

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 60 microgrammes/15 microgrammes,  
comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour un comprimé pelliculé jaune pâle (comprimé actif).

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

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (46,725 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Le comprimé actif est un comprimé jaune pâle, rond dont les faces sont convexes.

Le comprimé placebo est un comprimé blanc, rond dont les faces sont convexes.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Contraception hormonale orale.

La décision de prescrire GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 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 VIATRIS en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 28 jours consécutifs (1 comprimé jaune pâle actif les 24 premiers jours, 1 comprimé blanc placebo les 4 jours suivants), sans arrêt entre deux plaquettes.

Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé actif et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

Début de traitement par GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 60 microgrammes/ 15 microgrammes, comprimé pelliculé

- Absence de contraception hormonale le mois précédent :

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

- Relais d'un autre contraceptif oral estroprogestatif :

Prendre le 1er comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent.

- Relais d'une contraception progestative (pilule microdosée, injectable, implant) :

Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 60 microgrammes/15 microgrammes, comprimé pelliculé devra être débuté le lendemain de l'arrêt.

Le relais d'un implant se fait le jour du retrait, et le relais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception pendant les 7 premiers jours de traitement.

- Après une interruption de grossesse du premier trimestre :

Il est possible de débuter GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 60 microgrammes/15 microgrammes, comprimé pelliculé immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.

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

Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thrombo-embolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique 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 contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

- En cas d'allaitement : [voir rubrique 4.6](#).

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

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli portant sur les comprimés jaune pâle et particulièrement si l'oubli porte sur les premiers comprimés de la plaquette.

- Si l'oubli d'un comprimé jaune pâle est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, 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 jaune pâle est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la sécurité contraceptive n'est plus assurée. Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié, même si 2 comprimés doivent être pris le même jour, et poursuivre le traitement contraceptif oral jusqu'à la fin de la plaquette, en utilisant simultanément une autre méthode contraceptive de type mécanique (préservatifs, spermicides, etc.) pendant les 7 jours suivants. Si cette période de 7 jours s'étend au-delà du dernier comprimé actif de la

plaquette en cours, la plaquette suivante doit être débutée le jour suivant la prise du dernier comprimé actif et les comprimés placebo de la plaquette en cours doivent être jetés. Il est probable qu'aucune hémorragie de privation ne survienne avant la prise des comprimés placebo de la seconde plaquette. Cependant, la patiente peut présenter des spotting ou des saignements intercurrents.

Si la patiente ne présente pas d'hémorragie de privation à la fin de la seconde plaquette, le risque de grossesse doit être écarté avant de poursuivre le traitement.

L'oubli d'un ou de plusieurs comprimés blancs est sans conséquence, à condition que l'intervalle entre le dernier comprimé jaune pâle de la plaquette en cours et le premier comprimé jaune pâle de la plaquette suivante ne dépasse pas quatre jours.

En cas de troubles gastro-intestinaux :

La survenue de troubles digestifs intercurrents dans les 4 heures suivant la prise, tels que vomissements ou diarrhée sévère, peut entraîner une inefficacité transitoire de la méthode par réduction de l'absorption des hormones du contraceptif oral estroprogestatif. Dans de tels cas, la conduite à tenir est celle préconisée en cas d'oubli de moins de 12 heures. Un comprimé actif d'une autre plaquette devra être pris. Si ces épisodes se répètent sur plusieurs jours, il est alors nécessaire d'associer une autre méthode contraceptive (préservatifs, spermicides, etc.) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante.

### Population pédiatrique

Les données actuellement disponibles pour une utilisation chez les patientes âgées de moins de 18 ans sont limitées.

Sujets âgés

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 60 microgrammes/15 microgrammes, comprimé pelliculé n'est pas indiqué après la ménopause.

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 60 microgrammes/15 microgrammes, comprimé pelliculé est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'affections hépatiques sévères. Voir rubrique « Contre-indications ».

Patientes atteintes d'insuffisance rénale

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 60 microgrammes/15 microgrammes, comprimé pelliculé n'a pas été étudié de façon spécifique chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

### Mode d'administration

Voie orale.

### **4.3. Contre-indications**

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

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- maladie coronarienne ;

- valvulopathie ;
- troubles du rythme thrombogènes ;
- présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :
  - o thrombo-embolie veineuse ? présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]),
  - o prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S,
  - o intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4),
  - o risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ;
- présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :
  - o thrombo-embolie artérielle ? présence ou antécédents de thrombo-embolie 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 prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique),
  - o antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux,
  - o risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - § diabète avec symptômes vasculaires,
    - § hypertension artérielle sévère,
    - § dyslipoprotéinémie sévère ;
- tumeur maligne connue ou suspectée du sein ;
- carcinome de l'endomètre ou toute autre tumeur estrogéno-dépendante connue ou suspectée ;
- adénome ou carcinome hépatique, affection hépatique sévère jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique ;
- hémorragies génitales non diagnostiquées.

L'utilisation concomitante de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 60 microgrammes/15 microgrammes, comprimé pelliculé avec des médicaments contenant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir ou avec des médicaments contenant glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprévir est contre-indiquée (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 VIATRIS 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 VIATRIS doit être discutée entre le médecin et la patiente.

##### **RISQUE DE THROMBO-EMBOLIE VEINEUSE (TEV)**

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 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<sup>1</sup> 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<sup>2</sup> 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.

##### **Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an**

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

<sup>1</sup> Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.

<sup>2</sup> Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6.

Facteurs de risque de TEV

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

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 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**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Commentaire</b>
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> )	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque.  Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur  Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée.  Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Âge	En particulier au-delà de 35 ans.

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

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Fertilité, 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 inexplicquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

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

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

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

### **RISQUE DE THROMBO-EMBOLIE ARTERIELLE (TEA)**

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

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

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 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**

Âge

Tabagisme

Hypertension artérielle

Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>)

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)

Migraine

Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires

## **Commentaire**

En particulier au-delà de 35 ans.

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.

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.

En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.

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.

Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

## **Symptômes de TEA**

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

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

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



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

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

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

## **CANCERS GYNECOLOGIQUES**

Une méta-analyse regroupant les données de 54 études internationales a mis en évidence une légère augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs.

L'augmentation du risque ne semble pas dépendante de la durée d'utilisation. L'influence de facteurs de risque tels que la nulliparité et les antécédents familiaux de cancer du sein n'est pas établie. Cette augmentation est transitoire et disparaît 10 ans après l'arrêt de son utilisation.

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

L'apparition de cancer du sein chez les femmes de moins de 40 ans étant rare, l'augmentation de cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de contraceptifs oraux estroprogestatifs actuelles ou récentes est faible par rapport au risque global d'apparition d'un cancer du sein durant 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.

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs estroprogestatifs 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.

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

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

## **TUMEURS HEPATIQUES/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 contraceptifs oraux estroprogestatifs. 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 contraceptifs estroprogestatifs oraux a été rapportée, toutefois l'association avec les contraceptifs

estroprogestatifs n'est pas prouvée.

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

### **CEPHALEES**

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

### **HYPERTENSION ARTERIELLE**

Bien que rare, une augmentation de la pression artérielle a été rapportée chez les femmes sous contraceptifs oraux estroprogestatifs.

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

### **AUTRES**

- Une attention particulière devra être portée aux femmes présentant :
  - une affection métabolique, telle que diabète non compliqué,
  - une hyperlipidémie (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie). Les femmes traitées pour hyperlipidémie doivent être étroitement surveillées si elles choisissent d'utiliser un contraceptif oral estroprogestatif. Chez une faible proportion de patientes, une hypertriglycéridémie persistante peut survenir.
- Chez des patientes présentant une hypertriglycéridémie, les préparations contenant des estrogènes peuvent être associées avec de rares mais importantes élévations du taux des triglycérides pouvant être responsables de pancréatites.
- Obésité (indice de masse corporelle = poids/taille<sup>2</sup> > 30).
- Tumeurs bénignes du sein et dystrophies utérines (hyperplasie, fibrome).
- Hyperprolactinémie avec ou sans galactorrhée.
- Une surveillance attentive doit être exercée chez les patientes avec des antécédents ou présentant une pathologie connue pour être liée ou se détériorer avec la grossesse ou l'usage de contraceptifs oraux estroprogestatifs : épilepsie, migraine, otosclérose, asthme, antécédents vasculaires familiaux, varices, herpes gestationis, calculs biliaires, lupus érythémateux disséminé, troubles cardiaques, rénaux ou hépatiques, dépression, hypertension artérielle, chorée, syndrome hémolytique et urémique.
- Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'un angio?dème héréditaire ou acquis.

- 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 VIATRIS 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 VIATRIS 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.

Certaines femmes pourraient avoir une aménorrhée post-thérapeutique (pouvant être associée à une anovulation) ou une oligoaménorrhée, en particulier lorsque ce type de symptomatologie était préexistant. Elles cèdent en général spontanément. En cas de prolongation, avant toute nouvelle prescription, la recherche d'une éventuelle pathologie hypophysaire s'impose.

Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir avec tous les contraceptifs oraux estroprogestatifs, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après 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.

Des cas de dépression sous contraceptif oral estroprogestatif ont été rapportés. Les femmes sous contraceptifs oraux estroprogestatifs ayant des antécédents de dépression, doivent être étroitement surveillées.

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

- En cas de mélasme/chloasma apparu lors d'une grossesse ou sous contraceptifs oraux estroprogestatifs, il est recommandé d'éviter les expositions solaires pour réduire l'exacerbation de la maladie.
- Les diarrhées et/ou vomissements peuvent diminuer l'absorption des contraceptifs oraux estroprogestatifs (voir rubrique 4.2).

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

### **Consultation/examen médical**

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 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.

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

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

Les interactions entre l'éthinylestradiol ou le gestodène et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques et tissulaires de l'éthinylestradiol ou du gestodène.

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

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

#### **Associations contre-indiquées**

+ Dasabuvir

Augmentation de l'hépatotoxicité.

+ Ombitasvir/paritaprévir

Augmentation de l'hépatotoxicité.

#### **Interactions pharmacodynamiques**

Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprévir/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 glécaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, 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).

Ainsi, les utilisatrices de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS doivent passer à une méthode de contraception alternative (par ex., une contraception à base de progestatifs seuls ou des méthodes non-hormonales) avant de commencer un traitement avec ces combinaisons de médicaments. GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS peut être réutilisé 2 semaines après la fin du traitement par ces combinaisons de médicaments.

#### **Associations déconseillées**

##### **+ Inducteurs enzymatiques**

Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine, topiramate, felbamate) ; rifabutine ; rifampicine ; griséofulvine, éventuellement millepertuis.

Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement. Utiliser de préférence une autre méthode

contraceptive non hormonale.

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

Se référer au RCP de chaque spécialité indiquée dans le traitement du VIH ou VHC (inhibiteurs de protéases ou inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) pour des recommandations spécifiques.

+ Les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (ex : itraconazole, voriconazole, fluconazole), les macrolides (ex : clarithromycine, érythromycine), le vérapamil, le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de l'estrogène, du progestatif ou des deux. La pertinence clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.

#### **+ Etoricoxib**

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

Cependant la portée clinique de cette observation n'est pas connue.

#### **+ Modafinil**

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil.

#### **+ Flunarizine**

Risque de galactorrhée par augmentation de la susceptibilité du tissu mammaire à la prolactine par la flunarizine.

+ La troléandomycine peut augmenter le risque de cholestase intra-hépatique lors de l'administration concomitante de contraceptifs oraux estroprogestatifs.

#### **Effets de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 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 (par ex. ciclosporine) ou diminuer (par ex. lamotrigine).

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

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

### **Grossesse**

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif des estrogènes administrés seuls ou en association, en début de grossesse.

Par ailleurs, les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgéniques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents (comme celui présenté dans cette spécialité), nettement moins voire pas du tout androgéniques.

En conséquence, la découverte d'une grossesse sous estroprogestatifs n'en justifie pas l'interruption.

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

### **Allaitement**

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

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

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

Sans objet.

### **4.8. Effets indésirables**

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

Pour les effets indésirables graves, voir rubrique 4.4.

Lors des essais cliniques, une aménorrhée a été observée chez 15 % des patientes (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquemment (> 10 %) rapportés par les patientes durant les essais cliniques de phase III et durant le suivi du produit après commercialisation ont été les céphalées incluant les migraines, et les saignements intermenstruels/spotting.

D'autres effets indésirables ont été rapportés au cours de l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs :

	<b>Fréquent</b> ? 1 % et < 10 %	<b>Peu fréquent</b> ? 0,1 % et < 1 %	<b>Rare</b> ? 0,01 % et < 0,1 %
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</b>			
<b>Infections et infestations</b>	Vaginite incluant candidose vaginale		

	<b>Fréquent</b> ? 1 % et < 10%	<b>Peu fréquent</b> ? 0,1 % et < 1 %	<b>Rare</b> ? 0,01 % et < 0,1 %	
<b>Affections du système Immunitaire</b>			Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes avec de très rares cas d'urticaire, réactions sévères avec troubles circulatoires et respiratoires	E d é d
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)	Intolérance au glucose	E d
<b>Affections psychiatriques</b>	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido			
<b>Affections du système nerveux</b>	Nervosité, étourdissement			E d
<b>Affections oculaires</b>			Intolérance aux lentilles de contact	N th v re
<b>Affections vasculaires</b>			Thrombo-embolie veineuse Thrombo-embolie artérielle	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées, vomissements, douleur abdominale	Crampes abdominales, ballonnement		P
<b>Affections hépato biliaires</b>			Ictère cholestatique	L c tr h h ( h fo h a
<b>Affections de la peau et du tissu sous- cutané</b>	Acné	Rashs, chloasma (melasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopécie	Erythème noueux	E m
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>				S h u

	<b>Fréquent</b> ? 1 % et < 10%	<b>Peu fréquent</b> ? 0,1 % et < 1 %	<b>Rare</b> ? 0,01 % et < 0,1 %
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Douleur et tension mammaires, augmentation du volume mammaire, sécrétion mammaire, dysménorrhée, modification des sécrétions vaginales et des règles, ectropion		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Rétention hydrique/?dème		
<b>Investigations</b>	Modification du poids (augmentation ou diminution)	Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycémie	

\*Les contraceptifs oraux estroprogestatifs peuvent aggraver les lithiases biliaires et cholestases existantes.

#### Description de certains effets indésirables particuliers

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

#### 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, vomissements, tension mammaire, étourdissements, douleurs abdominales, une somnolence/fatigue ; une hémorragie de privation peut survenir chez les femmes



L'hémorragie de privation peut également se produire chez les filles avant leur ménarche, si elles prennent accidentellement le médicament. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Estroprogestatif combiné monophasique.

Indice de Pearl non-corrigé : 0,24 (21 521 cycles)

L'efficacité contraceptive de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL VIATRIS 60 microgrammes/15 microgrammes, comprimé pelliculé résulte de trois actions complémentaires :

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

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

ETHINYLESTRADIOL

#### 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 heures.

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 d'éthinylestradiol est de 15 l/kg et la liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %. L'éthinylestradiol induit la synthèse hépatique de SHBG et de 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 des CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, de même qu'un inhibiteur irréversible des CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

#### Élimination

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

GESTODENE

### **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 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. 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 fécès (40 %).

### **Élimination**

La demi-vie d'élimination apparente 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 manifestations secondaires aiguës 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'être humain.

Les études de carcinogénèse, 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 tératogénèse 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 mutagénèse ne révèlent aucun potentiel mutagène de l'éthinylestradiol et du gestodène.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Comprimé jaune (actif) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, polacriline potassique, distéarate de glycérol, Aquapolish jaune 024.15 MS (hypromellose, hydroxypropyl cellulose, talc, huile de coton hydrogénée, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172)).

Comprimé blanc (placebo) : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, polacriline potassique, distéarate de glycérol, Aquapolish blanc 018.03 MS (hypromellose, macrogol, huile de coton hydrogénée, amidon modifié, dioxyde de titane (E171)).

## **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

24 comprimés jaunes et 4 comprimés blancs sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Boîte de 1, 3 ou 6 plaquette(s).

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**

### **VIATRIS SANTE**

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 491 940 9 4 : 24 comprimés jaunes et 4 comprimés blancs sous plaquettes (PVC/Aluminium). Boîte de 1 plaquette.
- 34009 491 941 5 5 : 24 comprimés jaunes et 4 comprimés blancs sous plaquettes (PVC/Aluminium). Boîte de 3 plaquettes.
- 34009 577 647 8 4 : 24 comprimés jaunes et 4 comprimés blancs sous plaquettes (PVC/Aluminium). Boîte de 6 plaquettes.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.