1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ANTIGONE 75 microgrammes, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Désogestrel..... 75 µg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose monohydrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé blanc, cylindrique, biconvexe et de diamètre approximatif 6,00 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour obtenir une efficacité contraceptive, ANTIGONE doit être utilisé suivant les prescriptions (voir « Comment prendre ANTIGONE 75 microgrammes, comprimé pelliculé » et « Comment débuter ANTIGONE 75 microgrammes, comprimé pelliculé ».

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

Aucune étude clinque n'a été réalisée sur les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucune étude clinique n'a été réalisée sur des patientes atteintes d'insuffisance hépatique. Vu que le métabolisme des hormones stéroïdes pourrait être altéré chez des patients souffrant d'affections hépatiques graves, l'utilisation de ANTIGONE chez des patients n'est pas indiquée tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale (voir section 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ANTIGONE chez les adolescentes de moins de 18 ans n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Comment prendre ANTIGONE 75 microgrammes, comprimé pelliculé

Un comprimé par jour sans interruption à la même heure, de sorte que l'intervalle entre la prise de 2 comprimés soit toujours de 24 heures.

Le premier comprimé doit être pris le premier jour des règles.

Par la suite, un comprimé doit être pris tous les jours de façon continue, sans tenir compte de possibles saignements.

Une nouvelle plaquette doit être commencée directement le lendemain du jour où la plaquette précédente a été terminée.

Comment débuter ANTIGONE 75 microgrammes, comprimé pelliculé

Pas de contraception hormonale préalable (au cours du mois précédent) :

La prise du premier comprimé doit commencer le premier jour du cycle menstruel de la femme (c'est à dire le premier jour des règles). Le traitement peut aussi être débuté entre le 2ème et le 5ème jour du cycle à condition d'utiliser une méthode contraceptive mécanique (par exemple le préservatif) pendant les sept premiers jours de prise d'ANTIGONE.

Après un avortement du premier trimestre :

Après un avortement du premier trimestre, il est recommandé de débuter le traitement immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser de méthode contraceptive supplémentaire mécanique.

Après un accouchement ou après un avortement du second trimestre :

Il faut recommander à la patiente de commencer n'importe quel jour entre les jours 21 et 28 après un accouchement ou un avortement de 2ème trimestre. En cas de début plus tardif, il faut lui recommander d'utiliser également une méthode barrière pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Cependant si des rapports ont déjà en lieu une grossesse doit être exclue avant de débuter l'utilisation d'ANTIGONE ou la patiente doit attendre ses premières règles.

Pour plus d'informations sur les femmes qui allaitent, voir la section 4.6.

Comment débuter ANTIGONE 75 microgrammes, comprimé pelliculé en relais d'autres méthodes contraceptives

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

La femme devra commencer ANTIGONE de préférence le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (c'est à dire le dernier comprimé contenant de la substance active) de son précédent COC ou le jour du retrait de l'anneau vaginal ou du patch transdermique. Dans ces cas, l'utilisation d'une contraception supplémentaire mécanique n'est pas nécessaire.

Toutes les méthodes contraceptives peuvent ne pas être disponibles dans tous les pays de l'Union Européenne.

La femme peut également commencer ANTIGONE au plus tard le jour suivant la période habituelle sans prise de comprimés ou sans utilisation de patch ou d'anneau, ou alors suivant la période de prise de placebo du précédent COC. Toutefois, l'utilisation d'une méthode contraceptive supplémentaire mécanique est recommandée pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

Relais d'une méthode uniquement progestative (pilule microprogestative, injection, implant ou dispositif intra-utérin libérant un progestatif) :

En relais d'une pilule microprogestative, la femme pourra faire le relais n'importe quel jour (en relais de l'implant ou d'un dispositif intra-utérin libérant un progestatif, le jour de leur retrait ; en relais d'un progestatif injectable, le jour prévu pour la prochaine injection).

Conseils en cas d'oubli d'un comprimé

La protection contraceptive peut être réduite si plus de 36 heures s'écoulent entre 2 comprimés.

Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise, prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le prochain comprimé à l'heure habituelle.

Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la femme devra prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté et prendre le prochain comprimé à l'heure habituelle, même si cela conduit à la prise de 2 comprimés en même temps. De plus, une méthode de contraception mécanique (par exemple le préservatif) devra être utilisée pendant les 7 jours suivants. Si cet oubli a eu lieu pendant la toute première semaine d'utilisation et que des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant cet oubli, il existe un risque de grossesse.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

Dans le cas de troubles gastro-intestinaux sévères, l'absorption peut ne pas être complète et des mesures de contraception supplémentaires doivent être prises.

Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, l'absorption peut ne pas être complète. Dans un tel cas, les conseils donnés dans la rubrique 4.2 concernant l'oubli d'un comprimé doivent être suivis.

Surveillance du traitement

Avant toute prescription, il est nécessaire d'effectuer un recueil des antécédents personnels et familiaux et un examen gynécologique est recommandé afin d'écarter une grossesse. Des troubles des règles, tels que oligomenorrhée ou aménorrhée doivent être recherchés avant la prescription.

L'intervalle entre les examens dépend des circonstances dans chaque cas individuel. Si le traitement prescrit peut influencer une maladie latente ou manifeste (voir rubrique 4.4), les examens de contrôle doivent être programmés en conséquence.

Lors de la prise régulière d'ANTIGONE, des saignements irréguliers peuvent apparaître. Si les saignements sont très fréquents ou irréguliers, une autre méthode de contraception doit être envisagée. Si les symptômes persistent, une cause organique doit être écartée.

La gestion de l'aménorrhée lors du traitement dépend de si les comprimés ont bien été pris selon les instructions et peut inclure un test de grossesse.

Le traitement doit être arrêté en cas de survenue d'une grossesse.

Les femmes doivent être averties qu'ANTIGONE ne protège pas du VIH (Sida) ni des autres maladies sexuellement transmissibles.

4.3. Contre-indications

- Accidents thrombo-emboliques veineux évolutifs.
- Présence ou antécédent de pathologie hépatique sévère, tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.
- Tumeurs connues ou suspectées sensibles aux stéroïdes sexuels.
- Hémorragie vaginale inexpliquée.

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En présence de l'une des affections ou de l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, les bénéfices de l'utilisation d'un progestatif devront être mesurés par rapport aux risques éventuels pour chaque patiente et discutés avec celle-ci avant qu'elle ne décide de commencer ANTIGONE. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou d'une première apparition de l'une de ces affections, la patiente devra contacter son médecin. Le médecin devra alors décider de l'arrêt éventuel de l'utilisation d'ANTIGONE.

Cancer du sein :

Le risque de cancer du sein augmente généralement avec l'âge. Durant l'utilisation de contraceptifs oraux combinés (COCs), le risque de diagnostic d'un cancer du sein est légèrement augmenté. L'augmentation de ce risque disparaît progressivement dans les 10 ans qui suivent l'arrêt du traitement et n'est pas liée à la durée d'utilisation mais à l'âge de la femme au moment de cette utilisation. Le nombre de cas diagnostiqués attendus pour 10 000 femmes utilisant des COCs (jusqu'à 10 ans après l'arrêt du traitement), comparé aux femmes n'ayant pas pris de COCs durant la même période a été calculé pour chaque classe d'âge et est présenté dans le tableau ci-dessous :

Classe d'âge	Nombre de cas attendus chez les femmes utilisant des COCs	Nombre de cas attendus chez les femmes n'utilisant pas de COCs
16-19 ans	4,5	4
20-24 ans	17,5	16
25-29 ans	48,7	44
30-34 ans	110	100
35-39 ans	180	160
40-44 ans	260	230

Le risque chez les utilisatrices de contraceptifs uniquement progestatifs, tel qu'ANTIGONE, est potentiellement similaire à celui associé à la prise de COCs. Cependant, pour une contraception uniquement progestative, les preuves sont moins concluantes. Comparée au risque de développer un cancer du sein au cours de la vie, l'augmentation du risque associée aux COCs est faible. Les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de COCs ont tendance à être moins avancés que chez les femmes qui n'en ont pas pris. L'augmentation du risque chez les utilisatrices de COCs peut être due à un diagnostic plus précoce, à des effets biologiques de la pilule ou à l'association des deux.

Troubles hépatiques :

Un effet biologique des progestatifs sur le cancer du foie ne pouvant être exclu, le rapport bénéfice/risque doit être évalué individuellement chez les femmes atteintes d'un cancer du foie.

En cas de troubles hépatiques aigus ou chroniques, la patiente devra être adressée à un spécialiste pour examen et conseil.

Thromboses :

Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation des COCs à une augmentation de l'incidence de thrombose veineuse (accidents thrombo-emboliques veineux, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). Bien que la pertinence clinique de ce résultat pour le désogestrel utilisé comme contraceptif en l'absence d'un estrogène ne soit pas connue, ANTIGONE doit être arrêtée en cas de thrombose. L'arrêt d'ANTIGONE doit aussi être envisagé en cas d'immobilisation à long terme liée à une intervention chirurgicale ou à une maladie. Les femmes ayant des antécédents de troubles thrombo-emboliques veineux doivent être averties de la possibilité d'une récidive.

Patientes diabétiques :

Bien que les progestatifs puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, il n'existe aucun élément démontrant la nécessité de modifier le schéma posologique chez les femmes diabétiques utilisant des pilules ne contenant que des progestatifs. Cependant, les patientes diabétiques doivent être attentivement surveillées durant les premiers mois d'utilisation d'ANTIGONE.

Patientes hypertendues :

Si une hypertension artérielle persistante se développe au cours de l'utilisation d'ANTIGONE, ou si une augmentation significative de la pression artérielle ne répond pas convenablement à un traitement antihypertenseur, l'arrêt d'ANTIGONE doit être envisagé.

Autres affections :

Le traitement par ANTIGONE conduit à une diminution du taux sérique d'estradiol à un niveau correspondant à celui observé au début de la phase folliculaire. A ce jour, on ne sait pas si cette diminution a un effet clinique pertinent sur la densité minérale osseuse.

Avec les pilules traditionnelles uniquement progestatives, la protection vis-à-vis des grossesses ectopiques n'est pas aussi bonne qu'avec les COCs, en raison de la survenue fréquente d'ovulations au cours de l'utilisation des pilules uniquement progestatives. Bien qu'ANTIGONE inhibe l'ovulation de façon constante, une grossesse ectopique doit être envisagée pour le diagnostic différentiel si la femme présente une aménorrhée ou des douleurs abdominales.

Un chloasma peut occasionnellement survenir, notamment chez les femmes ayant présenté un antécédent de chloasma gravidique. Les femmes ayant tendance à avoir des chloasmas doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons UV lors de la prise d'ANTIGONE.

Les affections suivantes ont été rapportées à la fois pendant la grossesse et pendant l'utilisation de stéroïdes sexuels, mais une corrélation avec la prise des progestatifs n'a pas été établie : ictère et/ou prurit lié à une cholestase, formation de calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique urémique, chorée de Sydenham, herpès gestationnel, perte d'audition liée à une otospongiose, angi?dème (héréditaire).

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.

ANTIGONE contient 67,25 mg de 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.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité d'ANTIGONE peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro- intestinaux (voir rubrique 4.2) ou de traitements concomitants qui diminuent la concentration plasmatique d'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel (voir rubrique 4.5).

Examens biologiques

Les données obtenues avec les COCs ont montré que les stéroïdes contraceptifs peuvent affecter les résultats de certains tests biologiques, dont les paramètres biochimiques hépatiques, les tests thyroïdiens, les tests des fonctions surrénaliennes et rénales, les taux sériques de protéines (porteuses) telles que la corticosteroid binding globulin (CBG) et les fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme des glucides ainsi que les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent généralement dans les limites de la normale. Toutefois, on ne sait pas si elles s'appliquent aussi aux contraceptifs uniquement progestatifs.

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

Interactions

Remarque : Les informations de prescriptions concomitantes de médicaments devraient être consultées pour identifier les interactions potentielles.

Effets des autres médicaments sur ANTIGONE

Les interactions peuvent se produire avec des médicaments qui induisent des enzymes microsomiales, lesquelles peuvent conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et peuvent entrainer des saignements inter menstruels et/ou un échec de la contraception.

Management

L'induction enzymatique peut se produire après quelques jours de traitement.

L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les quelques semaines qui suivent.

Après l'arrêt de la prise, l'induction enzymatique peut durer 4 semaines.

Traitement à court terme

Les femmes traiter par des médicaments inducteurs enzymatiquse ou des produits à base de plantes médicinales doivent être averties que l'efficacité d'ANTIGONE peut être diminuée.

Une méthode contraceptive mécanique devrait être utilisée en plus d'ANTIGONE.

La méthode contraceptive mécanique doit être utilisée pendant toute la durée du traitement médicamenteux concomitant et pendant 28 jours après l'arrêt du médicament inducteur d'enzyme hépatique.

Traitement à long terme

Pour les femmes sous traitement prolongé par des médicaments inducteurs enzymatiques, une méthode de contraception alternative non affectée par des médicaments inducteurs enzymatiques doit être envisagée.

Substances augmentant la clairance des hormones contraceptives (diminution de l'efficacité contraceptive par induction enzymatique) :

Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine, éfavirenz et éventuellement aussi felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate, rifabutine et les produits contenant le remède à base de plantes médicinales millepertuis (hypericum perforatum).

Substances ayant des effets variables sur la clairance des hormones contraceptives

Lorsque co-administrés avec des contraceptifs hormonaux, plusieurs combinaisons d'inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir, nelfinavir) et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par exemple névirapine) et / ou de combinaisons avec des médicaments contre le virus de l'hépatite C (Vaccocrevir, télaprévir), peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des progestatifs. L'effet net de ces changements peut être cliniquement pertinent dans certains cas.

Par conséquent, les informations de prescription des médicaments concomitants VIH / VHC devraient être consultées pour identifier les interactions potentielles et les recommandations liées. En cas de doute, une méthode contraceptive mécanique supplémentaire doit être utilisée par les femmes sous inhibiteurs de la protéase ou les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance des hormones contraceptives (inhibiteurs d'enzymes) L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants (par exemple kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (par exemple, fluconazole, diltiazem, érythromycine) du CYP3A4 peut augmenter les concentrations sériques de progestatifs, y compris l'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel.

Effets d'ANTIGONE sur d'autres médicaments

Les contraceptifs hormonaux peuvent interférer avec le métabolisme d'autres médicaments.

En conséquence, les concentrations plasmatiques et tissulaires d'autres substances actives peuvent augmenter (par exemple ciclosporine) ou diminuer.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

ANTIGONE est contre-indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient pendant le traitement avec ANTIGONE, la prise doit être suspendue.

Des études chez l'animal ont montré que des doses très élevées de substances progestatives peuvent entraîner une masculinisation des f?tus féminins.

Des études épidémiologiques de grande envergure n'ont pas montré de risque accru de malformations chez les enfants nés de femmes ayant utilisé des COCs avant la grossesse, ni d'effet tératogène quand les COCs étaient utilisés par inadvertance en début de grossesse. Les données de pharmacovigilance collectées sur les différents COCs contenant du désogestrel n'indiquent pas non plus une augmentation de risque.

Allaitement

D'après les données tirées d'une étude clinique, ANTIGONE ne semble pas influer sur la production ou la qualité (protéines, lactose ou concentrations en matières grasses) du lait maternel (. Cependant, à intervalles irréguliers, des rapports de pharmacovigilance ont mis en avant une diminution de la production de lait maternel parallèlement à l'utilisation d'ANTIGONE. De petites quantités d'étonogestrel sont excrétées dans le lait maternel. En conséquence, entre 0,01 à 0,05 microgrammes d'étonogestrel par kg de poids corporel et par jour peuvent être ingérés par l'enfant (en se basant sur une ingestion quotidienne de lait de 150 ml/kg/jour). Comme d'autres pilules progestatives, ANTIGONE peut être utilisé pendant l'allaitement.

Des données à long terme limitées sont disponibles chez les enfants, dont les mères ont commencé à prendre du désogestrel entre la 4ème et la 8ème semaine du post-partum. Ils ont été allaités pendant 7 mois et suivis jusqu'à l'âge de 1 an et demi (n = 32) ou deux ans et demi (n = 14). L'évaluation de la croissance, du développement physique et psychomoteur n'a montré

aucune différence comparativement aux enfants allaités dont les mères avaient utilisé un dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre. D'après les données disponibles, ANTIGONE peut être utilisé pendant l'allaitement. Néanmoins, le développement et la croissance de l'enfant nourri au sein dont la mère utilise ANTIGONE devront être suivis attentivement.

Fertilité

ANTIGONE est indiqué pour prévenir la grossesse. Pour toute information concernant le retour à la fertilité (ovulation), voir rubrique 5.1.

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

ANTIGONE n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors des essais cliniques est l'irrégularité des saignements. Jusqu'à 50% des femmes utilisant le désogestrel ont rapporté des irrégularités de saignement. Comme le désogestrel entraîne une inhibition de l'ovulation proche de 100%, contrairement aux autres pilules uniquement progestatives, l'irrégularité des saignements est plus fréquente qu'avec ces autres pilules. Chez 20 à 30 % des femmes, les saignements peuvent survenir plus fréquemment alors que chez 20% des femmes les saignements peuvent devenir moins fréquents voire totalement absents. Les saignements vaginaux peuvent être également de plus longue durée. Au bout de quelques mois de traitement, les saignements tendent à être moins fréquents. Des informations, des conseils et un carnet patient de suivi des saignements peuvent aider les femmes à mieux les accepter.

Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence > 2,5%) lors des essais cliniques avec le désogestrel sont les suivants : acné, modification de l'humeur, mastodynies, nausées et prise de poids. Les effets indésirables sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables sont classifiés par système d'organes avec indication de l'évaluation sur la fréquence : fréquent (? 1/100), peu fréquent (?1/1000 à < 1/100), rare (<1/1000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)..

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)*	Fréquence des effets indésirables			
	Fréquent	Peu Fréquent	Rare	Fréquen indétermi
Infections et infestations		Infections vaginales		
Affections du système immunitaire				Réactions d'hypersens y compris angioedème anaphylaxie
Affections psychiatriques	Modification de l'humeur, état dépressif, diminution de la libido			

Affections du système nerveux	Céphalées			
Affections oculaires		Intolérance aux lentilles de contact		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie	Rash, urticaire, érythème noueux	
Affections des organes de reproduction et du sein	Mastodynie, saignements irréguliers, aménorrhée	Dysménorrhée, kyste ovarien		
Troubles généraux et anomalies liées au site d'administration		Fatigue		
Investigations	Prise de poids			

*MedDRA version 17.0

Un écoulement mammaire peut survenir au cours de l'utilisation d'ANTIGONE. Dans de rares cas, des grossesses ectopiques ont été rapportées (voir rubrique 4.4). Une aggravation d'un angioedème héréditaire peut également survenir (voir rubrique 4.4).

Chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux (combinés) un certain nombre d'effets indésirables (graves) ont été rapportés. Ils comprennent des troubles thrombo-emboliques veineux, troubles thrombo-emboliques artériels, tumeurs hormonodépendantes (par ex. tumeurs hépatiques, cancer du sein) et chloasma, dont certains sont détaillés dans la rubrique 4.4.

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être le résultat d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs hormonaux (voir paragraphe 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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves rapportés à la suite d'un surdosage. Les symptômes d'un surdosage sont : nausées, vomissements, et, chez les jeunes filles, des saignements vaginaux légers. Il n'existe pas d'antidotes et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : contraceptif hormonal monocomposé (progestatif), code ATC : G03AC09.

Mécanisme d'action

ANTIGONE est une pilule progestative qui contient le progestatif désogestrel. Comme d'autres pilules progestatives, ANTIGONE peut être utilisé chez les femmes qui ne peuvent pas ou ne souhaitent pas utiliser d'oestrogènes. Contrairement aux autres contraceptifs uniquement progestatifs traditionnels, l'effet contraceptif d'ANTIGONE est essentiellement lié à une inhibition de l'ovulation. Les autres effets incluent une augmentation de la viscosité de la glaire cervicale.

Efficacité et sécurité clinique

Au cours d'une étude menée sur deux cycles, où l'ovulation a été définie par des taux de progestérone supérieurs à 16 mmol/l pendant 5 jours consécutifs, la fréquence de l'ovulation a été de 1 % (1/103) avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,02 % - 5,29 % dans le groupe en intention de traiter (ITT) (en prenant en compte les erreurs des utilisatrices et les échecs de la méthode).

L'inhibition de l'ovulation a été obtenue dès le premier cycle d'utilisation. Dans cette étude, après interruption du désogestrel au bout de 2 cycles (56 jours consécutifs), le retour de l'ovulation s'est produit en moyenne après 17 jours (entre 7 et 30 jours).

Dans un essai comparatif sur l'efficacité (avec un délai de prise d'un comprimé oublié à 3 heures maximum), l'indice de Pearl du désogestrel calculé sur la population en ITT était de 0,4 (intervalle de confiance à 95 % de 0,09 à 1,20), comparé à 1,6 (intervalle de confiance à 95 % de 0,42 à 3,96) pour 30 ?g de lévonorgestrel.

L'indice de Pearl du désogestrel est comparable à celui que l'on retrouve historiquement pour les COCs dans la population générale les utilisant.

Le traitement avec ANTIGONE conduit à une diminution des taux d'estradiol à un niveau correspondant à celui observé au début de la phase folliculaire. Aucun effet clinique sur le métabolisme des glucides, des lipides et de l'hémostase n'a été observé.

Population pédiatrique

Aucune donnée clinique sur l'efficacité et la sécurité n'est disponible chez l'adolescente âgée de moins de 18 ans.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une prise orale, le désogestrel (DSG) est rapidement absorbé et converti en étonogestrel (ENG). A l'état d'équilibre, les pics sériques sont atteints 1,8 heure après la prise du comprimé et la biodisponibilité absolue de l'étonogestrel est approximativement de 70 %.

Distribution

L'ENG est lié à 95,5-99 % aux protéines sériques, essentiellement à l'albumine et dans une proportion moindre à la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin).

Biotransformation.

Le DSG est métabolisé par hydroxylation et déshydrogénation en un métabolite actif, l'ENG. L'ENG est principalement métabolisé par l'isoenzyme du cytochrome P450 3A (CYP3A) et conjugué par la suite avec le sulfate et le glucuronide.

Elimination

L'ENG est éliminé avec une demi-vie moyenne d'approximativement 30 heures, aucune différence n'étant observée entre la prise de doses uniques ou multiples. Les taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteints après 4 à 5 jours. La clairance sérique après une administration I.V. d'ENG est approximativement de 10 l/heure.

L'excrétion d'ENG et de ses métabolites, sous forme de stéroïdes libres ou conjugués, est urinaire et fécale (avec un ratio de 1,5/1). Chez la femme qui allaite, l'ENG est excrété dans le lait maternel avec un ratio lait/sérum de 0,37 - 0,55. D'après ces données, et avec une ingestion quotidienne estimée à 150 ml/kg de lait, un enfant peut ingérer de 0,01 à 0,05 ?g d'ENG par kg/jour.

Populations spécifiques

Effet de l'insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée en vue d'évaluer l'effet des affections rénales sur le pharmacocinétique d'ANTIGONE.

Effet de l'insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée en vue d'évaluer l'effet des affections hépatiques sur la pharmacocinétique du désogestrel. Les hormones stéroïdes pourraient toutefois être faiblement métabolisées chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique

Groupes ethniques

Aucune étude n'a été réalisée en vue d'évaluer la pharmacocinétique dans les groupes ethniques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie n'ont pas révélé d'effets autres que ceux qui peuvent être expliqués par les propriétés hormonales du désogestrel.

Evaluation du risque environnemental (ERE)

La substance active étonogestrel montre un risque environnemental pour le poisson.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Silice colloïdale anhydre, alpha-tocophérol, lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone (PVP K30), acide stéarique.

Pelliculage :

Hypromellose, macrogol 6000, propylèneglycol, talc, dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28, 56, 84 et 168 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium). Chaque plaquette est individuellement emballée dans un sachet (PE/Aluminium/PETR).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La substance active étonogestrel montre un risque environnemental pour le poisson.

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

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

BESINS HEALTHCARE FRANCE

3, RUE DU BOURG l'ABBE

75003 PARIS

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

- 34009 224 741 4 4 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) conditionnée en sachet (PE/Aluminium/PETR).

- 34009 224 742 0 5 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) conditionnées en sachet (PE/Aluminium/PETR).

- 34009 224 743 7 3 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) conditionnées en sachet (PE/Aluminium/PETR).

- 34009 583 121 4 4 : 168 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) conditionnées en sachet (PE/Aluminium/PETR).

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.