

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR 60 microgrammes/15 microgrammes, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Gestodène..... 0,060 mg
Ethinylestradiol..... 0,015 mg

Pour un comprimé pelliculé (comprimé jaune actif).

Excipient(s) à effet notoire : lactose monohydraté (57,61 mg), lécithine de soja (0,042 mg).

Les comprimés blancs ne contiennent pas de principes actifs (comprimés placebo).

Excipient(s) à effet notoire : lactose monohydraté : 70,897 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Le comprimé actif est un comprimé pelliculé jaune, rond, lisse, de 5,5 mm de diamètre.

Le comprimé placebo est un comprimé blanc, rond, biconvexe, de 5,5 mm de diamètre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale

La décision de prescrire GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie d'administration : orale

Comment prendre GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette (un comprimé jaune actif les 24 premiers jours, un comprimé blanc inactif les 4 jours suivants), tous les jours environ à la même heure, avec un peu de liquide si nécessaire, sans arrêt entre deux plaquettes. Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 28 jours consécutifs. Chaque plaquette suivante doit être commencée le lendemain de la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après le début de la prise des comprimés placebo (dernière rangée) et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

Comment débuter GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR

- Absence de contraception hormonale [le mois précédent]

La prise de comprimés doit commencer le 1^{er} jour du cycle naturel de la patiente (c'est-à-dire le 1^{er} jour de ses règles).

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

La patiente doit débuter la prise de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) de son précédent COC mais, au plus tard, le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimés ou avec prise de comprimés placebo de son précédent COC. Dans le cas d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, la patiente doit débuter la prise de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR de préférence le jour du retrait mais, au plus tard, le jour où la pose suivante était prévue.

- Relais d'un contraceptif exclusivement progestatif (pilule uniquement progestative, contraceptif injectable, implant) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) libérant un progestatif

La patiente peut passer de la pilule uniquement progestative à GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR à tout moment (d'un implant ou d'un DIU à GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR le jour de son retrait, d'un contraceptif injectable à GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR au moment prévu pour l'injection suivante) mais, dans tous ces cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement.

- Après une interruption de grossesse du premier trimestre

Il est possible de débuter GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR 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 COC ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception non hormonale pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des relations sexuelles ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de COC ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement, voir rubrique 4.6.

En cas d'oubli de comprimés

Les comprimés placebo de la dernière (4^e) rangée de la plaquette peuvent ne pas être pris. Ils doivent toutefois être jetés afin d'éviter la prolongation non intentionnelle de la phase de prise des comprimés placebo. Les conseils suivants font uniquement référence à l'oubli de comprimés jaunes actifs :

Si l'oubli d'un comprimé est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, la sécurité contraceptive n'est pas diminuée. Prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre le traitement 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 habituelle de la prise, la sécurité contraceptive peut être diminuée. En cas d'oubli de comprimés, il faut se conformer aux 2 principes de base suivants :

1. La prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 4 jours
2. Il est nécessaire de prendre des comprimés pendant 7 jours consécutifs pour obtenir une suppression adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Par conséquent, dans la pratique quotidienne, les conseils suivants peuvent être donnés :

- Jours 1-7

Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié, même si 2 comprimés doivent être pris le même jour, et poursuivre le traitement à l'heure habituelle. En outre, une méthode de type mécanique comme un préservatif doit être utilisée au cours des 7 jours suivants. Si des relations sexuelles ont eu lieu dans les 7 jours précédents, il faut envisager la possibilité d'une grossesse. Plus le nombre de comprimés oubliés est important et plus ils sont proches de la phase de prise des comprimés placebo, plus le risque de grossesse est élevé.

- Jours 8-14

Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié, même si 2 comprimés doivent être pris le même jour, et poursuivre le traitement à l'heure habituelle. A condition que les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire. Cependant, si plusieurs comprimés ont été oubliés, il est conseillé de prendre des précautions supplémentaires pendant 7 jours.

- Jours 15-24

Le risque d'une sécurité contraceptive réduite est important en raison de la proximité de la phase de prise des comprimés placebo. Cependant, en modifiant le schéma de prise des comprimés, on peut encore éviter une diminution de la sécurité contraceptive. En cas de respect de l'une des deux options suivantes, aucune précaution contraceptive supplémentaire n'est nécessaire, à condition que dans les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, tous les comprimés aient été pris correctement. Si ce n'est pas le cas, il est conseillé de suivre la première option et également de prendre des mesures supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié, même si 2 comprimés doivent être pris le même jour, et poursuivre le traitement à l'heure habituelle jusqu'à la fin des comprimés actifs. Les 4 comprimés placebo de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être débutée immédiatement. Il est probable qu'aucune hémorragie de privation ne survienne avant la fin de la prise des comprimés actifs de la deuxième plaquette. Cependant, la patiente peut présenter des spotting ou des saignements intermenstruels les jours de prise des comprimés.

Il peut également être conseillé d'interrompre la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours, puis de prendre les comprimés placebo de la dernière rangée pendant au maximum 4 jours, en incluant les jours où des comprimés ont été oubliés, et de poursuivre avec la plaquette suivante.

Si la patiente a oublié de prendre des comprimés et qu'elle ne présente pas d'hémorragie de privation au cours de la phase de prise des comprimés placebo, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (p.ex. vomissements ou diarrhée), il est possible que l'absorption ne soit pas complète. Des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises (méthode de type mécanique, p. ex. préservatif). Si des vomissements surviennent dans les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé actif, un nouveau comprimé (de remplacement) doit être pris dès que possible. Le nouveau comprimé doit si possible être pris dans les 12 heures suivant l'heure habituelle de prise du comprimé. Si plus de 12 heures se sont écoulées, les conseils sont identiques à ceux donnés à la rubrique « En cas d'oubli de comprimés ». Si la patiente ne souhaite pas modifier son schéma habituel de prise, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) nécessaire(s) dans une autre plaquette.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité ont été évaluées chez des sujets âgés de 18 ans et plus. Les données actuellement disponibles pour une utilisation chez les adolescentes âgées de moins de 18 ans sont limitées.

Patients âgés

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR n'est pas indiqué après la ménopause.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR est contre-indiqué chez les femmes présentant des affections hépatiques sévères. Voir également la rubrique « Contre-indications ».

Patients atteints d'insuffisance rénale

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR n'a pas été étudié de façon spécifique chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

Mode d'administration

Voie orale

Comment retarder une hémorragie de privation

Pour retarder ses règles, la patiente doit poursuivre son traitement avec une nouvelle plaquette de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR sans prendre les comprimés placebo de la plaquette en cours. Selon le souhait de la patiente, la prise de comprimés peut être poursuivie jusqu'à la fin des comprimés actifs de la deuxième plaquette. Pendant cette prolongation, la patiente peut présenter des spotting ou des saignements intermenstruels. Après la phase de prise des comprimés placebo, la prise régulière de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR est alors reprise.

Pour déplacer ses règles à un autre jour de la semaine que celui auquel la patiente est habituée avec le schéma en cours, on peut lui conseiller de raccourcir la phase de prise des comprimés placebo à venir du nombre de jours souhaité. Plus l'intervalle est court, plus le risque est grand qu'il n'y ait pas d'hémorragie de privation et que des spotting ou des saignements intermenstruels se produisent pendant la prise de la plaquette suivante (comme lorsque l'on retarde les règles).

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'une d'entre elles devait apparaître pour la première fois lors de l'utilisation du COC, le produit doit être arrêté immédiatement.

- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
 - o Thromboembolie veineuse ? présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p.ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).

- o Prédilection connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie 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.
- o Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4).
- o Risque élevé de thromboembolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4).
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA) :
 - o Thromboembolie artérielle ? présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (p.ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p.ex. angine de poitrine).
 - o Affection cérébrovasculaire ? présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p.ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
 - o Prédilection connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
 - o Antécédents de migraine avec symptômes neurologiques focaux.
 - o Risque élevé de thromboembolie 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.
- Présence ou antécédents d'une affection hépatique sévère, jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique.
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (p.ex. des organes génitaux ou du sein).
- Hémorragie vaginale non diagnostiquée.
- Hypersensibilité aux substances actives gestodène et éthinyloestradiol, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 contenus dans les comprimés de GESTODENE/ETHINYLOESTRADIOL BGR.
- Allergie au soja.

GESTODENE/ETHINYLOESTRADIOL BGR est contre-indiqué en association avec les médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, le dasabuvir et le glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

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

En cas de TEV ou TEA suspectée ou confirmée, l'utilisation des CHC doit être arrêtée. Si un traitement anticoagulant est débuté, une contraception alternative adéquate doit être mise en place en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumariniques).

Risque de thromboembolie veineuse (TEV)

Le risque de thromboembolie veineuse (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 GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR, 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 discussion avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR, 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.

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 rétinienes.

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).

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement ? dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont également 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 du patch/de la pilule/de l'anneau (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 remobilisation complète. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thromboembolie 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 de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Age	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 thromboembolie 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 inexplicée 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 (p. ex. infections respiratoires).

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

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débiter sous 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 une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p.ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR 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
Age	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.

Facteur de risque	Commentaire
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 (thromboembolie 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.

1. Tumeurs

Cancer du col de l'utérus

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les COC pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices au long cours. Cependant, la cause précise de ces pathologies n'est pas établie et le comportement sexuel ou d'autres facteurs comme le papillomavirus humain (HPV) pourraient être impliqués dans ces observations.

Cancer du sein

Une méta-analyse regroupant les données de 54 études épidémiologiques a mis en évidence une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les utilisatrices d'un COC. Cette augmentation du risque est transitoire et disparaît dans les 10 ans suivant l'arrêt de son utilisation.

La surveillance clinique plus régulière des femmes sous contraceptifs oraux, permettant un diagnostic plus précoce, pourrait jouer un rôle important dans l'augmentation du nombre de cancers du sein diagnostiqués.

L'apparition d'un cancer du sein chez les femmes de moins de 40 ans étant rare, l'augmentation des cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de COC actuelles ou récentes est faible par rapport au risque global d'apparition d'un cancer du sein au cours de la vie. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport aux cancers diagnostiqués chez les femmes n'en ayant jamais utilisé.

Les données publiées ne sont pas de nature à remettre en cause l'utilisation des contraceptifs oraux dont les bénéfices apparaissent supérieurs aux risques éventuels.

Par ailleurs, la contraception orale diminue le risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre.

Tumeurs hépatiques/maladies du foie

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique), et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez les utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital.

L'apparition ou l'aggravation d'une cholestase lors de grossesse ou de prise de COC a été rapportée, toutefois l'association avec les COC n'est pas prouvée.

Des troubles hépatiques et hépatobiliaires ont été rapportés avec l'utilisation de COC. En cas de modification de façon aiguë ou chronique de la fonction hépatique, un arrêt du COC sera nécessaire jusqu'au retour à la normale des marqueurs de la fonction hépatique.

Une tumeur hépatique doit être envisagée dans le diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale haute sévère, d'augmentation du volume hépatique ou de signes d'une hémorragie intra-abdominale chez une femme sous COC.

Céphalées

La survenue ou l'exacerbation de migraine ou l'apparition de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou sévères nécessitent un arrêt du COC et une recherche de la cause.

Hypertension

Bien que peu fréquente, une augmentation de la pression artérielle a été rapportée chez les femmes sous COC.

Chez les patientes hypertendues, ayant des antécédents d'hypertension artérielle ou ayant une hypertension artérielle liée à une pathologie (incluant certaines pathologies rénales), une autre méthode contraceptive peut être préférable. En cas d'utilisation de COC chez ces patientes, un suivi médical rapproché est recommandé et le COC sera arrêté en cas d'augmentation significative de la pression artérielle.

Autres

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR, un recueil complet des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectué et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen clinique 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 GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR 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.

Les femmes présentant une hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie peuvent avoir un risque augmenté de pancréatite lorsqu'elles utilisent un COC.

En cas d'altération aiguë ou chronique de la fonction hépatique, un arrêt du traitement par COC sera nécessaire jusqu'au retour à la normale des marqueurs de la fonction hépatique. La récurrence d'un ictère et/ou d'un prurit dû à une cholestase qui s'était produit pendant la grossesse ou lors de l'utilisation antérieure de stéroïdes sexuels nécessite l'arrêt des COC.

Bien que de légères augmentations de la pression artérielle aient été rapportées chez de nombreuses femmes sous COC, les augmentations cliniquement significatives sont rares. Toutefois, si une hypertension cliniquement significative prolongée apparaît au cours de l'utilisation d'un COC, le COC doit être arrêté et l'hypertension traitée. Pour autant que ce soit adéquat, l'utilisation du COC peut être reprise si la pression artérielle se normalise sous traitement antihypertenseur.

L'apparition ou l'aggravation des situations suivantes a été rapportée, aussi bien pendant la grossesse que pendant l'utilisation de COC, mais il n'y a pas de preuve formelle d'un lien avec la prise de COC : ictère et/ou prurit dû à une cholestase ; apparition d'une lithiase biliaire ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpès gestationnel ; perte de l'audition due à une otosclérose. Les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver les symptômes d'angio-?dème héréditaire ou acquis.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des COC peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux durant la prise des comprimés actifs (voir rubrique 4.2) ou d'utilisation concomitante d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Diminution du contrôle du cycle

Lors des essais cliniques, une aménorrhée non liée à une grossesse a été observée dans 7 % des cycles (soit chez 24 % des femmes pendant toute la durée des essais cliniques) et 3,6 % des femmes ont eu des cycles aménorrhéiques consécutifs. Lors des essais cliniques, seulement 1 % des femmes ont arrêté le traitement en raison de l'aménorrhée.

En cas d'aménorrhée, si GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR a été pris selon les recommandations, il n'y aura pas lieu d'interrompre le traitement ou de pratiquer un test de grossesse. Si GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR n'a pas été pris selon les recommandations ou si l'aménorrhée survient après une longue période de cycles réguliers, il faudra s'assurer de l'absence de grossesse.

Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir avec tous les COC, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après une période d'adaptation d'environ trois cycles.

Si ces saignements persistent ou surviennent après des cycles réguliers, des causes non-hormonales doivent être envisagées, et des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. D'autres mesures diagnostiques peuvent inclure un curetage.

Les COC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose. Les femmes diabétiques doivent donc bénéficier d'une surveillance étroite lorsqu'elles prennent des COC.

L'aggravation d'une épilepsie (voir rubrique 4.5, Interactions), d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique a été rapportée lors de l'utilisation d'un COC.

Une humeur dépressive et une dépression sont des effets indésirables bien connus associés à l'utilisation des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et elle est un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il doit être conseillé 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.

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

Un comprimé jaune de ce médicament contient 57,61 mg de lactose, le comprimé blanc en contient 70,897 mg. 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.

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

Des interactions peuvent survenir avec les médicaments qui induisent les enzymes microsomales, ce qui peut entraîner une accélération de la clairance des hormones sexuelles et donner lieu à des saignements intermenstruels et/ou un échec de la contraception.

Conduite à tenir

L'induction enzymatique peut déjà s'observer après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se maintenir pendant environ 4 semaines.

Traitement à court terme

Les femmes sous traitement par inducteurs enzymatiques doivent temporairement utiliser une méthode de contraception de type mécanique ou une autre méthode contraceptive en plus du COC. La méthode de type mécanique doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant par ces médicaments et jusqu'à 28 jours après l'arrêt de ce traitement.

Si le traitement par inducteurs enzymatiques se poursuit au-delà de la fin des comprimés actifs de la plaquette du COC, les comprimés placebo doivent être jetés et la prochaine plaquette débutée immédiatement.

Traitement au long cours

Les femmes sous traitement par inducteurs enzymatiques au long cours doivent utiliser une autre méthode contraceptive non hormonale fiable.

Substances qui augmentent la clairance des COC (efficacité réduite des COC par induction enzymatique), p.ex. :

Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine, médicaments utilisés dans le traitement des infections par le VIH ritonavir, névirapine et éfavirenz et probablement aussi felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Les médicaments qui augmentent la motilité gastro-intestinale, p.ex. métoclopramide, peuvent réduire la concentration sérique de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR.

Substances qui ont un effet variable sur la clairance des COC

Lorsqu'elles sont coadministrées avec des COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris des associations avec des inhibiteurs du VHC, 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 du VHC pour identifier les interactions potentielles et pour des recommandations spécifiques. En cas de doute, les patientes traitées par inhibiteur de protéase ou inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse doivent utiliser une méthode contraceptive de type mécanique supplémentaire.

- Effet de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR sur les autres médicaments

Les contraceptifs oraux peuvent influencer sur le métabolisme de certains autres médicaments dont les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent en conséquence augmenter (p.ex. ciclosporine) ou diminuer (p.ex. lamotrigine).

- Examens de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer sur les résultats de certains examens de laboratoire, tels que les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques des protéines (transporteurs) p. ex. la globuline liant les corticoïdes et les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des glucides dans le sang et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Ces variations restent en général dans les limites de la plage normale.

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 GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR doivent adopter un autre moyen de contraception (p. ex. une contraception uniquement progestative ou des méthodes non hormonales) avant de commencer le traitement avec ces associations de médicaments. GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR peut être réintroduit 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR est indiqué pour la prévention de la grossesse.

Grossesse

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de grossesse pendant le traitement par GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR, la patiente doit arrêter immédiatement de prendre les comprimés.

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

Toutefois, la plupart des études épidémiologiques n'ont révélé ni risque accru d'anomalies congénitales chez les enfants dont la mère avait utilisé un COC avant la grossesse, ni effet tératogène lorsque les COC avaient été pris par inadvertance en début de grossesse.

Allaitement

L'allaitement peut être influencé par les COC car ceux-ci peuvent réduire la quantité de lait maternel et modifier sa composition. L'utilisation de COC est donc généralement déconseillée jusqu'au sevrage de l'enfant. De faibles quantités des stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel. Ces quantités peuvent avoir un effet sur le nourrisson.

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

L'impact de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique. On ne s'attend pas à ce que GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des cas de sensations vertigineuses ont été signalés. Les patientes doivent faire preuve de prudence aussi longtemps qu'elles ne sont pas certaines que GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR n'affecte pas leurs aptitudes.

4.8. Effets indésirables

Lors des essais cliniques, une aménorrhée a été observée chez 15 % des patientes, voir rubrique 4.4.

Certains des effets indésirables les plus fréquemment (> 10 %) rapportés par les patientes utilisant GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR 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 intermenstruels/spottings.

D'autres effets indésirables ont été rapportés au cours de l'utilisation de COC :

	Fréquent ≥ 1 % et < 10 %	Peu fréquent ≥ 0,1 % et < 1 %	Rare ≥ 0,01 % et < 0,1 %
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)			
Infections et Infestations	Vaginite incluant candidose vaginale		
Affections du système immunitaire			Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes avec de très rares cas d'urticaire, angio-?dème, réactions sévères avec symptômes circulatoires et respiratoires
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)	Intolérance au glucose
Affections psychiatriques	Modification de l'humeur incluant la dépression, modifications de la libido		
Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissements		
Affections oculaires			Intolérance aux lentilles de contact

	Fréquent ≥ 1 % et < 10 %	Peu fréquent ≥ 0,1 % et < 1 %	Rare ≥ 0,01 % et < 0,1 %
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleur abdominale	Crampes abdominales, ballonnement	
Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Rash, chloasma (mélasma) avec risque de persistance, hirsutisme, alopecie	Erythème noueux
Affections du rein et des voies urinaires			
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur et sensibilité mammaires, augmentation du volume mammaire, sécrétion mammaire, dysménorrhée, modification des sécrétions vaginales et des règles, ectropion		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique/?dème		
Affections vasculaires		Hypertension artérielle	Thromboembolie veineuse (TEV), thromboembolie artérielle (TEA)

	Fréquent ≥ 1 % et < 10 %	Peu fréquent ≥ 0,1 % et < 1 %	Rare ≥ 0,01 % et < 0,1 %
Investigations	Modification du poids (augmentation ou diminution)	Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycémie	

¹Les CHC peuvent aggraver les lithiases biliaires et cholestases existantes

Description d'effets indésirables sélectionnés

Une augmentation du risque d'événements thrombotiques et thrombo-emboliques artériels 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 à la rubrique 4.4.

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés chez des femmes utilisant des COC et sont discutés à la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- Hypertension artérielle ;
- Tumeurs hépatiques ;
- Apparition ou aggravation des affections suivantes sans preuve formelle d'un lien avec la prise de COC : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, migraine, fibromes utérins, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gestationnel, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ;
- Chloasma ;
- Altération aiguë ou chronique de la fonction hépatique pouvant nécessiter un arrêt du traitement par COC jusqu'au retour à la normale des marqueurs de la fonction hépatique.

La fréquence de diagnostic du cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de COC. L'apparition d'un cancer du sein chez les femmes de moins de 40 ans étant rare, l'augmentation des cancers du sein est faible par rapport au risque global d'apparition d'un cancer du sein au cours de la vie. Le lien de causalité avec l'utilisation de COC n'est pas connu. Pour plus d'informations, voir rubriques 4.3 et 4.4.

Interactions

Les interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux peuvent entraîner des saignements intermenstruels et/ou un échec de la contraception (voir rubrique 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de

déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9. Surdosage

Les symptômes d'un surdosage en contraceptif oral chez l'adulte et l'enfant peuvent être des nausées, des vomissements, une sensibilité mammaire, des étourdissements, des douleurs abdominales, une somnolence/fatigue ; une hémorragie de privation peut survenir chez les femmes et les jeunes filles. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et œstrogènes en association fixe (système génito-urinaire et hormones sexuelles), code ATC : G03AA10.

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BGR est un contraceptif oral combiné (COC) contenant de l'éthinylestradiol (EE) et du gestodène. Il a été démontré que les COC exercent leur effet en diminuant la sécrétion de gonadotrophine afin de supprimer l'activité ovarienne. L'effet contraceptif qui en résulte repose sur divers mécanismes, dont le plus important est l'inhibition de l'ovulation.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Ethinylestradiol :

Absorption

Administré par voie orale, l'éthinylestradiol est rapidement et complètement absorbé. Après administration de 15 µg, le pic plasmatique de 30 pg/mL est atteint en 1 à 1,5 heure.

L'éthinylestradiol subit un effet de premier passage hépatique important, avec d'importantes variations interindividuelles. La biodisponibilité absolue est d'environ 45 %.

Distribution

Le volume apparent de distribution de l'éthinylestradiol est de 15 L/kg et la liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %. L'éthinylestradiol induit la synthèse hépatique de la globuline liant les hormones sexuelles (sex-hormone binding globulin, SHBG) et de la globuline liant les corticoïdes (corticoid-binding globulin, CBG). Lors du traitement avec 15 µg d'éthinylestradiol, la concentration plasmatique de SHBG passe de 86 à environ 200 nmol/L.

Biotransformation

L'éthinylestradiol est complètement métabolisé (la clairance plasmatique des métabolites est d'environ 10 mL/min/kg). Les métabolites sont excrétés dans les urines (40 %) et dans les fèces (60 %).

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible du CYP2C19, du CYP1A1 et du CYP1A2 ainsi qu'un inhibiteur de mécanisme du CYP3A4/5, du CYP2C8 et du CYP2J2.

Elimination

La demi-vie d'élimination de l'éthinylestradiol est d'environ 15 heures. Seule une faible fraction d'éthinylestradiol est excrétée sous forme inchangée. Les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés au niveau urinaire et biliaire avec un ratio de 4/6.

Conditions d'équilibre

L'état d'équilibre est atteint pendant la deuxième moitié du cycle de traitement et il existe une accumulation des concentrations sériques d'éthinylestradiol par un facteur de 1,4 à 2,1.

Gestodène :

Absorption

Administré par voie orale, le gestodène est rapidement et complètement absorbé. La biodisponibilité absolue est d'environ 100 %. Après une prise orale unique de 60 µg, le pic plasmatique de 2 ng/mL est atteint en environ 1 heure. Les concentrations plasmatiques sont fortement dépendantes des concentrations de SHBG.

Distribution

Le volume apparent de distribution du gestodène est de 1,4 L/kg après une prise unique de 60 µg. Le gestodène est lié pour 30 % à l'albumine plasmatique et pour 50 à 70 % à la SHBG.

Biotransformation

Le gestodène est complètement métabolisé par la voie du métabolisme des stéroïdes. La clairance métabolique est d'environ 0,8 mL/min/kg après une dose unique de 60 µg. Les métabolites non actifs sont excrétés dans les urines (60 %) et dans les fèces (40 %).

Elimination

La demi-vie d'élimination apparente du gestodène est d'environ 13 heures. Elle est prolongée à 20 heures lorsque le gestodène est administré de façon concomitante avec de l'éthinylestradiol.

Conditions d'équilibre

Après l'administration répétée de l'association gestodène/éthinylestradiol, les concentrations plasmatiques sont augmentées d'un facteur 2 à 4.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Les études de toxicité aiguë chez l'animal n'indiquent aucun risque de symptômes aigus du fait d'un surdosage accidentel.

Les études de tolérance générale avec administration répétée n'ont mis en évidence aucun effet révélateur d'un risque inattendu pour l'homme.

Les études de carcinogenèse menées au long cours et à doses itératives n'indiquent aucun pouvoir cancérogène ; cependant il importe de rappeler que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir le développement de certains tissus en tumeurs hormono-dépendantes.

Les études de tératogenèse n'indiquent aucun risque particulier en cas d'usage correct des estroprogestatifs ; il est cependant impératif d'arrêter immédiatement le traitement en cas de prise inopinée en début de grossesse.

Les études de mutagenèse ne révèlent aucun potentiel mutagène de l'éthinylestradiol et du gestodène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimés actifs (comprimés jaunes) :

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), polacriline potassique, stéarate de magnésium (E572).

Pelliculage :

Alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), lécithine de soja (E322), talc, oxyde de fer jaune (E172), gomme xanthane (E415).

Comprimés placebo (comprimés blancs) :

Lactose monohydraté, povidone K25 (E1201), carboxylamidon sodique (type A), silice colloïdale anhydre (E551), oxyde d'aluminium, stéarate de magnésium (E572).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation en ce qui concerne la température. Conserver la plaquette dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (PVC/PVDC-Aluminium) transparente à légèrement opaque.

Présentations :

1 x 24 comprimés jaunes plus 4 comprimés blancs

3 x 24 comprimés jaunes plus 4 comprimés blancs

6 x 24 comprimés jaunes plus 4 comprimés blancs

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BIOGARAN

15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92700 COLOMBES

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

- 34009 302 170 3 0 : Plaquette (PVC/PVDC-Aluminium) de 24 comprimés jaunes et 4 comprimés blancs ; boîte de 1.

- 34009 302 170 4 7 : Plaquettes (PVC/PVDC-Aluminium) de 24 comprimés jaunes et 4 comprimés blancs ; boîte de 3.

- 34009 550 771 9 0 : Plaquettes (PVC/PVDC-Aluminium) de 24 comprimés jaunes et 4 comprimés blancs ; boîte de 6.

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