Affections vasculaires		Hypertension artérielle.	Thrombo-embolie veineuse ; thrombo-embolie artérielle		
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement, douleur abdominale.	Crampes abdominales, ballonnement.		Pancréatite	Colite ischémique.
Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatique	Lithiase biliaire, cholestase	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Rash, chloasma (mélasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopécie.	Erythème noueux.	Erythème multiforme.	
Affections du rein et des voies urinaires				Syndrome hémolytique urémique.	
Affections des organes de la reproduction et du sein	Douleur et tension mammaire, dysménorrhée, modification des sécrétions vaginales et des règles				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique/œdème, Modification du poids (augmentation ou diminution).				
Investigations		Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie			

Les effets indésirables graves suivants observés chez des femmes utilisatrices de contraceptifs oraux estroprogestatifs sont également décrits à la rubrique 4.4 (fréquence inconnue) ***:***

Tumeurs

- La fréquence de diagnostic du cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux estroprogestatifs. 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 estroprogestatif reste inconnue.

Autres affections

- Survenue ou aggravation d'affections pour lesquelles la responsabilité des contraceptifs oraux estroprogestatifs n'a pu être établie: herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose, épilepsie, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique,

- Perturbations de la fonction hépatique.

Interactions

Des saignements intermenstruels et/ou un échec de la contraception peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux (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.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec CARLIN.

L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans un tel cas sont les suivants: nausées, vomissements et hémorragie de privation. L'hémorragie de privation peut également se produire chez les jeunes filles, avant leur ménarche, si elles prennent accidentellement le médicament. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : PROGESTATIFS ET ESTROGENES EN ASSOCIATION FIXE, code ATC : G03AA10

(G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles).

Estroprogestatif combiné minidosé monophasique.

Indice de Pearl corrigé : 0.07 (19 095 cycles).

Le taux d'échec peut augmenter en cas de prise incorrecte ou d'oubli de comprimés.

L'efficacité contraceptive de CARLIN résulte de trois actions complémentaires :

- Au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire par inhibition de l'ovulation,
- Au niveau de la glaire cervicale qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes,
- Au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Ethinylestradiol

- Rapidement et complètement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal,

- Le pic plasmatique est atteint en 1-2 heures,
- Par effet de premier passage, la biodisponibilité est environ de 45%,
- L'éthinylestradiol est lié à l'albumine et augmente la capacité de liaison de la SHBG,
- La demi-vie d'élimination est d'environ 28 heures,
- L'éthinylestradiol est d'abord métabolisé par hydroxylation aromatique, puis méthylé et hydroxylé en métabolites libres, glucuro ou sulfoconjugués,
- Les dérivés conjugués subissent un cycle entérohépatique,
- 40% environ des métabolites sont éliminés dans l'urine, 60% environ par les fèces.
- *In vitro*, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, de même qu'un inhibiteur irréversible des CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

Gestodène :

- Rapidement et complètement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal,
- Le pic plasmatique est atteint en 1-2 heures,
- Il n'existe pas d'effet de premier passage et la biodisponibilité est complète,
- Le gestodène est très lié à la SHBG,
- La demi-vie d'élimination est d'environ 18 heures.
- Le noyau A est réduit, puis glucuroconjugué,
- 50% environ du gestodène est éliminé dans l'urine, 33% environ par les fèces.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques ont été menées sur chaque composant et leur association.

Les études de toxicité aiguë n'indiquent pas de risque particulier en cas d'ingestion accidentelle d'une forte dose de contraceptif.

Les études en administration réitérée ne montrent pas de risque particulier chez l'humain. Les études de toxicité à long terme n'indiquent pas de potentiel tumorigène.

Cependant, il est connu que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.

Les études d'embryotoxicité et de tératogénicité, et des fonctions de reproduction ne montrent pas de risques particuliers. En cas d'usage correct des estroprogestatifs, il est cependant impératif d'arrêter immédiatement le traitement en cas de prise intempestive en début de grossesse.

Les études de mutagénèse *in vitro* et *in vivo* n'ont pas montré de potentiel mutagène de l'éthinylestradiol et du gestodène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone K25, stéarate de magnésium.
Enrobage : saccharose, carbonate de calcium (E170), talc, macrogol 6 000, povidone K90, cire de lignite.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

21 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).
Boîtes de 1 ou 3 plaquette(s).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

EFFIK
BATIMENT «LE NEWTON»
9-11 RUE JEANNE BRACONNIER
92366 MEUDON LA FORET
FRANCE

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

- 34009 375 961 3 8 : 21 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). Boîte de 1 plaquette.
- 34009 375 963 6 7 : 21 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). Boîte de 3 plaquettes.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.