

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU PRODUIT MEDICINAL

Comprimés Désogestrel 150 mcg et éthinylestradiol 30 mcg et Comprimés Inertes (Meuri)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés Actifs:

Chacun des 21 comprimés actifs non enrobés contient:
150 mcg de Désogestrel et 30 mcg d'Ethinylestradiol.

Excipients ayant un effet connu:

1 comprimé non enrobé contient du lactose (Lactose Anhydre) : 58,115 mg.

Comprimés Inertes:

Chacun des 7 comprimés verts inertes non enrobés ne contient aucun ingrédient actif.

Excipients ayant un effet connu:

1 comprimé non enrobé contient 63.600 mg de lactose [Lactose Monohydraté (Supertab 30GR) : 42.068 mg et Lactose Monohydraté (Pharmatose 200M) : 21.542 mg]

Pour une liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimés Actifs:

Comprimé biconvexe rond, blanc à blanc cassé, non enrobé, engravé avec '142' sur un côté et lisse sur l'autre.

Comprimés Inertes:

Comprimé biconvexe rond, vert, non enrobé, engravé avec '472' sur un côté et lisse sur l'autre.

4. RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

4.1 Indications Thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire des comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec comprimés inertes devrait tenir compte des facteurs de risque actuels de chaque femme, en particulier ceux associés à la thromboembolie veineuse (TEV), et de la façon dont le risque de TEV avec les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec comprimés inertes se compare à celui des autres CHCs (voir les sections 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et méthode d'administration

Comment prendre les Comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les Comprimés Inertes

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur l'emballage tous les jours à peu près en même temps avec un peu de liquide selon les besoins.

Un comprimé doit être pris tous les jours pendant 28 jours en commençant avec un comprimé blanc (Comprimé Actif : Comprimé de Désogestrel 150 mcg et Ethinylestradiol 30 mcg, pendant 21 jours consécutifs (trois semaines), suivi d'un comprimé vert (comprimé inerte/placebo : ne contient aucun ingrédient actif) pendant sept jours consécutifs (une semaine). Chaque nouveau paquet est commencé immédiatement après le dernier comprimé placebo sans intervalle sans comprimés. Un nouveau paquet (comprimé blanc) sera commencé le huitième jour, après l'achèvement des comprimés verts. Le patient aura une période pendant qu'il prend les comprimés verts. Cela commence généralement le 2-3 ème jour après le dernier comprimé actif et peut ne pas avoir terminé avant le prochain paquet est commencé. Sur ce régime, le patient ne doit pas passer une journée sans prendre une pilule.

Les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec Comprimés Inertes doivent être pris à peu près à la même heure chaque jour jusqu'à ce que le paquet soit vide. La patiente peut commencer à prendre des comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec des Comprimés Inertes au premier jour de son cycle menstruel (e.x., le premier jour de son flux menstruel) ou le premier dimanche après le début de ses règles. Si la période de la patiente commence le dimanche, elle devrait commencer le même jour.

Comment commencer à prendre les Comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les Comprimés Inertes*Aucune utilisation de contraceptifs hormonaux (au cours du mois précédent)*

La prise de comprimés doit commencer le premier jour du cycle naturel de la femme (e.x., le premier jour de son saignement menstruel). Les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les Comprimés Inertes donneront alors une efficacité contraceptive complète dès le premier jour de traitement. La prise de comprimés est également autorisée à commencer le 2-5 ème jour, mais pendant le premier cycle, l'utilisation simultanée d'une méthode de barrière comme précaution supplémentaire pour les 7 premiers jours de la prise de comprimés est recommandée.

Changement d'un contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou timbre transdermique)

La femme devrait commencer à prendre des comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec des Comprimés Inertes de préférence le lendemain du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant des substances actives) de son COC précédent, mais au plus tard le jour suivant l'intervalle habituel entre les comprimés placebo de son COC précédent. Dans le cas où un anneau vaginal ou un patch transdermique a été utilisé, la femme devrait commencer à utiliser des Comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec Comprimés Inertes de préférence le jour de l'enlèvement, mais au plus tard quand le prochain anneau ou un nouveau patch aurait été dû.

Si la femme a utilisé sa méthode précédente de façon régulière et correcte et s'il est raisonnablement certain qu'elle n'est pas enceinte, elle peut également changer de contraceptif hormonal combiné antérieur à n'importe quel jour du cycle.

L'intervalle sans hormones de la méthode précédente ne doit jamais être prolongé au-delà de sa durée recommandée.

Changement d'une méthode à progestogène seul (pilule à progestogène seul, injection, implant) ou d'un système intra-utérin à libération de progestogène (IUS)

La femme peut passer de comprimés de progestogène aux Comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec des Comprimés Inertes n'importe quel jour sans intervalle sans comprimés. Lorsque vous passez d'un implant ou d'une hormone libérant l'IUS, les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 avec des Comprimés Inertes doivent être commencés le même jour que l'implant/l'IUS est retiré.

Lors du passage des injections aux Comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec des Comprimés Inertes devraient être commencés le même jour que la prochaine injection aurait dû être donnée. Dans tous ces cas, la femme devrait être conseillée d'utiliser en outre une méthode de barrière, par exemple le préservatif, pour les 7 jours suivants

.

Après l'avortement du premier trimestre

La femme peut commencer immédiatement, c'est-à-dire le même jour que l'avortement. Ce faisant, elle n'a pas besoin de prendre de mesures contraceptives supplémentaires.

Après l'accouchement ou l'avortement du deuxième trimestre

La femme devrait être conseillée de commencer au jour 21 à 28 après l'accouchement ou l'avortement du deuxième trimestre. Lorsque la femme commence plus tard, il faut lui conseiller d'utiliser une méthode de barrière pendant les 7 premiers jours. Toutefois, si les rapports sexuels ont déjà eu lieu après l'accouchement ou l'avortement, la grossesse devrait être exclue avant le début réel de l'utilisation de la COC ou la femme doit attendre sa première période menstruelle.

Pour les femmes qui allaitent - voir la section 4.6.

.

Gestion des comprimés oubliés

Si l'utilisateur a moins de 12 heures de retard dans la prise d'un comprimé, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme devrait prendre le comprimé dès qu'elle se souvient, et devrait prendre d'autres comprimés à l'heure habituelle.

Si elle a plus de 12 heures de retard dans la prise de tout comprimé, la protection contraceptive peut être réduite.

La gestion des comprimés oubliés peut être guidée par les deux règles de base suivantes :

1. La prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours
2. 7 jours de prise ininterrompue de comprimés sont nécessaires pour parvenir à une suppression adéquate de l'axe hypothalamus-pituitaire-ovarien.

En conséquence, les conseils suivants peuvent être donnés dans la pratique quotidienne:

- *Semaine 1*

L'utilisateur doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle se souvient, même si cela signifie prendre deux comprimés en même temps. Elle continue ensuite à prendre des comprimés à son heure habituelle. De plus, une méthode de barrière comme un préservatif devrait être utilisée pendant les 7 prochains jours. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse devrait être envisagée. Plus les comprimés sont ratés et plus ils sont proches de l'intervalle régulier des comprimés inertes, plus le risque de grossesse est élevé.

- *Semaine 2*

L'utilisateur doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle se souvient, même si cela signifie prendre deux comprimés en même temps. Elle continue ensuite à prendre des comprimés à son heure habituelle. À condition que la femme ait pris ses comprimés correctement dans les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser des précautions contraceptives supplémentaires. Cependant, si elle a manqué plus de 1 comprimé, la femme devrait être conseillée d'utiliser des précautions supplémentaires pendant 7 jours.

- *Semaine 3*

Le risque de perte de fiabilité est imminent en raison de l'intervalle de 7 jours à venir entre les comprimés inertes. Cependant, en ajustant le calendrier de prise de comprimés, on peut encore empêcher une protection contraceptive réduite. En adhérant à l'une des deux options suivantes, il n'est donc pas nécessaire d'utiliser des précautions contraceptives supplémentaires, à condition que dans les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, la femme a pris tous les comprimés correctement. Si ce n'est pas le cas, elle devrait suivre la première de ces deux options et utiliser des précautions supplémentaires pour les 7 prochains jours également.

1. L'utilisateur doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle se souvient, même si cela signifie prendre deux comprimés en même temps. Elle continue ensuite à prendre des comprimés à son heure habituelle jusqu'à ce que les comprimés actifs dans le paquet actuel soient finis. Les 7 comprimés de la dernière rangée (comprimés placebo) doivent être jetés. Le prochain paquet blister doit être commencé dès que le paquet blister actuel est terminé, c'est-à-dire qu'aucun espace ne doit être laissé entre les paquets. L'utilisateur a peu de chances d'avoir un saignement de sevrage jusqu'à la fin du deuxième paquet, mais il peut éprouver des saignements inter menstruels ou de taches les jours de prise de comprimés actifs.
2. La femme peut également être conseillée de cesser de prendre des comprimés dans le paquet blister actuel. Elle devrait alors immédiatement continuer avec les comprimés placebo. Elle devrait alors avoir un intervalle de comprimés inertes allant jusqu'à 7 jours, y compris les jours où elle a raté les comprimés. Le nombre total de comprimés oubliés et de comprimés placebo ne doit pas dépasser sept. Continuer ensuite avec le prochain paquet blister.

- *Semaine 4*

La protection de la contraception n'est pas réduite ; la femme devrait prendre d'autres comprimés à l'heure habituelle.

Si la femme a raté les comprimés et n'a par la suite aucun saignement de retrait dans le premier intervalle normal de comprimés inertes, la possibilité d'une grossesse doit être considérée

.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux graves (p. ex. vomissements ou diarrhée), l'absorption des stéroïdes peut ne pas être complète et des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises. Si les vomissements surviennent dans les 3 à 4 heures suivant la prise de comprimés, les conseils concernant les comprimés oubliés, sous la section "Gestion des comprimés oubliés", s'appliquent. Si la femme ne veut pas changer son calendrier normal de prise de comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) nécessaire(s) à partir d'un autre paquet blister.

Comment changer ou reporter le saignement de retrait (menstruation)

Retarder un délai n'est pas une indication pour le produit. Cependant, si dans des cas exceptionnels une période doit être retardée, la femme doit continuer avec un autre paquet de comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec des Comprimés Inertes sans avoir un intervalle de comprimés placebo. L'extension peut être maintenue aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin du deuxième pack. Pendant l'extension, la femme peut avoir des saignements intermenstruels ou des taches. La prise régulière de comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec des Comprimés Inertes est ensuite reprise après

l'intervalle habituel de 7 jours entre les comprimés de placebo.

Pour passer sa période à un autre jour de la semaine que la femme est habituée à avec son schéma actuel, elle peut être conseillée de raccourcir son intervalle de comprimés placebo à venir par autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque qu'elle ne souffre pas de saignement de retrait est élevé et qu'elle subisse des saignements inter menstruels et des taches au cours du deuxième paquet (comme lorsqu'elle retarde une période)

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité des comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les Comprimés Inertes chez les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.

Méthode d'administration

Usage Oral.

4.3 Contre-Indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les conditions suivantes. Si l'une de ces conditions apparaît pour la première fois lors de l'utilisation de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec des comprimés Inertes, le traitement doit être arrêté immédiatement.

- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV)
 - o Thromboembolie veineuse - TEV actuelle (sur les anticoagulants) ou antécédents de (par exemple, thrombose veineuse profonde [DVT] ou embolie pulmonaire [PE])
 - o Prédisposition héréditaire connue ou acquise pour la thromboembolie veineuse, comme la résistance à l'APC (y compris le facteur V Leiden), l'antithrombine-III, la carence en protéines C, la carence en protéines S
 - o Chirurgie majeure avec immobilisation prolongée (voir la section 4.4)
 - o Un risque élevé de thromboembolie veineuse en raison de la présence de plusieurs facteurs de risque (voir la section 4.4)
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (ATE)
 - o Thromboembolie artérielle - thromboembolie artérielle actuelle, antécédents de thromboembolie artérielle (e.x. infarctus du myocarde) ou condition prodromale (p. ex. angine de poitrine)
 - o Maladie cérébrovasculaire - accident vasculaire cérébral, antécédents d'accident vasculaire cérébral ou condition prodromale (e.x. crise ischémique transitoire, TIA)
 - o Prédisposition héréditaire connue ou acquise pour la thromboembolie artérielle, comme l'hyperhomocystéinémie et les anticorps antiphospholipides (anticardiolipine-anticorps, lupus anticoagulant).
 - o Antécédents de migraine avec des symptômes neurologiques focaux.
 - o Un risque élevé de thromboembolie artérielle attribuable à de multiples facteurs de risque (voir la section 4.4) ou à la présence d'un facteur de risque grave tel que:

- ☐ diabète sucré avec symptômes vasculaires
- ☐ hypertension sévère
- ☐ dyslipoprotéinémie sévère
- Présence de pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycémie sévère.
- Présence ou antécédents de maladie hépatique grave tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale.
- Présence ou antécédents de tumeurs du foie (bénignes ou malignes).
- Malignités ou maladies pré-malignes connues ou soupçonnées d'influence des stéroïdes sexuels (e.x. des organes génitaux ou des seins).
- Hyperplasie endométriale.
- Saignement vaginal non diagnostiqué.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients des Comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec des Comprimés Inertes énumérés à la section 6.1.
- Les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec des Comprimés Inertes sont contre-indiqués pour une utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et du dasabuvir (voir les sections 4.4 et 4.5).

4.4 Avertissements spéciaux et précautions d'utilisation

Avertissements

Si l'une des conditions ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous sont présents, la pertinence des comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec des Comprimés Inertes devrait être discutée avec la femme. En cas d'aggravation ou de première apparition de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, il faut conseiller à la femme de communiquer avec son médecin ou sa sage-femme. Le médecin ou la sage-femme doit alors décider si le traitement doit être interrompu.

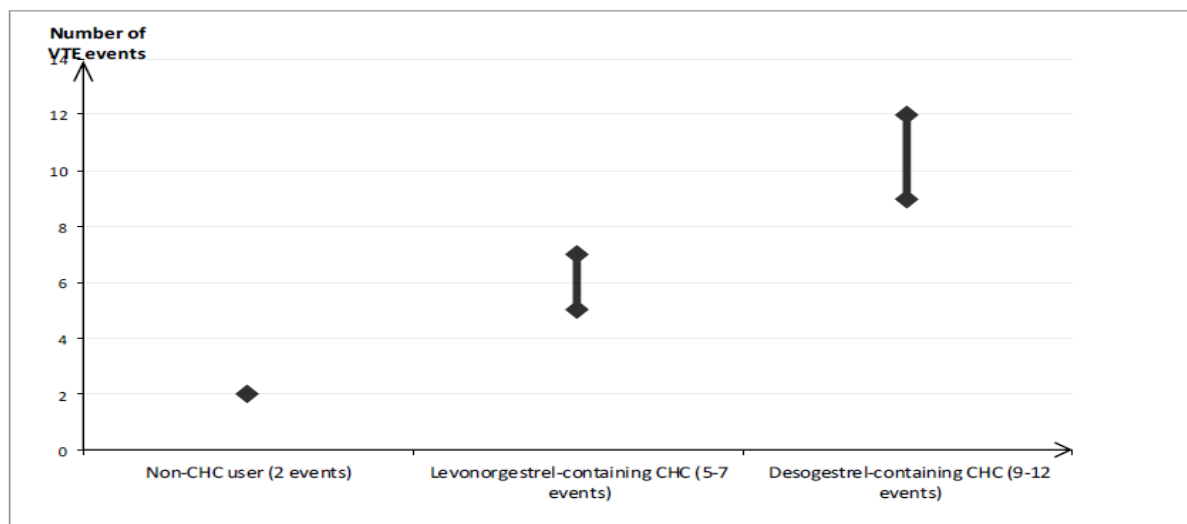
1. Maladie cardiovasculaire

Risque de thromboembolie veineuse (TEV)

- L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque de thromboembolie veineuse (TEV) par rapport à l'absence d'utilisation. **Les produits qui contiennent du lévonorgestrel, du norgestimate ou du noréthistérone sont associés au risque le plus faible du TEV. D'autres produits comme les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les Comprimés Inertes peuvent présenter jusqu'à deux fois ce niveau de risque. La décision d'utiliser un produit autre qu'un produit présentant le plus faible risque de TEV ne devrait être pris qu'après une discussion avec la femme pour s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV avec les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les Comprimés Inertes, comment ses facteurs de risque actuels influent sur ce risque et que son risque de TEV est plus élevé au cours de la première année d'utilisation. Il y a également des preuves que le risque est accru lorsqu'un CHC est re-commencé après une interruption d'utilisation de 4 semaines ou plus.**

- Chez les femmes qui n'utilisent pas le CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez toute femme, le risque peut être beaucoup plus élevé, en fonction de ses facteurs de risque sous-jacents (voir ci-dessous).

Nombre d'évènements de TEV pour 10 000 femmes en un an



- Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données de l'étude épidémiologique, en utilisant les risques relatifs pour les différents produits par rapport aux CHC contenant du lévonorgestrel.
 - Point médian de la fourchette de 5 à 7 pour 10 000 FEM, fondé sur un risque relatif pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'environ 2,3 à 3,6
- On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du désogestrel, entre 9 et 12 femmes développeront une TEV en un an ; cela se compare à environ 62 chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel. Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur au nombre prévu pendant la grossesse ou pendant la période postnatale.
 - La TEV peut être mortelle dans 1 à 2 % des cas.
 - Il est extrêmement rare que des thromboses se produisent chez les utilisateurs de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, par exemple les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétinienes.

Facteurs de risque pour TEV

Le risque de complications thromboemboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut augmenter considérablement chez une femme présentant des facteurs de risque supplémentaires, particulièrement s'il y a plusieurs facteurs de risque (voir le tableau).

Les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec des Comprimés Inertes sont contre-indiqués si une femme présente de multiples facteurs de risque qui l'exposent à un risque élevé de thrombose veineuse (voir la section 4.3). Si une femme a plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des facteurs individuels - dans ce cas, son risque total de TEV devrait être pris en considération. Si l'équilibre entre les

avantages et les risques est considéré comme négatif, un CHC ne devrait pas être prescrit (voir la section 4.3).

Tableau: Facteurs de risque pour TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	Le risque augmente considérablement avec l'IMC. Il est particulièrement important de déterminer si d'autres facteurs de risque existent également
Immobilisation prolongée, chirurgie majeure, toute chirurgie aux jambes ou au bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur	Dans ces situations, il est conseillé de cesser d'utiliser le patch/la pilule/l'anneau (dans le cas d'une chirurgie électorale au moins quatre semaines à l'avance) et de ne pas reprendre avant deux semaines après la remobilisation complète. Une autre méthode de contraception doit être utilisée pour éviter les grossesses non intentionnelles.
Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les voyages en avion de plus de 4 heures, peut également être un facteur de risque pour TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Un traitement antithrombotique devrait être envisagé si les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec des Comprimés Inertes n'ont pas été interrompus à l'avance
Antécédents familiaux positifs (thromboembolie veineuse chez un frère ou un parent, surtout à un âge relativement précoce, e.x. avant 50 ans)	Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire, la femme doit être orientée vers un spécialiste pour obtenir des conseils avant de décider de l'utilisation de CHC
Autres conditions médicales associées au TEV	Cancer, lupus érythémateux systémique, syndrome hémolytique urémique, maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) et drépanocytose
Vieillesse	Particulièrement au-dessus de 35 ans

Il n'y a pas de consensus sur le rôle possible des varices et de la thrombophlébite superficielle dans l'apparition ou la progression de la thrombose veineuse.

Il faut tenir compte du risque accru de thromboembolie pendant la grossesse, et en particulier de la période de 6 semaines de la période postpartum (pour de plus amples renseignements sur la grossesse et l'allaitement, voir la section 4.6).

Symptômes de la TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

En cas de symptômes, les femmes devraient être avisées de demander des soins médicaux d'urgence et d'informer le professionnel de la santé qu'elle prend un CHC.

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

- gonflement unilatéral de la jambe et/ou du pied ou le long d'une veine dans la jambe;
- douleur ou sensibilité dans la jambe qui ne peut être ressentie qu'en se tenant debout ou en marchant,
- augmentation de la chaleur dans la jambe touchée ; peau rouge ou décolorée sur la jambe.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (PE) peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un essoufflement inexplicable ou d'une respiration rapide ;
- toux soudaine pouvant être associée à l'hémoptysie ;
- douleur aiguë à la poitrine ;
- étourdissements ou vertiges violents ;
- rythme cardiaque rapide ou irrégulier.

Certains de ces symptômes (e.x. "essoufflement", "toux") ne sont pas spécifiques et peuvent être mal interprétés comme des événements plus fréquents ou moins graves (e.x, infections des voies respiratoires).

D'autres signes d'occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et légère décoloration bleue d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans les symptômes de l'oeil peuvent aller de flou indolore de la vision qui peut progresser à la perte de vision. Parfois, la perte de vision peut se produire presque immédiatement

Risque de thromboembolie artérielle (ATE)

Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation de CHC à un risque accru de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (e.x., attaque ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être mortels.

Facteurs de risque pour ATE

Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices du CHC augmente chez les femmes présentant des facteurs de risque (voir le tableau). Les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec des Comprimés Inertes sont contre-indiqués si une femme présente un ou plusieurs facteurs de risque graves ou multiples d'ATE qui la placent à risque élevé de thrombose artérielle (voir la section 4.3). Si une femme a plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des facteurs individuels - dans ce cas, son risque total devrait être pris en considération. Si l'équilibre des avantages et des risques est considéré comme négatif, un CHC ne devrait pas être prescrit (voir la section 4.3).

Tableau: Facteurs de risque pour ATE

Facteur de risque	Commentaire
Vieillessement	Particulièrement au-dessus de 35 ans
Fumer	Les femmes devraient être avisées de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Les femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer devraient être fortement conseillées d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	Le risque augmente considérablement avec l'IMC.
Antécédents familiaux positifs (thromboembolie artérielle chez un frère ou un parent, surtout à un âge relativement précoce, e.x., moins de 50 ans).	Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire, la femme devrait être orientée vers un spécialiste pour obtenir des conseils avant de décider de l'utilisation de CHC
Migraine	L'augmentation de la fréquence ou de la gravité de la migraine pendant l'utilisation du CHC (qui peut être prodromique d'un événement cérébrovasculaire) peut être une raison d'arrêt immédiat
Autres conditions médicales associées à des événements vasculaires indésirables	Diabète sucré, hyperhomocystéinémie, cardiopathie valvulaire et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux systémique.

Symptômes d'ATE

En cas de symptômes, les femmes devraient être avisées de demander des soins médicaux d'urgence et d'informer le professionnel de la santé qu'elle prend un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébral vasculaire peuvent inclure:

- engourdissement ou faiblesse soudaine du visage, du bras ou de la jambe, surtout d'un côté du corps ;
- difficulté soudaine à marcher, étourdissements, perte d'équilibre ou de coordination ;
- confusion soudaine, difficulté à parler ou à comprendre ;
- difficulté soudaine à voir dans un ou les deux yeux ;
- migraine soudaine, sévère ou prolongée sans cause connue ;

- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise.

Des symptômes temporaires suggèrent que l'événement est une attaque ischémique transitoire (AIT).

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

- douleur, inconfort, pression, lourdeur, sensation de compression ou de plénitude dans la poitrine, le bras ou sous l'os du sein ;
- inconfort rayonnant au dos, à la mâchoire, à la gorge, au bras, à l'estomac ;
- sensation de rassasiement, d'indigestion ou d'étouffement ;
- transpiration, nausées, vomissements ou étourdissements ;
- faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement ;

2. Tumeurs

- Certaines études épidémiologiques indiquent que l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux présente un facteur de risque pour le développement du cancer du col de l'utérus chez les femmes infectées par le papillomavirus humain (HPV). Cependant, on ne sait toujours pas dans quelle mesure cette conclusion est influencée par des effets de confusion (par exemple, différences dans le nombre de partenaires sexuels ou dans l'utilisation de contraceptifs de barrière).
- Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a révélé que le risque relatif (RR = 1.24) d'avoir un cancer du sein chez les femmes qui utilisent actuellement des contraceptifs oraux est légèrement plus élevé. L'excès de risque disparaît progressivement au cours des 10 années qui suivent la cessation de l'utilisation de contraceptifs oraux. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre excessif de diagnostics de cancer du sein chez les utilisatrices actuelles et récentes de contraceptifs oraux est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne fournissent aucune preuve de causalité. L'augmentation du risque observée peut être due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs oraux, aux effets biologiques des contraceptifs oraux ou à une combinaison des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices constantes ont tendance à être moins avancés cliniquement que les cancers diagnostiqués chez les utilisatrices constantes.
- Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et encore plus rarement, des tumeurs malignes du foie ont été signalées chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales potentiellement mortelles. Par conséquent, une tumeur hépatique devrait être prise en compte dans le diagnostic différentiel lorsque de fortes douleurs abdominales supérieures, un élargissement du foie ou des signes

d'hémorragie intra-abdominale surviennent chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés

3. Elévations des taux d'ALT

- Lors d'essais cliniques avec des patients traités pour des infections par le virus de l'hépatite C (HCV) avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine, des élévations de la transaminase (ALT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (ULN) se sont produites beaucoup plus fréquemment chez les femmes qui utilisaient des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, comme les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir les sections 4.3 et 4.5).

4. Autres conditions

- Les femmes souffrant d'hypertriglycémie, ou ayant des antécédents familiaux de cette maladie, peuvent être exposées à un risque accru de pancréatite lorsqu'elles utilisent une contraception hormonale.
- Bien que de petites augmentations de la pression artérielle aient été rapportées chez de nombreuses femmes utilisant la contraception hormonale, les augmentations cliniquement pertinentes sont rares. Aucune relation n'a été établie entre l'utilisation combinée de contraceptifs oraux et l'hypertension clinique. Si une hypertension prolongée cliniquement significative se développe pendant l'utilisation des Comprimés de Désogestrel 150 mcg et Ethinylestradiol 30 mcg avec des Comprimés Inertes, alors il est conseillé au médecin / sage-femme d'arrêter le traitement et de traiter l'hypertension. Lorsque cela est jugé approprié, les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec Comprimés Inertes peuvent être repris si des valeurs normotensives peuvent être obtenues avec un traitement antihypertensif.
- On a signalé que les conditions suivantes se produisent ou se détériorent avec la grossesse et la contraception hormonale, mais la preuve d'une association n'est pas concluante : jaunisse et/ou prurit lié à la cholestase ; formation de gal stone ; porphyrie ; lupus érythémateux systémique ; syndrome hémolytique urémique ; chorée mineur ; herpès gestationis ; perte auditive liée à l'otosclérose ; (héréditaire) angioedème.
- Les troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation des comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les Comprimés Inertes jusqu'à ce que les valeurs hépatiques reviennent à la normale. La récurrence de la jaunisse cholestatique qui s'est produite en premier pendant la grossesse ou l'utilisation antérieure de stéroïdes sexuels nécessite l'arrêt des contraceptifs oraux combinés.

- Bien que les contraceptifs oraux combinés aient un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, rien ne prouve qu'il soit nécessaire de modifier le régime thérapeutique chez les diabétiques utilisant des contraceptifs oraux combinés. Cependant, les femmes diabétiques doivent être soigneusement observées pendant la prise de contraceptifs oraux combinés.
- La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse ont été associées à l'utilisation combinée de la contraception orale.
- Le chloasma peut survenir occasionnellement, surtout chez les femmes ayant des antécédents de chloasma pendant la grossesse. Les femmes ayant tendance à avoir le chloasma devraient éviter l'exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets tout en prenant des contraceptifs oraux combinés.
- Une ménorrhée de plus ou moins longue durée peut survenir après l'arrêt du traitement.
- L'humeur déprimée et la dépression sont des effets indésirables bien connus de l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir la section 4.8). La dépression peut être grave et est un facteur de risque bien connu pour les comportements suicidaires et le suicide. Les femmes devraient être avisées de communiquer avec leur médecin en cas de changement d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.
- Les comprimés de Desogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec comprimés inertes contiennent du lactose monohydraté. Les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de carence en lactase LAPP, de carence totale en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament

Lors du conseil sur le choix de(s) méthode(s) contraceptive(s), toutes les informations ci-dessus doivent être prises en compte.

Examen/consultation médicale

Avant le début ou la reprise des comprimés de Désogestrel 150 mcg et Ethinylestradiol 30 mcg avec les Comprimés Inertes, un dossier médical complet (y compris les antécédents familiaux) doit être pris et la grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être effectué, guidé par les contre-indications (voir la section 4.3) et les avertissements (voir la section 4.4). Il est important d'attirer l'attention de la femme sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque de comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés inertes comparativement à

d'autres CHC, les symptômes de TEV et de l'ATE, les facteurs de risque connus et les mesures à prendre en cas de thrombose suspectée.

Les troubles menstruels comme l'oligoménorrhée, l'aménorrhée et les saignements irréguliers devraient être examinés avant la prescription. Si les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec des comprimés inertes peuvent avoir une incidence sur une maladie latente ou manifestée, la date du contrôle doit être choisie à cet égard.

La femme doit également être chargée de lire attentivement la notice de l'utilisateur et de suivre les conseils donnés. La fréquence et la nature des contrôles périodiques ultérieurs devraient être fondées sur des lignes directrices établies et adaptées à chaque femme.

Les femmes devraient être informées que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre les infections à VIH (SIDA) et autres maladies sexuellement transmissibles.

Efficacité réduite

L'efficacité des comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés inertes peut être réduite dans le cas de comprimés oubliés (voir la section 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir la section 4.2) ou de médicaments concomitants qui diminuent la concentration plasmatique d'éthinylestradiol et/ou d'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel (voir la section 4.5).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne devraient pas être utilisées pendant la prise de comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés inertes en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de réduction des effets cliniques des comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés inertes (voir la section 4.5).

Contrôle de cycle réduit

Avec tous les contraceptifs oraux combinés, des saignements irréguliers (tachetures ou saignements inter menstruels) peuvent survenir, surtout pendant les premiers mois d'utilisation. Par conséquent, l'évaluation d'un saignement irrégulier n'est significative qu'après un intervalle d'adaptation d'environ trois cycles.

Si des irrégularités hémorragiques persistent ou se produisent après des cycles réguliers, il faut alors tenir compte des causes non hormonales et des mesures diagnostiques adéquates sont indiquées pour exclure la malignité ou la grossesse. Il peut s'agir de curetage.

Chez certaines femmes, le saignement de retrait peut ne pas se produire pendant l'intervalle entre les comprimés placebo. Si le contraceptif oral combiné a été pris conformément aux instructions décrites à la section 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Toutefois, si le contraceptif oral combiné n'a pas été pris conformément à ces instructions avant le premier saignement de retrait manqué ou si deux saignements de retrait sont

manqués, la grossesse doit être exclue avant que l'utilisation combinée de contraceptifs oraux ne se poursuive

4.5 Interaction avec d'autres produits médicinaux et autres formes d'interaction

Interactions

Remarque : L'information sur la prescription des médicaments concomitants devrait être consultée pour identifier les interactions potentielles.

- ***Effet d'autres médicaments sur les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés inertes***

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments ou des produits à base de plantes qui induisent des enzymes microsomales, en particulier les enzymes du cytochrome P450 (CYP), ce qui peut entraîner une clairance accrue des hormones sexuelles et peut entraîner des hémorragies et/ou une défaillance de la contraception.

Gestion

L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée en quelques semaines. Après l'arrêt de la thérapie médicamenteuse, l'induction enzymatique peut être maintenue pendant environ 4 semaines.

Traitement à court terme

Les femmes sous traitement avec des médicaments ou des produits à base de plantes qui induisent des enzymes devraient utiliser temporairement une méthode de barrière ou une autre méthode de contraception en plus des comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés inertes. La méthode de barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement médicamenteux concomitant et pendant 28 jours après son arrêt.

Traitement à long terme

Chez les femmes suivant un traitement à long terme avec des substances actives inductrices d'enzymes, une autre méthode de contraception fiable et non hormonale non affectée par les médicaments inducteurs d'enzymes est recommandée.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance des comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés inertes (induction enzymatique) e.x.

Phénytoïne, phénobarbital, primidone, bosentan, carbamazépine, rifampicine, certains inhibiteurs de la protéase du VIH (e.x. le ritonavir) et les inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidique (e.x. l'éfavirenz, la névirapine), et peut-être aussi l'oxcarbazépine, le topiramate, la rifabutine, le felbamate, la griséofulvine et les produits contenant le millepertuis à base de plantes.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés inertes

Lorsqu'elles sont administrées conjointement avec des contraceptifs hormonaux, de nombreuses combinaisons d'inhibiteurs de la protéase du VIH (e.x. le nelfinavir) et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (e.x. la névirapine) et/ou de combinaisons avec des médicaments contre le virus de l'hépatite C (HCV) (e.x. le bocéprévir, le télaprévir) peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de progestagènes, y compris l'étonogestrel, ou d'oestrogènes. L'effet net de ces changements peut être cliniquement pertinent dans certains cas. Par conséquent, il faut consulter l'information sur la prescription des médicaments concomitants contre le VIH/HCV pour déterminer les interactions possibles et les recommandations connexes. En cas de doute, et la méthode contraceptive barrière supplémentaire devrait être utilisée par les femmes sur l'inhibiteur de protéase ou non nucléoside traitement inhibiteur de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance des comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés inertes (inhibiteurs enzymatiques)

La pertinence clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques demeure inconnue. L'administration concomitante d'inhibiteurs forts (e.x. kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (e.x. fluconazole, diltiazem, érythromycine) du CYP3A4 peut accroître les concentrations sériques d'oestrogènes ou de progestagènes, y compris l'étonogestrel.

On a montré que des doses d'éthinolib de 60 à 120 mg/jour augmentaient les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol de 1,4 à 1,6 fois, respectivement, lorsqu'elles étaient prises simultanément avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.

• ***Effets des comprimés de Désogestrel 150 mcg et de l'Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés inertes sur d'autres produits médicinaux***

Les contraceptifs oraux combinés peuvent interférer avec le métabolisme d'autres médicaments. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent augmenter (par exemple, la ciclosporine) ou diminuer (par exemple, la lamotrogine).

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, ce qui conduit à une augmentation faible (par exemple la théophylline) ou modérée (par exemple la tizanidine) de leur concentration plasmatique.

Interactions pharmacodynamiques

L'utilisation concomitante de médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine, peut augmenter le risque d'élévation de l'ALT (voir les sections 4.3 et 4.4). Par conséquent, les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec des comprimés inertes doivent passer à une autre méthode de contraception (e.x., contraception à base de progestagène seulement ou méthodes non hormonales) avant de commencer le traitement par ce régime médicamenteux combiné.

Les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés inertes peuvent être recommencés 2 semaines après la fin du traitement avec ce médicament combiné.

Essais de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains essais de laboratoire, y compris les paramètres biochimiques du foie, de la thyroïde, de la fonction surrénale et rénale, les niveaux plasmatiques de protéines porteuses, e.x., la globuline de liaison des corticostéroïdes et les fractions lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les changements se situent généralement dans la plage normale de laboratoire. Lorsqu'ils sont traités en même temps que les médicaments concomitants, les renseignements sur le produit pour les médicaments concomitants devraient être consultés afin de déterminer les interactions possibles.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés inertes ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. Si la grossesse se produit pendant le traitement aux comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés Inertes, la prise doit être arrêtée immédiatement.

Jusqu'à présent, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas montré d'effets ou de défauts négatifs sur les fœtus lorsque les femmes ont pris une contraception orale combinée avant la grossesse, ni d'effet tératogène lorsque des contraceptifs oraux combinés ont été pris par inadvertance au cours de la grossesse précoce.

Il faut tenir compte du risque accru de TEV pendant la période postnatale lorsque l'on recommence les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés inertes (voir les sections 4.2 et 4.4).

Allaitement

La lactation peut être influencée par les contraceptifs oraux combinés, car ils peuvent réduire la quantité et modifier la composition du lait maternel. Par conséquent, l'utilisation de contraceptifs oraux combinés ne devrait généralement pas être recommandée tant que la mère allaitante n'a pas complètement sevré son enfant. De petites quantités de stéroïdes et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées avec le lait, mais rien n'indique que cela nuit à la santé des nourrissons.

4.7 Effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines

Les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés inertes n'ont pas ou ont une influence négligeable sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines.

4.8 Effets Indésirables

Comme pour tous les contraceptifs oraux combinés, des changements dans les saignements vaginaux peuvent se produire, surtout pendant les premiers mois d'utilisation. Il peut s'agir de changements dans la fréquence des saignements (absents, moins fréquents ou continus), l'intensité (réduite ou accrue) ou la durée.

Au cours des premiers cycles de traitement, entre 10 et 30% des femmes peuvent éprouver une sorte d'effet secondaire, c'est-à-dire une sensibilité au sein, des nausées ou des taches. Ces premiers effets secondaires sont souvent bénins et disparaissent habituellement dans les 2 à 4 mois suivant le traitement. Les effets secondaires qui pourraient être liés aux comprimés de Désogestrel 150 mcg et Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés Inertes et qui ont été signalés chez les femmes utilisant les comprimés de Désogestrel 150 mcg et Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés Inertes, ou d'autres contraceptifs oraux combinés, sont énumérés dans le tableau ci-dessous

Description de certains effets indésirables

Un risque accru d'événements thrombotiques et thrombo-emboliques artériels et veineux, y compris l'infarctus du myocarde, l'AVC, les attaques ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observé chez les femmes qui utilisent des CHC, dont il est question plus en détail à la section 4.4.

Le tableau ci-dessous indique les effets indésirables qui ont été signalés chez les utilisateurs de comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec des comprimés inertes ou les utilisateurs de contraceptifs oraux combinés en général. Tous les effets indésirables des médicaments sont répertoriés par classe d'organes du système et fréquence ; communs ($\geq 1/100$, $<1/10$), peu communs ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$) et rares ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)

Classifications du système corporel	Communs ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Peu communs ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$)	Rares ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes)			Adénome hépatique, dysplasie nodulaire focale du foie
Troubles du système immunitaire			Hypersensibilité
Troubles nutritionnels et du Métabolisme		Rétention fluidique	Augmentation de la demande d'insuline
Troubles psychiatriques	Humeur déprimée, Changements d'humeur	Libido diminuée	Libido augmentée

Troubles oculaires			Difficulté à porter les lentilles de contact, Diminution du flux de déchirure
Troubles cardiaques			Infarctus du myocarde
Troubles vasculaires			thromboembolie veineuse Thromboembolie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			Embolie pulmonaire

Classifications du système corporel	Communs (≥1/100, <1/10)	Peu communs (≥1/1 000, <1/100)	Rares (≥1/10 000, <1/1 000)
Troubles gastro-intestinaux	Nausée Douleur abdominale	Vomissements, diarrhée	
Troubles hépatobiliaires			Stase jaunissee Chole lithiasie Modifications des valeurs de la fonction hépatique
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		Rougeur, Eruption Urticaire	Erythème noueux Erythème polymorphe Chloasma Démangeaison
Troubles du système reproducteur et du sein	Douleur mammaire Sensibilité du sein	Élargissement du sein Absence de Saignement de retrait	Pertes vaginales Ecoulements mammaires
Enquêtes	Augmentation de poids	Augmentation de la pression artérielle	Perte de poids Mauvais tolérance au glucose Taux de glycémie élevé

Le risque d'infarctus du myocarde augmente chez les femmes fumeuses qui utilisent des contraceptifs oraux combinés de 35 à 40 ans. Le risque de maladie cardiovasculaire augmente avec l'âge, surtout en combinaison avec d'autres facteurs de risque comme le tabagisme, le surpoids sévère, l'hyperlipidémie et l'hypertension. L'influence sur la fonction hépatique est réversible. Une complication très rare, qui a été associée à l'utilisation du type d'hormones dans les comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec les comprimés inertes, est l'adénome hépatique bénigne et l'hyperplasie nodulaire focale dans le foie, une condition qui peut donner des douleurs abdominales sévères et des saignements intra-abdominaux.

Interactions

Des saignements et/ou des échecs contraceptifs peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec des contraceptifs oraux (voir la section 4.5).

Signalement d'effets indésirables suspects

Il est important de signaler les effets indésirables soupçonnés après l'autorisation du médicament. Il permet de surveiller en permanence l'équilibre entre les avantages et les risques du médicament. Les professionnels de la santé sont invités à signaler tout effet indésirable présumé par l'intermédiaire du système national de déclaration.

4.9 Overdose

Aucun effet nocif grave d'overdose n'a été signalé. Les symptômes qui peuvent survenir dans ce cas sont : nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, légère hémorragie vaginale. Il n'y a pas d'antidotes et un traitement ultérieur devrait être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : contraceptifs hormonaux à usage systémique, progestatifs et oestrogènes,

Code ATC : G03AA09

L'effet contraceptif des contraceptifs oraux combinés est basé sur divers facteurs, dont le plus important est l'inhibition de l'ovulation. En outre, il y a des changements dans l'endomètre et la sécrétion cervicale. Outre la protection contre la grossesse, les contraceptifs oraux combinés ont plusieurs propriétés positives qui, à côté des propriétés négatives (voir les sections 4.4 et 4.8), devraient être prises en considération pour décider de la méthode de contraception. Le cycle est plus régulier et les menstruations sont souvent moins douloureuses et les saignements plus légers. Cette dernière peut entraîner une diminution de l'apparition de l'anémie ferriprive. En outre, il existe des études plus anciennes portant sur des contraceptifs oraux combinés à forte dose (≥ 50 Mg d'éthinylestradiol) qui montrent un risque réduit de maladies du sein bénignes, de kystes ovariens, de maladies inflammatoires pelviennes, de grossesses ectopiques, de cancer de l'endomètre et de cancer de l'ovaire.

Il reste à savoir si cela s'applique également aux contraceptifs oraux combinés à faible dose.

Population pédiatrique

Aucune donnée clinique sur l'efficacité et l'innocuité n'est disponible chez les adolescents de moins de 18 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Désogestrel

Absorption

Le désogestrel administré par voie orale est rapidement et complètement absorbé et converti en étonogestrel, un métabolite actif. Les concentrations sériques maximales sont atteintes à environ 1.5 heure. La biodisponibilité est de 62-81%.

Distribution

L'étonogestrel est lié à l'albumine sérique et à la globuline de liaison aux hormones sexuelles (SHBG). Seulement 2-4% de la concentration totale de médicament sérique d'étonogestrel sont présents sous forme de stéroïde libre. 40 à 70 % sont spécifiquement liés au SHBG. L'augmentation de SHBG induite par l'éthinylestradiol influence la distribution sur les protéines sériques, provoquant une augmentation de la fraction liée à SHBG et une diminution de la fraction liée à l'albumine. Le volume apparent de distribution du désogestrel est de 1.5 l/kg.

Biotransformation

L'étonogestrel est complètement métabolisé par les voies connues du métabolisme des stéroïdes. Le métabolisme est complet. Le taux de clairance métabolique du sérum est d'environ 2 ml/min/kg. Aucune interaction n'a été trouvée avec l'éthinylestradiol co-administré

Elimination

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

Conditions d'état stable

La pharmacocinétique de l'étonogestrel est influencée par les taux de SHBG, qui sont multipliés par trois par l'éthinylestradiol. Après l'ingestion quotidienne, les taux sériques de drogues augmentent d'environ deux à trois fois, atteignant un état stable au cours de la deuxième moitié du cycle de traitement.

Ethinylestradiol

Absorption

L'éthinylestradiol administré par voie orale est absorbé rapidement et complètement. Les concentrations sériques maximales sont atteintes en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue, avec une grande variabilité interindividuelle, résultant de la conjugaison pré-systémique et du métabolisme du premier passage est d'environ 60%.

Distribution

L'éthinylestradiol est fortement lié, mais non spécifiquement, à l'albumine sérique (environ 98,5 %) et induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG. On a déterminé un volume apparent de distribution d'environ 5 l/kg.

Biotransformation

L'éthinylestradiol est sujet à une conjugaison pré systémique tant dans la muqueuse intestinale que dans le foie. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés. Ils sont présents sous forme de métabolites libres et de conjugués avec les glucuronides et les sulfates. Le taux 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 du CYP3A4/5, du CYP2C8 et du CYP2J2 basé sur un mécanisme.

Élimination

Les niveaux sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases de disposition. La phase de disposition terminale est caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures. Le médicament inchangé n'est pas excrété.

Les métabolites d'éthinylestradiol sont excrétés à un rapport urinaire/biliaire de 4:6. La demi-vie de l'excrétion du métabolite est d'environ 1 jour.

Conditions d'état stable

Les concentrations à l'état stable sont atteintes après 3 à 4 jours lorsque les concentrations sériques de médicaments sont plus élevées de 30 à 40 % par rapport à la dose unique

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études actuelles sur la toxicité générale, les effets sur la reproduction, la génotoxicité et la cancérogénicité n'ont révélé aucun risque particulier pour les humains. Cependant, il faut garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants

6. PARTICULARITES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés Actifs:

- Vitamine E
- Féculé de pomme de terre

- Povidone (E1201)
- Acide stéarique (E570)
- Silice colloïdal anhydre (E551)
- Lactose, anhydre

Comprimés Inertes:

- Lactose Monohydraté (Supertab 30 GR)
- Lactose Monohydraté (Pharmatose 200M)
- Oxyde ferrique, Jaune
- FD&C Bleu No.1 (Bleu Brilliant FCF)
- Polacriline Potassium (Indion 294)
- Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de Conservation

2 ans

6.4 Précautions spéciales pour le stockage

Ne pas stocker au-dessus de 30°C. Protéger de la lumière.

Tenir hors de la portée des enfants.

6.5 Nature et contenu du récipient

PVC/PVdC transparent clair - Blister en Aluminium de 28 comprimés, 21 comprimés Actifs et 7 comprimés Inertes, par blister dans des paquets contenant 1x28 comprimés. Chaque blister est emballé dans une pochette de film laminé.

1 cette pochette doit être emballée dans un carton avec un prospectus ou

3 ces sachets doivent être emballés dans un carton avec un prospectus ou

6 de ces sachets à être emballés dans un carton avec un prospectus

Toutes les tailles d'emballage ne peuvent pas être commercialisées.

6.6 Précautions spéciales pour l'élimination et autres manutentions

Tout produit ou déchet inutilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Ne jetez pas de médicaments par les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

7. FABRICANT



**Comprimés de Désogestrel 150 mcg et d'Ethinylestradiol 30 mcg avec
Comprimés Inertes**

Mylan Laboratories Ltd., Inde

8. DATE DE REVISION DU TEXTE

AOÛT 2020

REFERENCES:

Comprimés de Désogestrel/d'Ethinylestradiol 150µg/30µg (comprimés de Desolett 28); WHO Résumé des Caractéristiques du Produit (WHOPARpart4); Septembre 2019; Merck Sharp & Dohme B.V, Accessible depuis

<https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/RH025Part4v3.pdf>. Consulté le 31 Juillet 2020