

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 10/01/2018

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 microgrammes/30 microgrammes, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Gestodène..... 75 microgrammes

Ethinylestradiol..... 30 microgrammes

Pour un comprimé enrobé.

Excipient(s) à effet notoire : lactose, saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

Comprimé enrobé, blanc, brillant, rond et biconvexe

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Comment prendre GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 microgrammes / 30 microgrammes, comprimé enrobé

Les comprimés doivent être pris régulièrement, si nécessaire avec du liquide, sans oublier de comprimés:

1 comprimé par jour à la même heure, pendant 21 jours consécutifs, en s'arrêtant pendant 7 jours entre chaque plaquette.

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

Comment commencer à prendre GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 microgrammes / 30 microgrammes, comprimé enrobé

Aucune contraception hormonale le mois précédent

La femme doit prendre le premier comprimé le premier jour de son cycle naturel (c'est-à-dire, le premier jour des règles).

Relais d'un autre contraceptif estroprogestatif (contraceptif oral combiné (CHC), anneau vaginal ou système transdermique (patch)):

La femme doit prendre le premier comprimé de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA de préférence le jour suivant le dernier comprimé actif du précédent CHC ou au plus tard le jour suivant la période habituelle d'arrêt des comprimés. En relais d'un anneau vaginal ou d'un patch, prendre le 1^{er} comprimé de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA de préférence le jour du retrait ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.

Relais d'une contraception progestative seule (pilule microdosée, forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif:

Passer d'une pilule à progestatif seulement à GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 microgrammes / 30 microgrammes, comprimé enrobé est possible à n'importe quel jour du cycle, et GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 microgrammes / 30 microgrammes, comprimé enrobé doit être commencé le jour suivant l'arrêt de la méthode précédente.

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

Après une interruption de grossesse du premier trimestre:

Il est possible de débiter GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 microgrammes / 30 microgrammes, comprimé enrobé immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.

Après accouchement ou avortement au second trimestre

Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thrombo-embolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le début de la prise se fait plus tardivement, il est recommandé d'utiliser une méthode de barrière pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, la grossesse doit être exclue avant de commencer à prendre des CHC, ou la femme doit attendre ses prochaines règles.

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés:

L'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse.

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli d'un comprimé, particulièrement si ce comprimé oublié augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1^{er} comprimé de la plaquette suivante.

Si l'oubli d'un comprimé est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle. La protection contraceptive n'est pas réduite.

Si l'oubli d'un comprimé est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la sécurité contraceptive n'est plus assurée.

En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes permettent de choisir la conduite à tenir :

1. L'intervalle entre 2 plaquettes ne doit jamais dépasser 7 jours;
2. Sept jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaire afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

En conséquence, les conseils suivants pourront être donnés dans le cadre de la pratique quotidienne.

• Semaine 1:

Il devra être demandé aux femmes de 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. Une contraception mécanique complémentaire (préservatifs par exemple) est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant l'oubli, il existe un risque de grossesse.

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 du début de la plaquette.

• Semaine 2:

Il devra être recommandé aux femmes de 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 au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il devra être recommandé aux femmes de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours.

• Semaine 3:

Le risque de diminution de l'activité contraceptive est maximal en raison de la proximité de l'arrêt de 7 jours. Il est cependant possible d'empêcher la diminution de l'effet contraceptif en ajustant comme suit les modalités de prise des comprimés:

- Si la femme a pris correctement tous les comprimés pendant les 7 jours précédant l'oubli d'un comprimé, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Il est possible de suivre l'un des 2 schémas de prise décrits ci-dessous.
- Dans le cas contraire, il devra être recommandé aux femmes de suivre le premier schéma de prise et d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours suivants.

Schéma 1:

Il sera recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si deux comprimés doivent être pris en même temps. Les comprimés suivants seront ensuite pris à l'heure habituelle. La plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la précédente, c'est-à-dire sans arrêt entre les deux plaquettes. Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin de la seconde plaquette, mais des spotting (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies peuvent être observés pendant la durée de prise des comprimés.

Schéma 2:

Un arrêt de la prise des comprimés de la plaquette en cours peut alternativement être conseillé aux femmes dans cette situation. Dans ce cas, un arrêt de 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, devra être respecté avant de commencer la plaquette suivante.

Chez une femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation entre les deux plaquettes devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Conseil en cas de trouble gastro-intestinal (vomissements ou diarrhée sévère)

Si des troubles digestifs intercurrents, tels que vomissements ou diarrhée sévère, surviennent dans un délai de 4 heures après la prise d'un comprimé, l'absorption peut ne pas être totale. Dans ce cas, un nouveau comprimé doit être pris aussi tôt que possible. Si plus de 12 heures s'écoulent, le conseil concernant les comprimés oubliés est applicable. Si la femme ne veut pas modifier son programme de prise de comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette.

Si ces épisodes se produisent pendant plusieurs jours, une méthode contraceptive supplémentaire non hormonale doit alors être utilisée (préservatif, spermicide, etc.) jusqu'au début de la plaquette suivante. Dans le cas d'épisodes prolongés, une autre méthode contraceptive fiable doit être envisagée.

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'une contraception hormonale combinée, interrompre immédiatement le traitement :

- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
 - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
 - Prédilection connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S
 - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
 - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4)
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
 - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie 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])
 - Prédilection connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
 - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux
 - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
 - diabète avec symptômes vasculaires
 - hypertension artérielle sévère
 - dyslipoprotéinémie sévère
- tumeur hormono-dépendante maligne connue ou suspectée (par exemple : des organes génitaux ou des seins) ;
- présence ou antécédents de pathologie hépatique sévère, aussi longtemps que la fonction hépatique n'est pas normalisée ;
- présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes) ;
- pancréatite ou antécédent de pancréatite en cas d'association avec une hypertriglycémie sévère.
- saignements vaginaux non diagnostiqués ;
- GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA est contre-indiqué en association avec le millepertuis (voir rubrique 4.5).
- L'utilisation concomitante de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA et de médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et du dasabuvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Si l'un des états pathologiques/ ou facteurs de risque mentionnés ci-dessous apparaît, la pertinence du traitement par GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA doit être discutée avec la patiente. En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Troubles circulatoires :

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. D'autres produits tels que GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA peuvent avoir jusqu'à deux fois ce niveau de risque. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus. Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime¹ que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du gestodène, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 62 chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

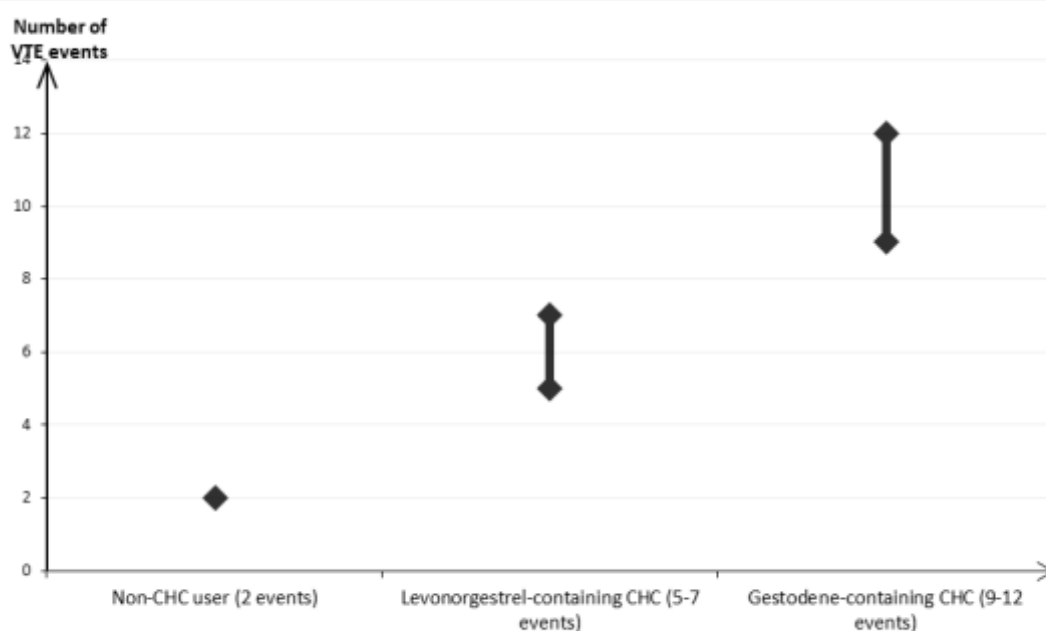
Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

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

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

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 rétinienes.

Facteurs de risque de TEV

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

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

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins

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

quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée.

Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA n'a pas été interrompu à l'avance.

Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)

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

Autres affections médicales associées à la TEV

Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose

Âge

En particulier au-delà de 35 ans

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

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », voir rubrique 4.6).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC. Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

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

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

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

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

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

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

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

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

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 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/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie 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 oeil 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 :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs oraux pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de CHC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le comportement sexuel et le papillomavirus virus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous CHC. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une contraception orale combinée. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles d'un CHC 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 contraception orale combinée, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des 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 contraceptifs oraux combinés. 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'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de CHC plus fortement dosés (50 µg éthinyloestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les CHC plus faiblement dosés.

Autres pathologies

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'un CHC.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous CHC : rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate de la contraception orale n'est justifiée que dans ces rares cas. La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant un CHC doit faire interrompre celui-ci. 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 chez des femmes prenant des 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 hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Chez les femmes présentant un angioedème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angioedème.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des CHC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les CHC.

Les CHC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant un CHC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinyloestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un CHC.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous 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 ultra-violet.

Elévations des ALAT

Au cours d'essais cliniques menés chez des patients recevant un traitement contre les infections par le virus de l'hépatite C (VHC) avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et du dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des transaminases (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées plus fréquemment (différence significative) chez les femmes prenant des médicaments à base d'éthinyloestradiol tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose (sucrose). Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

Examen clinique

L'instauration ou la reprise d'un traitement par GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA doit être précédée du recueil des antécédents médicaux complets (y compris les antécédents familiaux). Une éventuelle grossesse devra être exclue. Un examen clinique complet, incluant une mesure de la pression artérielle doit être effectué, en tenant compte des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 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 sera conseillé aux femmes de lire attentivement la notice du produit et de respecter les recommandations qu'elle contient. La fréquence et la nature des examens pratiqués tiendront compte des recommandations médicales établies et seront adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées que les contraceptifs oraux ne protègent pas contre l'infection à VIH (SIDA) ou les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité d'un CHC peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou de prise concomitante de certains traitements (voir rubrique 4.5).

Troubles du cycle

Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir sous CHC, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée, des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie correctement 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 cette contraception.

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

Effets d'autres médicaments sur les CHC :

Les interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres substances peuvent conduire à une diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs.

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

Lors de l'utilisation concomitante de contraceptifs oraux et de substances qui peuvent conduire à une diminution des concentrations sériques d'estroprogestatifs, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale (comme les préservatifs et les spermicides) en plus de la prise régulière de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA. En cas d'utilisation prolongée de ces substances, les CHC ne doivent pas être prescrits en première intention.

Après l'arrêt de substances diminuant les concentrations d'estroprogestatifs, l'utilisation d'une méthode contraceptive non-hormonale alternative est recommandée pendant au moins 7 jours. Une plus longue utilisation de la méthode alternative (jusqu'à 28 jours) peut être recommandée après l'arrêt de substances induisant les enzymes microsomaux hépatiques, entraînant une diminution des concentrations d'estroprogestatifs. Cela peut parfois prendre plusieurs semaines avant que l'induction enzymatique revienne à la normale, en fonction du taux d'élimination et de l'effet de la substance inductrice.

Les substances pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs sont celles qui :

- induisent les enzymes microsomaux hépatiques, comme rifampicine, rifabutine, phénobarbital et primidone, carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, bosentan, griséofulvine, topiramate, protéases (ritonavir, névirapine), modafinil, millepertuis (*hypericum perforatum*) et probablement aussi oxcarbazépine.
- Les préparations phytothérapeutiques contenant du millepertuis ne doivent pas être prises avec des contraceptifs oraux.

Effets des CHC sur les autres médicaments :

L'utilisation concomitante de CHC et de lamotrigine conduit à une réduction par 2 des taux de lamotrigine. Cette interaction est probablement due à l'oestrogène, car elle ne se produit pas avec les progestatifs administrés seuls. Chez une patiente déjà traitée avec la lamotrigine, une surveillance clinique étroite et une adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route du CHC et après son arrêt peuvent être nécessaires. En revanche, éviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine. Les informations thérapeutiques de lamotrigine doivent être consultées en détail lors d'une prescription concomitante.

Epreuves de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certaines épreuves de laboratoire, y compris les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénale et rénale, les taux plasmatiques des protéines (porteurs), (par exemple, transcortine et fractions lipidiques/lipoprotéiniques) les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de coagulation et fibrinolyse. Les modifications restent généralement dans les limites de la normale des constantes biologiques.

Interactions pharmacodynamiques

L'utilisation concomitante de médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine, est susceptible d'augmenter le risque d'élévations des ALAT (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Par conséquent, les utilisateurs de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA devront utiliser une autre méthode de contraception (par ex., contraception progestative seule ou méthode non hormonale) avant de débiter ce traitement par association.

La reprise de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA peut être envisagée 2 semaines après l'arrêt de ce traitement par association.

Les informations thérapeutiques des traitements concomitants doivent être consultées afin d'identifier d'éventuelles interactions.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 microgrammes / 30 microgrammes, comprimé enrobé n'est pas indiqué pendant la grossesse. Toute grossesse doit être exclue avant la prise de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA. Si une grossesse survient pendant la prise de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 microgrammes / 30 microgrammes, comprimé enrobé, ce médicament doit être immédiatement interrompu.

Cependant, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque tératogène lorsqu'un contraceptif oral a été pris par erreur en début de grossesse.

Allaitement

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

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

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

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

Aucune étude des effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été menée avec GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors du traitement par contraceptifs oraux combinés.

Description de certains effets indésirables particuliers

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

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés par les patientes (> 10 %) lors d'essais cliniques de phase III et lors de la surveillance du produit après mise sur le marché sont les céphalées (y compris la migraine), et les saignements/spotting.

Autres effets indésirables signalés lors de la prise de contraceptifs oraux combinés :

	Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 et <1/100)	Rare (≥ 1/10 000 et <1/1 000)	Très rare (<1/10 000)
Infections et infestation	Vaginite incluant candidose vaginale			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Adénome hépatique, carcinome hépatocellulaire
Affections du système immunitaire			Réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes avec de très rares cas d'urticaire, angio-œdème, troubles circulatoire et respiratoire sévères	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)	Intolérance au glucose	Exacerbation d'une porphyrie
Affections psychiatriques	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido			
Affections du système nerveux	Nervosité, étourdissement			Exacerbation d'une chorée
Affections oculaires	Troubles de la vue		Irritation par les lentilles de contact	Névrite optique*, thrombose vasculaire rétinienne
Affections vasculaires		Hypertension	Thromboembolie veineuse et thromboembolie artérielle	
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement, douleur abdominale	Crampes abdominales, ballonnement		Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Jaunisse cholestatique	Lithiase biliaire, cholestase**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Rashs, chloasma (melasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopecie	Erythème noueux	Erythème multiforme
Affections du rein et des voies urinaires				Syndrome hémolytique urémique
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur et tension mammaires, sécrétion, dysménorrhée, modification des sécrétions vaginales et des règles, modification de l'ectropion cervical			
Troubles généraux	Rétention hydrique/œdème			
Investigations				

Modification du poids
(augmentation ou
diminution)

Modification des lipides
plasmatiques, incluant
une hypertriglycéridémie

Diminution du
taux de folates
sériques

* Névrite optique peut conduire à une perte de la vue partielle ou complète

** Contraceptifs oraux combinés peuvent aggraver une lithiase biliaire et une cholestase existantes

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Aucun effet indésirable grave n'a été observé après l'absorption de doses élevées de contraceptifs oraux combinés. L'expérience générale obtenue avec des contraceptifs oraux combinés indique que les symptômes pouvant survenir sont les suivants : nausées, vomissements, et faible saignement vaginal chez les jeunes filles.

Il n'existe aucun antidote, et le traitement doit être uniquement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et œstrogènes en association fixe, code ATC : G03AA10.

L'efficacité contraceptive de GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 microgrammes/30 microgrammes, comprimé enrobé est le résultat de trois actions complémentaires :

- sur l'axe hypothalamo-hypophysaire par inhibition de l'ovulation,
- sur la glaire cervicale, qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes,
- sur l'endomètre, qui devient inapproprié à l'implantation.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Ethinylestradiol

- Rapidement et totalement absorbé par le tractus gastro-intestinal.
- Pic plasmatique atteint en 1 à 2 heures.
- Après l'effet de premier passage, biodisponibilité d'environ 40 %.
- L'éthinylestradiol est lié à l'albumine et augmente la capacité de liaison de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels SHBG.
- Demi-vie d'élimination d'environ 25 heures.
- L'éthinylestradiol est le tout premier à être métabolisé par hydroxylation aromatique, puis méthylé et hydroxylé dans les métabolites non glucuro- ou sulfoconjugués.
- Les dérivés conjugués suivent un cycle entérohépatique.
- Environ 40 % des métabolites sont éliminés dans l'urine et environ 60 % dans les matières fécales.

Gestodène

- Rapidement et totalement absorbé par le tractus gastro-intestinal.
- Pic plasmatique atteint en 1 à 2 heures.
- Aucun effet de premier passage et biodisponibilité totale.
- Le gestodène est fortement lié à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels SHBG.
- Demi-vie d'élimination d'environ 20 heures.
- Le noyau A est réduit, puis glucuroconjugué.
- Environ 50 % du gestodène est éliminé dans l'urine et environ 33 % dans les matières fécales.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez les animaux de laboratoire, les effets du gestodène et de l'éthinylestradiol ont été restreints à ceux associés à l'action pharmacologique reconnue. En particulier, les études de toxicité sur la reproduction ont révélé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques des œstrogènes chez les animaux, considérés comme spécifiques de l'espèce. Lors d'expositions élevées au gestodène, la virilisation de fœtus mâles a été observée.

Des données précliniques basées sur des études conventionnelles de toxicité par administration répétée, de génotoxicité et de potentiel carcinogène n'ont révélé aucun risque humain particulier en plus de ceux déjà abordés dans d'autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau

Calcium édétate de sodium, lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium, povidone.

Enrobage

Saccharose, povidone, carbonate de calcium, polyglycol, talc, cire de lignite.

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°C.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium.

Plaquette-calendrier avec 1 x 21, 3 x 21 ou 6 x 21 comprimés enrobés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 380 720 0 6: 21 comprimés sous plaquettes (PVC/aluminium). Boîte de 1 plaquette.
- 34009 380 721 7 4: 21 comprimés sous plaquettes (PVC/aluminium). Boîte de 3 plaquettes.
- 34009 380 722 3 5: 21 comprimés sous plaquettes (PVC/aluminium). Boîte de 6 plaquettes.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.