ANSM - Mis à jour le : 27/04/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU 150 microgrammes/30 microgrammes, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

21 comprimés pelliculés blancs ou presque blancs :

Chaque comprimé pelliculé contient 150 microgrammes de désogestrel et 30 microgrammes d'éthinylestradiol.

Excipient à effet notoire : 67,66 mg de lactose monohydraté.

7 comprimés pelliculés verts placebo (inactifs) :

Le comprimé ne contient aucune substance active.

Excipients à effet notoire : 37,26 mg de lactose anhydre et 0,003 mg de colorant jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Le comprimé actif pelliculé est blanc ou presque blanc, rond, biconvexe, d'environ 6 mm de diamètre. Une face porte l'inscription « P8 » et l'autre face porte l'inscription « RG ».

Le comprimé pelliculé placebo est vert, rond, biconvexe, d'environ 6 mm de diamètre, sans inscription.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU 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 DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU en comparaison aux autres CHC (contraceptifs hormonaux combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Prendre un comprimé par jour en commençant par les comprimés blancs (actifs) pendant 21 jours puis les comprimés verts (placebo) pendant 7 jours. Chaque plaquette suivante doit être commencée après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette précédente. Des saignements

surviennent habituellement au cours de la prise des 7 comprimés inactifs. Ils débutent habituellement 2 ou 3 jours après le début de la prise du premier comprimé inactif. Il se peut qu'ils ne soient pas terminés au moment d'entamer la plaquette suivante.

Comment prendre DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU

Les comprimés doivent être pris selon l'ordre indiqué sur la plaquette, chaque jour au même moment de la journée.

Comment commencer à prendre DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU

Absence de contraception hormonale [le mois précédent]

La prise des comprimés doit commencer le jour 1 du cycle naturel de la femme (c.-à-d. le premier jour des règles). Il est également possible de commencer la prise entre le 2ème et le 5ème jour mais, pendant le premier cycle, l'utilisation simultanée d'une méthode contraceptive mécanique (barrière) est recommandée pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

Relais d'une méthode contraceptive estroprogestative (contraception orale combinée (COC), anneau vaginal ou patch transdermique)

Prendre le 1er comprimé de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU le jour suivant la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant la substance active) de la COC précédente ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés ou après la prise du dernier comprimé placebo (comprimé ne contenant pas de substance active) de la COC précédente.

En relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, il est préférable de commencer à prendre DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU le jour du retrait. Il est également possible de commencer à prendre DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU au plus tard le jour prévu pour la pose du nouvel anneau vaginal ou patch transdermique.

Si la méthode contraceptive précédente a été utilisée régulièrement et correctement et qu'une grossesse est écartée, le relais de la contraception hormonale précédente peut également être effectué n'importe quel jour au cours du cycle.

La période sans hormones de la méthode contraceptive précédente ne doit pas excéder la durée recommandée.

Toutes les méthodes d'administration de contraception hormonale (patch transdermique, anneau vaginal) ne sont pas forcément commercialisées dans tous les pays de l'UE.

Relais d'une contraception progestative seule (pilule progestative, forme injectable, implant, système intra-utérin [SIU] libérant un progestatif)

Le relais d'une pilule progestative peut se faire à tout moment du cycle. Le relais d'un implant ou d'un SIU se fait le jour du retrait ; 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 mécanique (barrière) pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

Après une interruption de grossesse du premier trimestre

La prise des comprimés doit débuter immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.

Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre

En cas d'allaitement, voir rubrique 4.6.

Il sera conseillé aux femmes de commencer à prendre cette contraception 21 à 28 jours après un accouchement ou un avortement au cours du deuxième trimestre. Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il leur sera recommandé d'utiliser en même temps une méthode contraceptive mécanique (barrière) pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient d'exclure une éventuelle grossesse ou d'attendre les premières règles avant le début effectif de la prise de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU.

Comprimés oubliés

Si l'oubli du comprimé est constaté dans les 12 heures après l'heure habituelle de la prise, la protection contraceptive n'est pas diminuée. Prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle.

Si l'oubli du comprimé est constaté plus de 12 heures après l'heure habituelle de la prise, la protection contraceptive n'est plus assurée.

La conduite à tenir en cas d'oubli de comprimé sera guidée par les deux règles de base suivantes :

- la prise de comprimés actifs ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours,
- 7 jours de prise ininterrompue du traitement par les comprimés actifs sont nécessaires pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Par conséquent, les conseils suivants pourront être donnés pour la prise quotidienne :

Semaine 1

La femme devra prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. En outre, une méthode contraceptive mécanique (par exemple un préservatif) devra être utilisée pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche de l'intervalle de prise des comprimés placebo.

Semaine 2

La femme devra prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, si ce n'est pas le cas, ou en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il conviendra de recommander à l'utilisatrice de prendre des précautions complémentaires pendant les 7 jours suivants.

Semaine 3

Le risque de diminution de la protection contraceptive est maximal en raison de la proximité de la période de 7 jours de prise des comprimés placebo. Il est cependant possible d'empêcher ce risque en ajustant le calendrier de prise des comprimés. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'avoir recours à un moyen de contraception complémentaire si l'une des deux règles ci-dessous est respectée, tant que tous les comprimés ont été pris correctement au cours des 7 jours précédant le comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, il conviendra de recommander à l'utilisatrice de suivre la première de ces deux options et d'utiliser en même temps un autre moyen de contraception au cours des 7 jours suivants.

1. La femme devra prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les

comprimés à l'heure habituelle jusqu'à ce qu'elle ait pris tous les comprimés actifs. Les 7 comprimés verts (les comprimés inactifs) doivent être jetés. La plaquette suivante doit être commencée immédiatement après la prise du dernier comprimé actif de la plaquette actuelle, et aucun comprimé inactif ne sera pris entre les deux. Il est peu probable que la femme ait des règles avant la fin de la seconde plaquette mais elle peut avoir des « spottings » ou des métrorragies pendant la prise de comprimés.

2. Il pourra également être recommandé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés actifs de la plaquette actuelle. Dans ce cas, elle doit continuer de prendre les comprimés placebo (comprimés verts), et continuera ensuite avec la nouvelle plaquette. Le nombre total de jours sans hormones ne doit jamais dépasser 7 jours.

Semaine 4

L'effet contraceptif n'est pas diminué et les comprimés suivants doivent être pris à l'heure habituelle.

Si la femme a oublié plusieurs comprimés et que ses règles ne surviennent pas au cours de la période de prise des comprimés placebo, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères, l'absorption pourrait ne pas être complète et un autre moyen de contraception doit être utilisé.

Si des vomissements surviennent dans les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé actif, les consignes concernant les oublis de comprimés décrites plus haut s'appliquent. Si la femme ne veut pas modifier son calendrier normal de prise des comprimés, elle devra prendre le ou les autre(s) comprimé(s) d'une autre plaquette.

Comment induire ou retarder une hémorragie de privation

Il n'y a pas d'indication pour ce produit pour retarder ses règles. Cependant, dans des cas exceptionnels, si la femme souhaite retarder ses règles, elle doit commencer une nouvelle plaquette de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU sans prendre les comprimés placebo de la première plaquette. Les règles peuvent être retardées jusqu'à la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette si nécessaire. Pendant cette période, des métrorragies ou des « spottings » peuvent se produire. L'utilisatrice peut ensuite reprendre DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU normalement après la prise habituelle des 7 comprimés placebo.

Pour décaler ses règles à un autre jour de la semaine que celui auquel elle est habituée avec le schéma en cours, il convient de lui conseiller de raccourcir la durée de la période de prise des comprimés placebo suivante d'autant de jours qu'elle le désire.

Comme pour un retard de règles, plus l'intervalle est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue de métrorragies ou de « spottings » lors de la prise de comprimés de la plaquette suivante est important.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU chez les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement :

- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV)
    - Thromboembolie veineuse – présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
    - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la 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.
    - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4).
    - 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)
    - Thromboembolie artérielle – présence ou antécédents de thromboembolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).
    - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
    - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thromboembolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
    - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux (voir rubrique 4.4).
    - 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.
- Pancréatite ou antécédent de pancréatite si elle est associée à une hypertriglycéridémie sévère.
- Présence ou antécédent d'affection hépatique sévère tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés.
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne.
- Tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (exemple : organes génitaux ou seins).

- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Hyperplasie endométriale.
- Grossesse connue ou suspectée.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU est contre-indiqué pour une utilisation concomitante avec des médicaments contenant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir ou des médicaments contenant glecaprévir/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 DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, il convient de recommander à la patiente de contacter son médecin afin de déterminer si l'utilisation de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU doit être interrompue.

Troubles circulatoires

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 produits qui contiennent du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres produits, tels que DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre produit que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU, 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 ses facteurs de risque sous-jacents (voir ci-dessous).

On estime[1] que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du désogestrel, 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.

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

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

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thromboemboliques 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 tableau).

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

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	**Commentaire**
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²).	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : L'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation 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 complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique devra être envisagé si DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU 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-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 thromboembolie 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 prennent un CHC.

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

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

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

- apparition soudaine et inexpliquée d’un essoufflement ou d’une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d’événements plus fréquents ou moins sévères (infections de l'appareil respiratoire, 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. Parfois, 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 tableau). DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui

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

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	**Commentaire**
Âge	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m2).	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.

Cancers :

Des études épidémiologiques indiquent que l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux présente un facteur de risque supplémentaire de développement d'un cancer du col de l'utérus chez les femmes infectées par le *papillomavirus* humain (HPV). Il n'est cependant pas établi dans quelle mesure ce risque peut être influencé par d'autres facteurs (comme la différence du nombre de partenaires sexuels ou l'utilisation de contraceptions mécaniques).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a indiqué qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale combinée (COC). Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices actuelles et anciennes de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de COC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques des COC ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de COC ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport aux cas de cancer du sein diagnostiqués chez les femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie, ont été rapportées chez des utilisatrices de CHC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous CHC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'une augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

Autres pathologies

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angiœdème héréditaire ou acquis.

Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie, ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, peuvent présenter un risque accru de pancréatite lorsqu'elles utilisent un CHC.

Bien que de légères augmentations de la pression artérielle ont été observées chez de nombreuses femmes sous CHC, les augmentations cliniquement significatives sont rares. Aucune relation systématique n'a été établie entre l'utilisation d'un CHC et une hypertension artérielle clinique. Cependant, en cas de persistance d'une hypertension artérielle cliniquement significative pendant l'utilisation d'un CHC, il est prudent de l'interrompre et de traiter l'hypertension. Si cela est jugé approprié, le CHC pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou d'utilisation de CHC, bien que la responsabilité des CHC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique-urémique, chorée de Sydenham, herpès gestationis, hypoacousie par otosclérose.

La survenue d'anomalies hépatiques aigües ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des COC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récidive d'un ictère cholestatique survenue pour la première fois au cours d'une grossesse ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les COC.

Bien que les CHC puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; aucune preuve n'a été apportée impliquant la modification du traitement chez des diabétiques dont la maladie est bien contrôlée utilisant un CHC. Les femmes diabétiques doivent cependant faire l'objet d'une surveillance attentive pendant la prise d'un CHC.

Des cas de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été associés à l'utilisation de CHC.

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

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.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU, 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 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 DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des

recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU peut diminuer en cas, par exemple, d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou de prise concomitante d'autres traitements qui diminuent la concentration plasmatique d'éthinylestradiol et/ou d'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel (voir rubrique 4.5).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées pendant la prise de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU en raison du risque de diminution de la concentration plasmatique et de la réduction des effets cliniques de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU (voir rubrique 4.5).

Diminution du contrôle des cycles

Avec tous les CHC, des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. Par conséquent, une évaluation des saignements irréguliers est uniquement significative après une période d'adaptation d'environ trois cycles.

Si des saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles jusque-là réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des mesures diagnostiques appropriées doivent être prises afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces mesures peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de la prise des comprimés placebo. Si le CHC a été pris conformément aux instructions décrites dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le CHC n'a pas été pris conformément à ces instructions avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre l'utilisation de ce CHC.

Excipients

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.

Les comprimés pelliculés placebo (inactif) contiennent un agent colorant azoïque, le jaune orangé S (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Toutes les informations ci-dessus doivent être prises en compte quand il s'agit de conseiller le choix d'une ou plusieurs méthodes contraceptives.

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

Interactions

NB : L'information relative à la prescription des médicaments associés doit être consultée pour identifier toute interaction éventuelle.

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU

Des interactions peuvent se produire avec des spécialités ou des préparations à base de plantes qui induisent des enzymes microsomales, en particulier les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), pouvant conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et pouvant entraîner des métrorragies et/ou un échec de la contraception.

Prise en charge

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

Traitement à court terme

Les femmes prenant un traitement par des médicaments inducteurs enzymatiques doivent utiliser temporairement une méthode contraceptive mécanique (barrière) ou une autre méthode de contraception en plus de la CHC. La méthode contraceptive mécanique (barrière) doit être utilisée pendant toute la durée de l'administration du médicament concomitant et pendant 28 jours après l'arrêt de ce médicament.

Traitement à long terme

Chez les femmes prenant un traitement à long terme par des médicaments inducteurs enzymatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale, non affectée par des médicaments inducteurs enzymatique, est recommandée.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU *(induction enzymatique), p. ex. :*

La phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, le bosentan, la carbamazépine, la rifampicine, certains médicaments anti-VIH (p. ex. le ritonavir) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. l'éfavirenz et la névirapine), et possiblement également l'oxcarbazépine, le topiramate, la rifabutine, le felbamate, la griséofulvine et les produits contenant la plante médicinale millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Substances présentant des effets variables sur la clairance de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU *:*

Lorsqu'elles sont administrées en même temps que des COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de protéase (comme le nelfinavir) et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (traitements anti-VIH) comme la névirapine et/ou des associations avec des inhibiteurs du virus de l'hépatite C (VHC) comme le bocéprévir et le télaprévir, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques d'œstrogène ou de progestatifs, y compris d'étonogestrel. L'effet net de ces modifications peut être cliniquement pertinent dans certains cas.

Par conséquent, l'information relative à la prescription des médicaments anti-VIH/VHC concomitants doit être consultée pour identifier toute interaction éventuelle et prendre connaissance de toutes les recommandations liées. En cas de doute, les femmes sous traitement par un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse doivent utiliser une méthode contraceptive mécanique (barrière) supplémentaire.

Substances réduisant la clairance de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU *(inhibiteurs enzymatiques) :*

La pertinence clinique des éventuelles interactions avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine) ou modérés (p. ex. le fluconazole, le diltiazem, l'érythromycine) du CYP3A4 peut augmenter les concentrations sériques de l'œstrogène ou du progestatif, y compris de l'étonogestrel.

Il a été montré que, prises de manière concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol, des doses quotidiennes de 60 à 120 mg d'étoricoxib augmentaient respectivement de 1,4 à 1,6 fois les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol .

Influence de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU sur d'autres médicaments

Les contraceptifs oraux peuvent avoir un effet sur le métabolisme d'autres médicaments. Les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent dès lors être modifiées.

Ciclosporine

Les contraceptifs oraux peuvent inhiber la métabolisation de la ciclosporine dans le foie, entraînant une incidence accrue d'effets indésirables.

Lamotrigine

Il a été montré que les contraceptifs oraux combinés induisent la métabolisation de la lamotrigine, ce qui peut entraîner des taux plasmatiques sous-thérapeutiques de lamotrigine.

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYPIA2, entraînant une augmentation légère (p. ex. théophylline) ou modérée (p. ex. tizanidine) de leurs concentrations plasmatiques.

Tizanidine

Les contraceptifs oraux peuvent potentialiser l'effet hypotenseur de la tizanidine en raison de l'inhibition de la métabolisation de la tizanidine via le CYP1A2.

Compte tenu de l'étroite fenêtre thérapeutique de la tizanidine, la prudence est de mise lors de la prescription de tizanidine aux utilisatrices de contraceptifs oraux.

Lévothyroxine

Le traitement œstrogénique peut conduire à une réduction de la thyroxine libre et à une augmentation de la TSH chez les femmes souffrant d'hypothyroïdie et traitées par lévothyroxine.

Cette association peut être utilisée avec un ajustement posologique.

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 glécaprévir/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).

Par conséquent, les utilisatrices de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU doivent adopter une méthode de contraception alternative (par exemple, contraceptifs à base de progestérone uniquement ou méthodes non hormonales) avant de commencer le traitement avec ces associations de médicaments. DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

Examens biologiques

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut modifier les résultats de certains examens biologiques, tels que les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la *corticosteroid-binding globulin* (CBG) et

les fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent généralement dans les limites de la normale.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Si une grossesse survient au cours de l'utilisation de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU, la prise de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU doit être arrêtée.

Cependant, des études épidémiologiques approfondies n'ont pas montré d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes prenant un CHC avant la grossesse ni d'effet tératogène lorsqu'un CHC a été pris par erreur en début de grossesse.

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

Allaitement

Les CHC pouvant réduire la quantité et modifier la composition du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'au sevrage complet. De petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait sans preuve d'un effet néfaste sur la santé du nourrisson.

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

DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Au cours de la première partie de la période de traitement, une proportion importante (10 à 30 %) des femmes peut présenter des effets indésirables de type tension mammaire, malaise et spotting. Cependant, ces effets indésirables sont habituellement temporaires et disparaissent après 2 à 4 mois.

Description de certains effets indésirables

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.

D'autres effets indésirables ont été signalés chez les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés. Ils sont décrits à la rubrique 4.4.

Comme avec tous les CHC, des changements au niveau des saignements vaginaux peuvent survenir, particulièrement au cours des premiers mois d'utilisation. Ils peuvent inclure des modifications de leur fréquence (absents, plus ou moins fréquents, ou continus), de leur intensité (réduite ou augmentée) ou de leur durée.

Les effets indésirables potentiels qui ont été rapportés chez les utilisatrices de DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU et chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés en général, sont listés dans le tableau ci-dessous[3]. Tous les effets indésirables sont classés par classes de systèmes d'organes et par fréquence ; très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	**Très fréquent (? 1/10)**	**Fréquent (? 1/100, 1/10)**	**Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)**	**Rare (? 1/10 000, 1/1 000)**	**Fré ind (ne est la b dor dis**
Affections du système immunitaire				Réactions d'hypersensibilité	Agg des syn d'u ang hér acc
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Rétention liquidienne		
Affections psychiatriques		Humeur dépressive Altération de l'humeur Nervosité	Diminution de la libido	Augmentation de la libido	
Affections du système nerveux		Céphalées Sensation vertigineuse	Migraine		
Affections oculaires				Intolérance aux lentilles de contact	
Troubles de l'oreille et du labyrinthe			Otospongiose		
Affections vasculaires			Hypertension	Thromboembolie veineuse (TEV) Thromboembolie artérielle (TEA)	
Affections gastro-intestinales		Nausées Douleurs abdominales	Diarrhée Vomissements		

Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné	Rash Urticaire	Érythème noueux Érythème polymorphe Chloasma
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements irréguliers	Tension mammaire Douleur mammaire Aménorrhée Dysménorrhée Syndrome prémenstruel	Hypertrophie mammaire	Sécrétions vaginales Sécrétions mammaires
Investigations		Prise de poids		Perte de poids

[3] les termes MedDRA (version 11.0) les plus appropriés pour décrire certaines réactions ont été repris. Les synonymes et les conditions apparentées ne sont pas mentionnés mais devront être aussi pris en compte.

Interactions

Des métrorragies et/ou un échec contraceptif peuvent être provoqués par des interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet :https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucun effet nocif grave n'a été rapporté après un surdosage.

Symptômes

Les symptômes susceptibles d'apparaître dans un tel cas sont les suivants : nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, légers saignements vaginaux.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale ; contraceptifs hormonaux à usage systémique ; progestatifs et œstrogènes en association fixe, code ATC : G03AA09

Mécanisme d'action

L'effet contraceptif des CHC repose sur l'interaction de différents facteurs, dont les plus importants sont l'inhibition de l'ovulation et les modifications de la glaire cervicale. Outre une protection contre la grossesse, les CHC possèdent plusieurs propriétés bénéfiques qui, à côté des propriétés négatives (voir les rubriques 4.4 et 4.8), peuvent être utiles pour décider de la méthode de contraception. Le cycle est plus régulier, les règles sont souvent moins douloureuses et les saignements moins abondants. Cette dernière observation peut entraîner une diminution de la fréquence des carences en fer.

Il semble également que le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire soit réduit. Il a en outre été démontré que les contraceptifs hormonaux combinés fortement dosés (50 microgrammes d'éthinylestradiol) réduisent le risque de kystes ovariens, de maladie inflammatoire pelvienne, de troubles mammaires bénins, de grossesse ectopique et de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les contraceptifs estroprogestatifs plus faiblement dosés.

Population pédiatrique

Aucune donnée clinique concernant l'efficacité et la sécurité n'est disponible chez les adolescentes de moins de 18 ans.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Désogestrel

Absorption

Après l'administration par voie orale, le désogestrel est rapidement et complètement absorbé et il est transformé en étonogestrel. Les concentrations sériques maximales d'environ 2 ng/mL sont atteintes en 1,5 heure. La biodisponibilité est comprise entre 62 et 81 %.

Distribution

L'étonogestrel est lié à la sérum-albumine et à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (*sex hormone binding globulin*, SHBG). Seulement 2 à 4 % des concentrations sériques totales du médicament sont présentes sous forme de stéroïde libre, 40 à 70 % sont spécifiquement liées à la SHBG. L'augmentation de la concentration de SHBG induite par l'éthinylestradiol influence la distribution des protéines sériques, ce qui entraîne une augmentation de la fraction liée à la SHBG et une diminution de la fraction liée à l'albumine. Le volume de distribution apparent du désogestrel est de 1,5 L/kg.

Biotransformation

L'étonogestrel est complètement métabolisé par les voies connues du métabolisme des stéroïdes. La vitesse de clairance métabolique sérique est d'environ 2 mL/min/kg. Aucune interaction n'a été observée avec l'éthinylestradiol administré de manière concomitante.

Élimination

Les taux sériques d'étonogestrel diminuent en deux phases. La phase d'élimination terminale est caractérisée par une demi-vie d'environ 30 heures. Le désogestrel et ses métabolites sont excrétés par voie urinaire et par voie biliaire selon un rapport d'environ 6/4.

Conditions à l'état d'équilibre

Les propriétés pharmacocinétiques de l'étonogestrel sont influencées par les taux de SHBG, qui sont multipliés par 3 par l'éthinylestradiol. Après une ingestion quotidienne, les taux sériques du médicament augmentent d'environ deux à trois fois, atteignant l'état d'équilibre au cours de la seconde moitié d'un cycle de traitement.

Éthinylestradiol

Absorption

Après l'administration par voie orale, l'éthinylestradiol est rapidement et complètement absorbé. Après ingestion d'une dose unique, les concentrations sériques maximales d'environ 80 pg/mL sont atteintes en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue résultant de la conjugaison présystémique et du métabolisme de premier passage est d'environ 60 %.

Distribution

L'éthinylestradiol est hautement mais non spécifiquement lié à la sérum-albumine (environ 98,5 %) et induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG. Un volume de distribution apparent d'environ 5 L/kg a été déterminé.

Biotransformation

L'éthinylestradiol est soumis à une conjugaison présystémique au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle et du foie. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique mais il se forme une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés, et ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de glucurono et sulfoconjugués. La vitesse de clairance métabolique est d'environ 5 mL/min/kg.

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

Élimination

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases, la phase d'élimination terminale étant caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures. Le médicament sous forme inchangée n'est pas excrété, les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés par voie urinaire et par voie biliaire selon un rapport de 4/6. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

Conditions à l'état d'équilibre

Les concentrations à l'état d'équilibre sont obtenues après 3 à 4 jours, lorsque les taux sériques du médicament sont 30 à 40 % plus élevés qu'après l'administration d'une dose unique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques sur l'éthinylestradiol et le désogestrel issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Il ne faut cependant pas oublier que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé (actif) :

Amidon de pomme de terre, acide stéarique, tout-rac-alpha-tocophérol, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, povidone K 30.

Pelliculage (comprimé actif) :

Hypromellose, macrogol 6000, propylène glycol.

Noyau du comprimé (placebo) :

Cellulose microcristalline, lactose anhydre, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage (placebo) :

Alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, carmin d'indigo (E132), jaune de quinoléine (E104), oxyde de fer noir (E172), jaune orangé S (E110).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 ºC.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

DESOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL BIOGARANCONTINU est conditionné dans des plaquettes en PVC/PVDC/Aluminium. Les plaquettes sont conditionnées dans des boîtes en carton.

Chaque boîte contient 1, 3, 6 ou 13 plaquette(s) calendaires de 21 comprimés pelliculés actifs + 7 comprimés pelliculés placebo.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 269 058 1 1 : 21 comprimés blancs + 7 comprimés verts sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium). Boîte de 1.

- 34009 269 059 8 9 : 21 comprimés blancs + 7 comprimés verts sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium). Boîte de 3.

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