



# Misolfa®

Diénogest 2 mg / Ethinylestradiol 0,03 mg

*Bien dans sa peau*

## DOUBLE-INDICATION<sup>(1)</sup>

1

### CONTRACEPTION

**ORALE<sup>(1)</sup>** : 1 comprimé par jour pendant 21 jours consécutifs<sup>(1)</sup>

2

### TRAITEMENT DE L'ACNÉ MODÉRÉE

après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés chez les femmes optant pour une contraception orale<sup>(1)</sup>



1 seule association dispose à l'heure actuelle de l'AMM pour la prise en charge de l'acné : **Pilule monophasique : 30 µg d'EE+ 2 mg de diénogest depuis 09/2018**

- Contraception orale.
- Traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés chez les femmes optant pour un contraceptif oral.

La décision de prescrire Misolfa® 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 Misolfa® en comparaison aux autres CHC (contraceptifs hormonaux combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).

L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque thrombotique veineux par rapport à une non-utilisation (cf. 4.1, 4.3 et 4.4 du RCP)<sup>(1)</sup>.

Avant de prescrire Misolfa®, consulter les risques thrombotiques associés aux CHC en fin de document.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté dû à un médicament à votre centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) Misolfa®.





*Bien dans sa peau*



## LE DIÉNOGEST : UN PROGESTATIF ANTI-ANDROGÉNIQUE

Le diénogest est un dérivé de la 19-nortestostérone qui possède une affinité *in vitro* 10 à 30 fois plus faible pour les récepteurs de la progestérone que les autres progestatifs synthétiques. Les données *in vivo* recueillies chez l'animal ont montré un puissant effet gestagène ainsi qu'un effet anti-androgène. Le diénogest ne possède pas d'effet androgène, minéralocorticoïde ou glucocorticoïde significatif *in vivo*.<sup>(1,2)</sup>

## L'EFFET ANTI-ANDROGÉNIQUE DE L'ASSOCIATION 0,03 MG D'ÉTHINYLESTRADIOL ET 2 MG DE DIÉNOGEST

L'effet anti-androgène de l'association composée d'éthinylestradiol et de diénogest repose en partie sur la diminution de la concentration d'androgènes dans le sérum.

Une étude multicentrique menée avec Misolfa<sup>®</sup> a démontré une amélioration notable des symptômes d'acné légère à modérément sévère et un effet favorable sur la séborrhée.<sup>(1)</sup>

Une amélioration visible de l'acné nécessite habituellement au moins trois mois de traitement, des cas d'amélioration supplémentaire ayant été rapportés après six mois de traitement. Une évaluation doit être effectuée 3 à 6 mois après la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers, afin d'examiner la nécessité de poursuivre le traitement.<sup>(1)</sup>

(1) Résumé des caractéristiques produit.

(2) Ethinylestradiol/Diönogest in Oral Contraception Ezequiel F. Pe'réz-Campos and Al Drugs 2010; 70 (6): 681-689

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

**MISOLFA 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 0,03 mg d'éthinylestradiol et 2,0 mg de diénogest.  
Excipient à effet notable : 57,170 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

- Contraception orale ;
- Traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés chez les femmes optant pour un contraceptif oral. La décision de prescrire Misolfa doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque thromboembolique veineux (TEV), ainsi que du risque TEV associé à Misolfa en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### 4.3. Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les conditions suivantes :

- Présence ou antécédents de pancréatite, si elle est associée à une hypertriglycémie sévère
- Présence ou antécédents de pathologie hépatique, tant que la fonction hépatique ne s'est pas normalisée (incluant le syndrome de Dubin-Johnson et le syndrome de Rotor)
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques
- Présence avérée ou suspicion de tumeur maligne hormono-dépendante (p. ex. tumeur du sein ou de l'endomètre)
- Saignement vaginal inexpliqué
- Aménorrhée inexpliquée
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV)
  - Thromboembolie veineuse – présence de TEV (en cas de traitement par anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S
  - Chirurgie majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
  - Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de facteurs de risque multiples (voir rubrique 4.4)
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA)
  - Thromboembolie artérielle – présence ou antécédents de thromboembolie 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 thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie et une présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique)
  - Antécédents de migraine avec symptômes neurologiques focaux.
  - Risque élevé de thromboembolie artérielle dû à la présence de facteurs de risque multiples (voir rubrique 4.4) ou à la présence d'un facteur de risque sévère tel que :
    - Diabète sucré s'accompagnant de symptômes vasculaires
    - Hypertension sévère
    - Dyslipoprotéinémie sévère.

L'utilisation concomitante de MISOLFA et d'autres médicaments contenant de l'ombitasvir/du paritapévir/du ritonavir et du dasabuvir est contre-indiquée (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Situations justifiant l'arrêt immédiat de MISOLFA (outre les contre-indications énumérées à la rubrique 4.3) :

- L'utilisatrice est enceinte ou pense être enceinte ;
- Premiers signes de phlébite ou signes d'une thrombose potentielle (dont thrombose rétinienne), d'une embolie ou d'un infarctus du myocarde (voir rubriques « Symptômes de TEV » et « Symptômes de TEA ») ;
- Élévation constante de la tension artérielle au-delà de 140/90 mmHg. Dès que les valeurs de la tension artérielle sont revenues à la normale sous traitement antihypertenseur, la possibilité de reprendre un contraceptif oral combiné peut être envisagée ;
- Première apparition d'une migraine ou détérioration d'une migraine existante ;
- Douleur épigastrique sévère, hépatomégalie ou signes d'une hémorragie intra-abdominale (présence éventuelle d'une tumeur hépatique, voir rubrique 4.4) ;
- Apparition d'un ictère, d'une hépatite, d'un prurit généralisé, d'une cholestase, ainsi que de paramètres hépatiques anormaux. Le métabolisme des hormones stéroïdiennes est diminué chez les personnes qui présentent une altération de la fonction hépatique ;
- Insuffisance aiguë dans la prise en charge du diabète sucré ;
- Nouvelle apparition ou réapparition d'une porphyrie ;

Affections/Facteurs de risque nécessitant une surveillance médicale particulière :

- Affections cardiaques et rénales, car la substance active éthynylestradiol est susceptible d'induire une rétention hydrique ;
- Troubles du métabolisme des lipides. Chez les utilisatrices qui présentent des troubles du métabolisme des lipides, l'éthynylestradiol (le composant œstrogénique de MISOLFA) peut induire une forte augmentation des triglycérides plasmatiques et, ultérieurement, une pancréatite ainsi que d'autres complications (voir également rubrique 4.3) ;
- Antécédents d'affection hépatique ;
- Pathologies de la vésicule biliaire ;
- Dépression. Il convient d'établir si la dépression est liée à l'utilisation de MISOLFA. Si nécessaire, d'autres méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées. ;
- Diminution de la tolérance au glucose/diabète sucré. Comme les contraceptifs oraux combinés peuvent influencer la résistance à l'insuline et la tolérance au glucose, la dose requise d'insuline ou d'autres antidiabétiques sera éventuellement modifiée ;
- Épilepsie. Si la fréquence des crises épileptiques augmente sous MISOLFA, l'utilisation d'autres méthodes contraceptives doit être envisagée ;
- Chorée de Sydenham ;
- Utérus myomateux ;
- Otosclérose.

Effets indésirables graves des contraceptifs oraux combinés

La prise de contraceptifs oraux combinés est associée à un risque accru de plusieurs affections graves dont l'infarctus du myocarde, la thromboembolie, l'accident vasculaire cérébral et la tumeur hépatique. Le risque de morbidité et de mortalité est encore augmenté en présence d'autres facteurs de risque, comme une hypertension, une hyperlipidémie, un excès pondéral et un diabète. En présence de l'une des affections ou de l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, il convient de discuter avec la patiente de la pertinence de l'utilisation de MISOLFA. En cas d'aggravation ou de première apparition de l'une de ces affections ou de l'un de ces facteurs de risque, la patiente doit être invitée à contacter son médecin afin de vérifier s'il y a lieu d'interrompre l'utilisation de MISOLFA.

#### **Risque de thromboembolie veineuse (TEV)**

L'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque de thromboembolie veineuse (TEV) par rapport à la non-utilisation. **Les produits qui contiennent du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque le plus faible de TEV. On ne sait pas encore en quoi le risque lié à MISOLFA diffère de celui observé avec ces produits impliquant un risque moindre. La décision d'utiliser tout autre produit 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 comprenne le risque de TEV associé aux CHC, l'impact de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que**

**le risque de TEV est maximal au cours de la première année d'utilisation. Certaines données probantes 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). Selon les résultats des études épidémiologiques menées auprès de femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés faiblement dosés (< 50 microgrammes d'éthinylestradiol), environ 6 à 12 femmes sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6 développeront une TEV sur une période d'un an. Des données épidémiologiques limitées suggèrent que le risque de TEV associé aux CHC contenant du diénogest pourrait être similaire au risque associé aux CHC contenant du lévonorgestrel. Ce 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. On a rapporté des cas extrêmement rares de thrombose dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. au niveau des veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétinienes chez les utilisatrices de CHC.

**Facteurs de risque de TEV**

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

MISOLFA est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque qui les exposent à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, l'augmentation du risque peut être 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	Remarque
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Le risque augmente considérablement avec l'IMC. Cette donnée est particulièrement importante à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont également présents.
Immobilisation prolongée (y compris trajets aériens > 4 heures), chirurgie majeure, toute intervention chirurgicale au niveau des jambes ou du 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 d'interrompre la prise du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de la reprendre au plus tôt deux semaines après remobilisation complète. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Si la prise de MISOLFA n'a pas été interrompue à l'avance, la mise en place d'un traitement antithrombotique doit être envisagée.
Existence d'antécédents familiaux positifs (c.-à-d. thromboembolie veineuse dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, p. ex. avant 50 ans).	Si l'on suspecte une prédisposition héréditaire, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant de prendre toute décision concernant l'utilisation d'un CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV.	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Âge	En particulier au-delà de 35 ans.

Il n'existe aucun consensus concernant le rôle éventuel des varices et d'une thrombophlébite superficielle dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse. Il convient d'envisager le risque accru de thromboembolie durant la grossesse, et en particulier au cours des 6 semaines suivant le post-partum (pour des informations relatives à « Fertilité, grossesse et allaitement », voir rubrique 4.6).

### **Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)**

Les femmes doivent recevoir pour consigne de consulter un médecin d'urgence si elles développent les symptômes suivants et d'indiquer au professionnel de la santé qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) comprennent :

- Gonflement unilatéral de la jambe et/ou du pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- Douleur ou sensibilité dans une jambe, qui peut n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- Sensation de chaleur accrue dans la jambe affectée ; rougeur ou modification de la coloration cutanée de la jambe.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) comprennent :

- Apparition soudaine et inexplicable d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- Toux soudaine, éventuellement associée à une hémoptysie ;
- Vive douleur au niveau du thorax ;
- Sensations vertigineuses ou étourdissements 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 des voies respiratoires, p. ex.). Les autres signes d'une occlusion vasculaire comprennent : 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 thromboembolie artérielle (TEA)**

Des études épidémiologiques ont montré que l'utilisation de CHC est associée à une augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

### **Facteurs de risque de TEA**

Chez les utilisatrices de CHC, le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire augmente avec la présence de facteurs de risque (voir tableau). MISOLFA 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, l'augmentation du risque peut être 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	Remarque
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 autre méthode de contraception.
Hypertension	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Le risque augmente considérablement avec l'IMC. Cette donnée est particulièrement importante à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux positifs (thromboembolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, p. ex. avant 50 ans).	Si l'on suspecte une prédisposition héréditaire, la patiente devra être adressée à un spécialiste pour avis avant de prendre toute décision concernant l'utilisation d'un CHC.
Migraine	Une augmentation de la fréquence ou de la sévérité des migraines (qui peut être un signe avant-coureur d'accident cérébrovasculaire) durant la prise de CHC peut justifier son arrêt immédiat.
Autres affections médicales associées à des événements vasculaires indésirables.	Diabète sucré, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

**Symptômes de TEA**

Les femmes doivent recevoir pour consigne de consulter un médecin d'urgence si elles développent les symptômes suivants et d'indiquer au professionnel de la santé qu'elles utilisent un CHC. Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire comprennent :

- Engourdissement soudain ou faiblesse soudaine au niveau du visage, des bras ou des jambes, en particulier d'un côté du corps ;
- Difficulté soudaine à marcher, étourdissements, perte d'équilibre ou de coordination ;
- Confusion soudaine, difficulté d'élocution ou de compréhension ;
- Perte soudaine de la vision, au niveau d'un œil ou des deux yeux ;
- Céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- Perte de connaissance ou évanouissement avec ou sans crise convulsive. Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT). Les symptômes d'un infarctus du myocarde (IM) comprennent :
- Douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou de volume dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- Sensation de gêne irradiant dans le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- Sensation de pesanteur, d'indigestion ou de suffocation ;
- Transpiration, nausées, vomissements ou étourdissements ;
- Faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement ;
- Battements cardiaques rapides ou irréguliers.

**Tumeurs****Sein**

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a montré que les femmes utilisant actuellement des contraceptifs oraux combinés présentent un risque relatif légèrement accru (RR = 1,24) de cancer du sein.

Cette augmentation du risque diminue progressivement pour atteindre à nouveau le risque de base lié à l'âge dans les 10 ans après l'arrêt de l'utilisation du contraceptif oral combiné. Le cancer du sein étant rare chez les femmes âgées de moins de 40 ans,



le nombre de diagnostics supplémentaires de cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés ou chez celles qui en ont pris dans le passé, est faible comparé au risque global de développer un cancer du sein.

### ***Col de l'utérus***

Un petit nombre d'études épidémiologiques indiquent que l'utilisation à long terme de contraceptifs hormonaux par des femmes infectées par le virus du papillome humain (VPH) constitue un facteur de risque pour le développement du cancer de l'utérus. Toutefois, on ignore à ce jour dans quelle mesure d'autres facteurs (p. ex. différences au niveau du nombre de partenaires sexuels ou de l'utilisation de méthodes contraceptives de barrière) influencent le développement éventuel de ce cancer (voir également rubrique 4.4).

### ***Foie***

Dans de très rares cas, des adénomes hépatiques bénins ont été signalés chez des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Dans quelques cas isolés, ces tumeurs ont présenté une rupture et induit des hémorragies intra-abdominales, qui ont menacé la vie des patientes. Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés, la présence d'une tumeur du foie doit être envisagée dans le diagnostic différentiel en cas de douleur épigastrique sévère, d'hépatomégalie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale. Les études ont mis en évidence un risque accru de développer un carcinome hépatocellulaire en cas d'utilisation prolongée de contraceptifs oraux combinés. Ce type de tumeur est cependant extrêmement rare.

### ***Autres affections***

#### ***Hypertension***

Des cas d'augmentation de la tension artérielle ont été rapportés chez des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés, en particulier chez les femmes plus âgées et lors d'une utilisation prolongée. Les études ont montré que l'incidence de l'hypertension augmente avec la teneur en progestatif. Les femmes présentant des antécédents de maladies dues à l'hypertension ou certaines maladies rénales doivent recevoir pour consigne d'utiliser une autre méthode contraceptive (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### ***Chloasma***

Un chloasma peut survenir, surtout chez les femmes ayant des antécédents de chloasma durant la grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma doivent donc éviter toute exposition au soleil et aux rayons ultraviolets durant la prise de contraceptifs oraux combinés.

#### ***Angio-œdème héréditaire***

Chez les femmes qui présentent un angio-œdème héréditaire, des œstrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver les symptômes de l'angio-œdème.

#### ***Saignements irréguliers***

Des hémorragies intermenstruelles et du spotting ont été observés chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés, en particulier au cours des premiers mois de la prise des comprimés. Par conséquent, l'évaluation de ces hémorragies intermenstruelles ne sera utile que lorsque le contraceptif a été pris pendant environ trois mois. Le type et la dose du progestatif peuvent jouer un rôle déterminant. Si des saignements irréguliers persistent ou apparaissent après des cycles précédemment réguliers, il faut envisager des causes non hormonales ; et, en présence de tout saignement vaginal inhabituel, on prendra les mesures diagnostiques appropriées afin d'exclure toute tumeur et grossesse. Lorsque ces deux éventualités ont été exclues, l'utilisatrice peut continuer à prendre MISOLFA ou passer à un autre contraceptif hormonal. Les hémorragies intermenstruelles peuvent être le signe d'une réduction de l'efficacité contraceptive (voir rubriques 4.2 et 4.5). Certaines utilisatrices peuvent ne pas présenter d'hémorragies de privation durant la période sans comprimés. Si MISOLFA a été pris avant la première hémorragie de privation manquée contrairement aux instructions figurant à la rubrique 4.2, ou si aucune hémorragie de privation ne survient au cours des deux cycles suivants, il faut exclure toute grossesse avant que l'utilisatrice ne continue à prendre MISOLFA.

Après l'arrêt de contraceptifs hormonaux, il faut parfois attendre une période relativement longue avant que le cycle ne redevienne normal.

#### ***Efficacité réduite***

L'efficacité contraceptive de MISOLFA peut être réduite ;

- En cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2),
- En cas de vomissements ou de diarrhée (voir rubrique 4.2),
- En cas de prise concomitante d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Lorsque des contraceptifs oraux combinés sont pris en association avec le millepertuis, il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception non hormonale complémentaire (voir rubrique 4.5).

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation des 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.

### **Examen médical/consultation médicale**

Avant d'instaurer ou de réinstaurer un traitement par MISOLFA, il convient de réaliser une anamnèse médicale complète (dont une anamnèse familiale) et d'exclure toute grossesse. La tension artérielle doit être mesurée et un examen clinique doit être réalisé, en se concentrant sur les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est également important de donner à la patiente des informations sur la thrombose veineuse et artérielle, notamment sur le risque associé à la prise de MISOLFA en comparaison avec d'autres CHC, les symptômes de TEV et de TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

La femme doit également être invitée à lire attentivement la notice et à suivre les conseils prodigués. La fréquence et la nature des examens doivent être déterminées sur la base des directives établies adaptées de manière individuelle à chaque femme.

Il faut avertir les femmes que les contraceptifs oraux ne protègent pas contre les infections à VIH ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles. Ce médicament est contre-indiqué chez les patientes présentant une intolérance au galactose, une galactosémie, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose (maladies héréditaires rares).

### **Augmentation des ALAT**

Au cours des études cliniques chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/du paritaprévir/du ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine, une élévation des transaminases (ALAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée de manière significativement plus fréquente chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.5).

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

MISOLFA est contre-indiqué pendant la grossesse.

La présence d'une grossesse doit être exclue avant que la femme ne commence à prendre ce médicament. Si une grossesse survient pendant la prise de MISOLFA, le médicament doit être arrêté immédiatement.

Le risque accru de TEV durant la période du post-partum doit être pris en compte lors de la réinstauration du traitement par MISOLFA (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Selon de nombreuses études épidémiologiques, les enfants de femmes ayant pris des contraceptifs oraux combinés avant la grossesse ne sont pas davantage exposés à un risque de malformations ; la plupart des études épidémiologiques menées à ce jour n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes en cas de prise accidentelle de contraceptif oraux combinés dans les premiers stades de la grossesse. De telles études n'ont pas été menées avec MISOLFA.

Les données disponibles concernant l'utilisation de MISOLFA durant la grossesse sont trop limitées pour pouvoir formuler des conclusions concernant les effets négatifs de MISOLFA sur la grossesse, la santé du fœtus ou celle du nouveau-né. Il n'existe à ce jour aucune donnée pertinente de nature épidémiologique.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets délétères pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 5.3). Sur la base des résultats obtenus dans les études effectuées chez l'animal, on ne peut exclure l'existence d'un effet hormonal indésirable des substances actives. Toutefois, l'expérience générale acquise avec les

contraceptifs oraux combinés durant la grossesse n'a pas mis en évidence d'effets indésirables chez l'homme.

### **Allaitement**

MISOLFA ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement car la production de lait peut être réduite et de petites quantités de substances actives peuvent être excrétées dans le lait maternel. Si possible, des méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées jusqu'à ce que la mère allaitante ait complètement sevré son enfant.

### **4.8 Effets indésirables**

Voir rubrique 4.4 pour les effets indésirables graves rapportés chez les utilisatrices.

Les fréquences des effets indésirables observés dans les études cliniques avec l'association 2 mg de dienogest/0,03 mg d'éthinylestradiol pour la contraception orale et pour le traitement de l'acné modérément sévère (N = 4 942) sont résumées au tableau ci-dessous.

Les taux de fréquence des effets indésirables sont classés selon les catégories suivantes :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )

Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Classe de systèmes d'organes (Med-DRA v. 12.0)	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Vaginite/vulvo-vaginite candidose vaginale ou infections fongiques vulvo-vaginales	Salpingo-oophorite, infections des voies urinaires, cystite, mastite, cervicite, infections fongiques, candidose, herpès labial, grippe, bronchite, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infections virales	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)			Fibromes utérins, lipome du sein	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	
Affections du système immunitaire			Réactions allergiques	
Affections endocriniennes			Virilisme	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit	Anorexie	
Affections psychiatriques		Humeur dépressive	Dépression, troubles mentaux, insomnies, troubles du sommeil, agressivité	Modifications de l'humeur, diminution de la libido, augmentation de la libido
Affections du système nerveux	Céphalées	Étourdissements, migraine	AVC ischémique, troubles cérébrovasculaires, dystonie	
Affections oculaires			Sécheresse oculaire, irritation oculaire, oscillopsie, détérioration de la vue	Intolérance aux lentilles de contact
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Surdité soudaine, acouphènes, vertige, diminution de l'acuité auditive	
Affections cardiaques			Affections cardiovasculaires, tachycardie <sup>1</sup>	
Affections vasculaires		Hypertension, hypotension	Thromboembolie veineuse (TEV), thromboembolie artérielle (TEA), thrombophlébite, embolie pulmonaire, hypertension diastolique, trouble orthostatique, bouffées de chaleur, varices, gêne ou douleur au niveau de veines	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme, hyperventilation	

Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale <sup>2</sup> nausées, vomissements, diarrhée	Gastrite, entérite, dyspepsie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné, alopecie, éruption cutanée <sup>3</sup> , prurit <sup>4</sup>	Dermatite allergique, dermatite atopique/ neurodermatite, eczéma, psoriasis, hyperhidrose, chloasma, anomalies pigmentaires/ hyperpigmentation, séborrhée, pellicules, hyperpilosité, modifications cutanées, réactions cutanées, peau d'orange, angiome stellaire	Urticaire, érythème noueux, érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Dorsalgies, affections musculo-squelettiques, myalgie, douleur dans les extrémités	
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur thoracique <sup>5</sup>	Hémorragies de privation irrégulières <sup>6</sup> hémorragies intermenstruelles <sup>7</sup> , hypertrophie mammaire <sup>8</sup> , œdème mammaire, dysménorrhée, sécrétions vaginales, kystes ovariens, douleur pelvienne	Dysplasie cervicale, kystes des annexes de l'utérus, douleur au niveau des annexes de l'utérus, kystes mammaires, mastopathie fibrokystique, dyspareunie, galactorrhée, troubles menstruels	Sécrétion mammaire
Troubles généraux		Fatigue <sup>9</sup>	Douleur thoracique, œdème périphérique, maladies pseudo-grippales, inflammation, pyrexie, irritabilité	Rétention hydrique
Investigations		Variations du poids <sup>10</sup>	Élévation des triglycérides sanguins, hypercholestérolémie	
Affections congénitales, familiales et génétiques		Manifestation d'un sein accessoire asymptomatique		

<sup>1</sup> y compris accélération de la fréquence cardiaque <sup>2</sup> y compris douleur dans le haut et le bas de l'abdomen, gêne/ballonement <sup>3</sup> y compris éruption cutanée maculaire <sup>4</sup> y compris prurit généralisé <sup>5</sup> y compris gêne thoracique et sensibilité thoracique <sup>6</sup> y compris ménorragie, hypoménorrhée, oligoménorrhée et aménorrhée <sup>7</sup> consistant en hémorragie vaginale et métrorragie <sup>8</sup> y compris œdème mammaire/œdème <sup>9</sup> y compris asthénie et malaise général <sup>10</sup> y compris prise de poids, perte de poids ou fluctuation de poids. Pour décrire un effet indésirable particulier, les termes MedDRA les plus appropriés (version 12.0) ont été utilisés. Les synonymes ou affections associées ne sont pas mentionnés, mais doivent également être envisagés.

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

Un risque accru d'événements thrombotiques et thromboemboliques artériels et veineux, dont des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux, des accidents ischémiques transitoires, des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires, a été observé chez les femmes utilisant des CHC ; ce risque est décrit plus en détail à la rubrique 4.4.

Les effets indésirables graves suivants, rapportés chez des femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés, sont également décrits à la rubrique 4.4 :

- Hypertension ;
- Hypertriglycémie ;
- Modifications de la tolérance au glucose ou effet sur la résistance à l'insuline périphérique ;
- Tumeurs hépatiques (bénignes et malignes) ;
- Dysfonction hépatique ;
- Chloasma ;
- Chez les femmes qui présentent un angio-œdème héréditaire, des œstrogènes administrés par voie exogène peuvent induire ou exacerber les symptômes de l'angio-œdème ;
- Survenue ou aggravation de maladies, dont le lien avec l'utilisation de contraceptifs oraux combinés n'est pas établi à ce jour : ictère et/ou prurit en rapport avec une cholestase, formation de calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gestationis, perte d'audition liée à une otosclérose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, cancer du col de l'utérus.

La fréquence du diagnostic de cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés est légèrement accrue. L'incidence du cancer du sein étant faible chez les femmes âgées de moins de 40 ans, le nombre de cancers supplémentaires diagnostiqués est relativement faible comparé au risque global. On ignore s'il existe une relation de causalité avec l'utilisation de contraceptifs oraux combinés. Pour de plus amples informations, voir rubriques 4.3 et 4.4. ;

#### **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](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

#### **7. TITULAIRE/EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

LABORATOIRE CCD 48 Rue des Petites Écuries 75010 PARIS FRANCE

#### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 301 050 9 2 : 21 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 301 585 2 4 : 21 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium). Boîte de 3.

#### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

17/07/2017

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

01/2019

#### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Liste I.- Médicament soumis à prescription médicale Non remboursé par la Sécurité Sociale Non agréé aux Collectivités.

**POUR UNE INFORMATION COMPLÈTE,  
CONSULTER LE RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES  
DU PRODUIT SUR LA BASE DE DONNÉES PUBLIQUE  
DU MÉDICAMENT EN FLASHANT CE QR CODE**



**OU DIRECTEMENT SUR LE SITE INTERNET :  
[HTTP://BASE-DONNEES-PUBLIQUE.MEDICAMENTS.GOUV.FR](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)**

*Bien dans sa peau*

## PLACE DES CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS (CHC) DANS LE TRAITEMENT DE L'ACNÉ

En l'absence de besoin contraceptif, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement œstroprogestatif pour traiter l'acné. L'œstroprogestatif chez la femme présentant de l'acné est : en première intention : lévonorgestrel (2<sup>ème</sup> génération) – en seconde intention : norgestimate (assimilé 2<sup>ème</sup> génération), AMM contraceptive chez la femme présentant une acné. Si l'acné persistait malgré un traitement dermatologique bien conduit, les autres options contraceptives seront envisagées en concertation avec la patiente et le gynécologue.<sup>(1)</sup>

Misolfa n'est pas indiqué en cas d'acné légère.

CHC* et risque de survenue de thrombo-embolie veineuse par an <sup>(2)</sup>	
Femmes en âge de prendre la pilule et qui n'utilisent pas de contraceptif hormonal combiné (CHC) et qui ne sont pas enceintes (risque de base)	Environ 2 pour 10 000 femmes
Femmes utilisant un CHC contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate	Environ 5-7 pour 10 000 femmes
Femmes utilisant un CHC contenant de l'étonogestrel ou de la norelgestromine	Environ 6-12 pour 10 000 femmes
Femmes utilisant un CHC contenant de la drospirénone, du gestodène ou du désogestrel	Environ 9-12 pour 10 000 femmes
Femmes utilisant un CHC contenant de la chlormadinone, du diénogest ou du nomégestrol	Le risque n'est pas encore connu**

\*CHC : Contraceptif Hormonal combiné \*\*Des études sont en cours ou prévues pour collecter des données suffisantes pour évaluer le risque lié à ces produits.

(1) Societe Francaise de dermatologie : recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acne (2015).

(2) [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Risque-thromboembolique-des-pilules-estroprogestatives-informations-pour-les-femmes-et-les-professionnels-de-sante/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Risque-thromboembolique-des-pilules-estroprogestatives-informations-pour-les-femmes-et-les-professionnels-de-sante/(offset)/3)



*Bien dans sa peau*

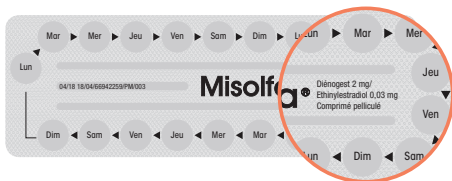
## RISQUES THROMBOTIQUES SELON LES CHC

### Minutes du PRAC du 31 octobre 2018

« Des données épidémiologiques suggèrent que le risque de TEV avec les CHC à base de diénogest est proche de celui des CHC contenant du lévonorgestrel, qui présentent le plus faible risque TEV parmi les CHC<sup>(1)</sup> ».

### Rapport CNGOF 2018

« Le risque de TEV des œstroprogestatifs associant estradiol et diénogest semble équivalent à celui des œstroprogestatifs contenant du EE 30 et lévonorgestrel<sup>(2)</sup> ».



Association commercialisée depuis 1995  
en Allemagne et dans 10 autres pays en Europe<sup>(3)</sup>

## EN PRATIQUE

- Disponible en boîtes de 1 et 3 plaquettes de 21 comprimés
- Médicament sur prescription médicale liste I
- Non remboursables par la Sécurité Sociale
- Non agréées aux Collectivités

(1) Minutes of PRAC meeting on 01-04 October 2018

(2) Recommandation en pratique clinique Contraception, collège national des gynécologues et obstétriciens Français - 2018

(3) Assessment report Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC Procedure no : EMEA/H/A-31/1435 EMA/174401/2017-26 January 2017



**Misolfa**<sup>®</sup>

Diénogest 2 mg / Ethinylestradiol 0,03 mg

*Bien dans sa peau*







# Misolfa®

Diénogest 2 mg / Ethinylestradiol 0,03 mg



- Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Nationale de Sécurité des Produits de Santé **[www.ansm.fr](http://www.ansm.fr)**.
- Votre délégué à l'information médicale CCD peut vous remettre sur demande les informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du CSP au format papier ou électronique.
- Pour toute réclamation liée à la qualité de notre produit, déclaration de pharmacovigilance, réclamation ou remontée d'information liée à notre activité de visite médicale (qualité scientifique, objectivité et conformité) ou demande de références, vous pouvez nous contacter par e-mail : [infomed@ccdlab.com](mailto:infomed@ccdlab.com).
- Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en téléphonant au numéro vert : 0800 35 80 00.
- Le Laboratoire CCD est engagé dans une démarche de certification de son activité de promotion médicale et respecte la charte de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments du 15/10/14 et son référentiel d'application.  
Les règles de déontologie du Laboratoire CCD sont disponibles sur demande ([infomed@ccdlab.com](mailto:infomed@ccdlab.com)) ou peuvent vous être présentées lors d'une visite.

MISO-FPO-01/20- VISA n°20/01/66942259/PM/001 - SAP 3000011

**Laboratoire CCD**

48, rue des Petites Ecuries - 75010 PARIS  
[infomed@ccdlab.com](mailto:infomed@ccdlab.com) - [www.laboratoire-ccd.fr](http://www.laboratoire-ccd.fr)

