## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Desorelle 30, 150/30 microgrammes comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire : 64,3 mg de lactose (en tant que lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Comprimés pelliculés blancs ou presque blancs, ronds, biconvexes, d'un diamètre de 6 mm, portant l'inscription P8 sur l'une des faces et RG sur l'autre.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire Desorelle 30 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 Desorelle 30 en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 21 jours consécutifs. Chaque plaquette suivante doit être commencée après un intervalle de 7 jours sans comprimés. Au cours de cette période survient habituellement une hémorragie de privation. Celle-ci débute habituellement 2 à 3 jours après le dernier comprimé et peut ne pas être terminée avant le début de la plaquette suivante.

**Comment prendre Desorelle 30**
Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette, tous les jours environ à la même heure.

**Comment commencer à utiliser Desorelle 30**
*Pas de contraception hormonale antérieure (le mois précédent)*
La prise du comprimé doit commencer le premier jour du cycle naturel de la femme (c-à-d. le premier jour des règles). Il est également possible de commencer la prise du premier comprimé entre le 2ème et le 5ème jour des règles ; il est cependant recommandé d'avoir recours en même temps à une méthode contraceptive de type barrière lors des 7 jours suivant la prise du premier comprimé au cours du premier cycle.

*Relais d'un contraceptif hormonale combiné (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou patch transdermique contraceptif combiné)*
La femme doit débuter la prise de Desorelle 30 le jour suivant le dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant la substance active) du précédent COC, et au plus tard le jour suivant l'interruption habituelle sans prise de comprimés ou après la prise du dernier comprimé placebo (comprimé ne contenant pas de substance active) du précédent COC.
En cas d'utilisation antérieure d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, il conviendra de commencer Desorelle 30 de préférence le jour du retrait. La femme peut aussi commencer à prendre Desorelle 30 le jour prévu pour l'application d'un nouvel anneau vaginal ou d'un dispositif transdermique, mais pas au-delà du jour en question.

Si la patiente a utilisé sa méthode contraceptive antérieure correctement et de manière continue et si elle n'est pas enceinte, elle peut également substituer sa contraception hormonale antérieure à n'importe quel jour du cycle.

L'intervalle sans hormones de la méthode de contraception précédente ne peut jamais dépasser sa durée recommandée.

Il est possible que toutes les méthodes contraceptives (anneau vaginal, patch transdermique) ne soient pas commercialisées dans tous les pays de l'UE.

*Relais d'un produit contenant uniquement un progestatif (pilule progestative, injection, implant, système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif).*
Il est possible de passer d'une pilule progestative à Desorelle 30 à tout moment (le jour du retrait pour l'implant ou le SIU, ou le jour prévu pour l'injection suivante) mais dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive de type barrière lors des 7 jours suivant la première prise.

*Après un avortement au cours du premier trimestre de grossesse*
La contraception peut être commencée immédiatement. Dans ce cas, aucune autre méthode contraceptive n'est nécessaire.

*Après un accouchement ou un avortement au cours du second trimestre de grossesse*
Pour l'allaitement, voir rubrique 4.6.
Il est recommandé de commencer la pilule 21 à 28 jours après un accouchement ou un avortement au cours du 2ème trimestre. Si la pilule est commencée plus tard, il est conseillé d'utiliser en plus une méthode contraceptive de type barrière pendant les 7 premiers jours de la contraception. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient d'exclure une éventuelle grossesse ou d'attendre les premières règles avant de commencer à prendre Desorelle 30.

**Comprimés oubliés**
Si l'oubli du comprimé est constaté **moins de 12 heures** après l'heure habituelle de la prise, la protection contraceptive n'est pas diminuée. La patiente devra prendre le comprimé oublié dès qu'elle constate l'oubli et prendre les comprimés suivants comme d'habitude.

Si l'oubli du comprimé est constaté **plus de 12 heures** après l'heure habituelle de la prise, la protection contraceptive peut être diminuée. Les deux règles de base suivantes devront être prises en considération en cas d'oubli :
1. La prise continue de comprimés ne doit pas être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. Une prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est nécessaire pour atteindre une suppression suffisante de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

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

***Semaine 1***

La femme devra prendre le comprimé oublié dès qu'elle constate l'oubli, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle devra utiliser en même temps une méthode contraceptive de type barrière (par exemple un préservatif) pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est important et plus cet oubli est proche de la période d'interruption de la prise, plus le risque de grossesse est grand.

***Semaine 2***
La femme devra prendre le comprimé oublié dès qu'elle constate l'oubli, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours précédant l'oubli, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, si ce n'est pas le cas ou bien si plusieurs comprimés ont été oubliés, il conviendra de recommander à l'utilisatrice d'utiliser une autre méthode de contraception pendant les 7 prochains jours.

*Semaine 3*
Le risque d'une diminution de la protection contraceptive est imminent en raison de la proximité de la période d'interruption de 7 jours sans comprimés. Ce risque peut cependant être évité en adaptant la prise des comprimés. Il n'est donc pas nécessaire d'avoir recours à un moyen de contraception complémentaire si l'une des deux règles ci-dessous est respectée, tant que tous les comprimés ont été pris correctement les 7 jours précédant l'oubli. Si ce n'est pas le cas, il conviendra de recommander à l'utilisatrice de suivre l'une des deux solutions et d'utiliser en même temps un autre moyen de contraception au cours des 7 jours suivants.

1. La femme devra prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle constate l'oubli, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. La plaquette suivante doit être démarrée immédiatement après la prise du dernier comprimé de l'emballage actuel, il n'y aura donc pas de période sans comprimés entre les deux emballages. Il est très peu probable que la femme ait des règles avant la fin de la seconde plaquette mais elle peut avoir des « spottings » ou des métrorragies les jours de prise de comprimé.
2. L'utilisatrice peut également arrêter de prendre les comprimés de la plaquette actuelle. Dans ce cas, il devrait y avoir une période d'interruption pendant un maximum de 7 jours, incluant les jours où le comprimé a été oublié, et commencera ensuite la nouvelle plaquette.

Si l'utilisatrice a oublié des comprimés et que ses règles ne surviennent pas au cours de la première période normale sans comprimés, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

**Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux**
En cas de troubles gastro-intestinaux graves, un risque d'absorption insuffisante existe et des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises.
Si les vomissements surviennent dans les 3 à 4 heures suivant la prise du comprimé, se référer ci-dessus aux conseils en cas d'oubli.
Si la femme ne veut pas modifier son schéma habituel de prise, elle doit prendre le (les) comprimé(s) supplémentaire(s) nécessaire(s) dans une autre plaquette.

**Comment provoquer ou retarder une hémorragie de privation**
Retarder les règles n'est pas une indication du produit. Cependant, si dans des cas exceptionnels, les règles doivent être retardées, la femme doit continuer avec un nouveau emballage de Desorelle 30 sans période d'interruption. Le report peut être étendu aussi longtemps que désiré jusqu'à la fin de la seconde plaquette. Au cours de ce report, des spottings ou métrorragies peuvent survenir. La prise régulière de Desorelle 30 reprend ensuite après l'interruption habituelle de 7 jours sans comprimés.

Pour décaler ses règles à un autre jour de la semaine que celui auquel la femme est habituée, il convient de lui conseiller de raccourcir la durée de la période d'interruption suivante d'autant de jours qu'elle le désire. Plus l'interruption sera courte, plus le risque sera grand qu'elle n'ait pas d'hémorragie de privation mais qu'elle présente des spottings ou des métrorragies au cours de la plaquette suivante (comme lors du report des règles).

*Population pédiatrique*
La sécurité et l'efficacité de Desorelle 30 chez l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Pour administration orale.

## 4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes.
Si l'une telle affection se produit pour la première fois pendant la prise d'un COC, l'utilisation de COC doit être interrompue immédiatement.

- 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])
    - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S
    - 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])
    - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
    - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux (voir rubrique 4.4).
    - 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
- Pancréatite et antécédent de pancréatite si elle est associée à une hypertriglycéridémie sévère
- Présence ou antécédent d'affection hépatique sévère tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas normalisées.
- Présence ou antécédent de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Diagnostic ou suspicion de malignités dépendantes des stéroïdes sexuelles (par exemple des organes génitaux ou des seins)
- Saignements vaginaux sans diagnostic établi
- Hyperplasie endométriale
- Grossesse établie ou suspicion de grossesse
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Desorelle 30 est contre-indiqué en administration concomitante avec les médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, et le dasabuvir, ou médicaments contenant glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

**Mises en garde**
Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Desorelle 30 doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Desorelle 30 doit être discutée entre le médecin et la patiente.

*Troubles circulatoires*

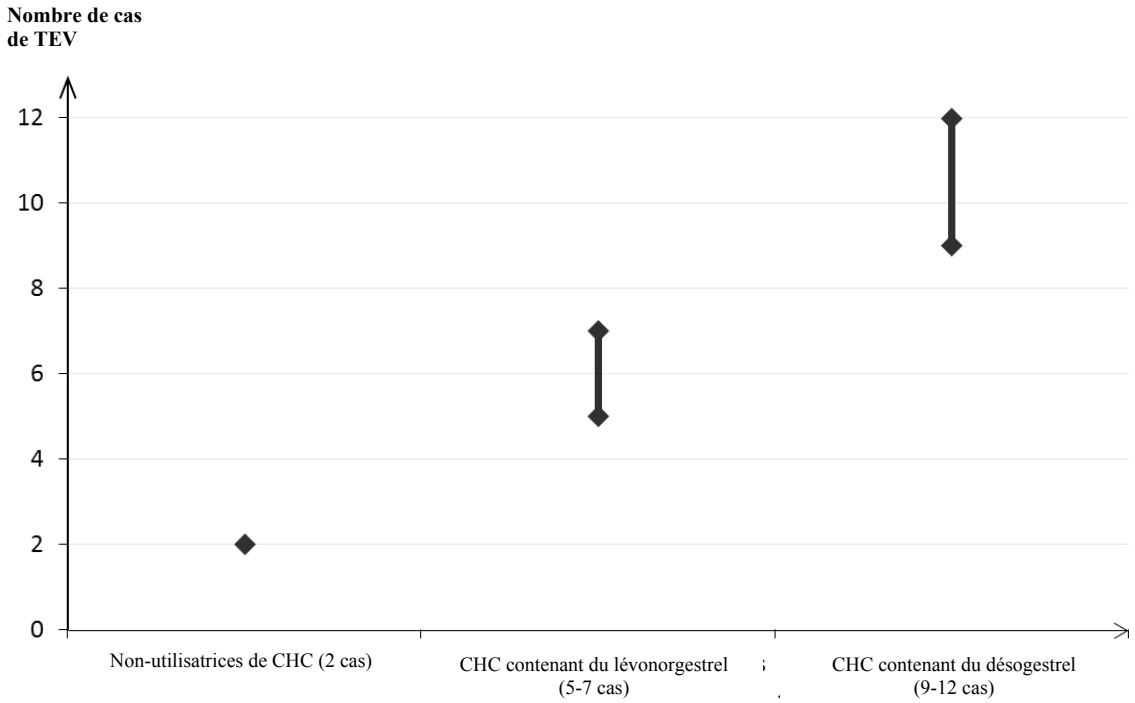
**Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)**

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Desorelle 30, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Desorelle 30, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).
On estime[1] que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du désogestrel, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6[2] chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.
Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

[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 rétiniennes.

**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).
Desorelle 30 est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

**Tableau : Facteurs de risque de TEV**

| Facteur de risque | Commentaire |
|---|---|
| Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²) | L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque.<br>Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents. |
| Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur | Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du patch/pilule/anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée.<br>Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Desorelle 30 n'a pas été interrompu à l'avance. |

| | |
|---|---|
| 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 | |
| Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans) | En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC |
| Autres affections médicales associées à la TEV | Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose |
| Âge | En particulier au-delà de 35 ans |

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

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

**Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)**
Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure:
- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :
- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

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

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

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

**Risque de thrombo-embolie 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). Desorelle 30 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.<br>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 œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

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

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

*Tumeurs*

Des études épidémiologiques indiquent que l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux présente un facteur de risque additionnel de survenue d'un cancer du col de l'utérus chez les femmes infectées par le papillomavirus humain (HPV). Cependant il n'a toujours pas été suffisamment déterminé dans quelle mesure ce résultat pourrait être imputable aux effets confondants (par ex. les différences relatives au nombre de partenaires sexuels ou à l'utilisation de contraceptifs de type barrière).

Une méta-analyse regroupant 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il existait un risque relatif légèrement plus élevé (RR = 1,24) de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes prenant un COC. L'augmentation du risque disparaît progressivement au cours des 10 années qui suivent l'arrêt du COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation du nombre de cancers du sein diagnostiqués chez les actuelles et anciennes utilisatrices de COC est faible par rapport au risque global de cancer du sein dans toute leur vie. Ces études n'apportent aucune preuve d'une relation de cause à effet. Le profil d'augmentation du risque observé peut être dû à un diagnostic plus précoce de cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC, ou à une association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de COCont tendance à être à un stade cliniquement moins avancé par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de COC.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et plus rarement encore, des tumeurs malignes du foie, ont été rapportés chez des utilisatrices de CHC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. Il convient par conséquent d'envisager une tumeur hépatique dans le diagnostic différentiel lors de la survenue de douleurs abdominales supérieures, en cas d'hépatomégalie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez les utilisatrices de CHC.

*Autres pathologies*

Les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou exacerber les symptômes de l'angiœdème héréditaire et acquis.

Les femmes ayant une hypertriglycéridémie ou des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie peuvent présenter un risque accru de pancréatite en cas d'utilisation de CHC.

Bien qu'une légère augmentation de la pression artérielle ait été rapportée chez de nombreuses utilisatrices de CHC, des augmentations cliniquement significatives restent rares. Aucun lien systématique entre l'utilisation de CHC et une hypertension clinique n'a été établi. Cependant, si une hypertension continue cliniquement significative se présente pendant l'utilisation d'un CHC, il convient pour le médecin d'arrêter le CHC et de traiter l'hypertension. Pour autant que cela soit estimé approprié, l'utilisation du CHC pourra être reprise si les valeurs de pression artérielle peuvent être normalisées grâce à un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des affections suivantes ont été rapportées aussi bien au cours de la grossesse que lors de l'utilisation de CHC, mais aucune preuve concluante d'un éventuel lien avec l'utilisation de CHC n'a été établie: ictère et/ou prurit lié à une cholestase, formation de lithiases biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gestationis, perte d'audition liée à une otospongiose.

Des perturbations aiguës ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt des COC jusqu'à ce que les marqueurs de la fonction hépatique soient normalisés. L'ictère cholestatique récurrent qui est apparu pour la première fois au cours d'une grossesse ou lors d'une utilisation antérieure d'hormones sexuelles, nécessite l'arrêt des COC.

Bien que les CHC puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, rien n'indique qu'il soit nécessaire de modifier le schéma thérapeutique chez les diabétiques bien contrôlés prenant des CHC. Cependant, les utilisatrices souffrant de diabète devront faire l'objet d'une surveillance étroite lors de l'utilisation de CHC.

La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse ont été associées à l'utilisation de CHC.

Un chloasma peut parfois survenir, en particulier chez les femmes ayant présenté un chloasma au cours de leur grossesse. Les femmes avec une prédisposition au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets lors de l'utilisation de CHC.

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

**Consultation/examen médical**
Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Desorelle 30, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Desorelle 30 comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.
Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.
Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

**Diminution de l'efficacité**
L'efficacité de Desorelle 30 peut diminuer en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou en cas de prise concomitante de médicaments qui diminuent la concentration plasmatique d'éthinylestradiol et/ou d'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel (voir rubrique 4.5).

Des préparations à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être prises pendant l'utilisation de Desorelle 30 en raison d'un risque de baisse des concentrations plasmatiques et d'une diminution des effets cliniques de Desorelle 30 (voir rubrique 4.5).

**Diminution du contrôle du cycle**

Avec tous les CHC, des saignements irréguliers (spottings ou métrorragies) peuvent survenir, en particulier au cours des premiers mois de leur utilisation. Il n'est par conséquent pertinent de demander une évaluation médicale pour des saignements irréguliers qu'après une période d'ajustement d'environ trois cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou s'ils surviennent après des cycles précédemment réguliers, il faudra envisager des causes non hormonales et des mesures diagnostiques appropriées sont indiquées afin d'exclure toute malignité ou grossesse éventuelle. Ces mesures peuvent comprendre un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas se produire au cours de la période d'interruption sans comprimés. Si le CHC a bien été pris selon les instructions décrites à la rubrique 4.2, il est peu probable que l'utilisatrice soit enceinte. Toutefois, si le CHC n'a pas été pris conformément aux instructions avant la première absence d'hémorragie de privation ou si deux absences d'hémorragies de privation surviennent, il conviendra d'exclure toute grossesse éventuelle avant de poursuivre l'utilisation du CHC.

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

Lors de la discussion sur le choix de la ou des méthode(s) contraceptive(s), toutes les informations ci-dessus devront être prises en considération.

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

*Interactions*
Note: Il convient de vérifier les informations relatives à la prescription de médicaments concomitants pour identifier d'éventuelles interactions.

Interactions pharmacocinétiques:
Effets d'autres médicaments sur Desorelle 30
Des interactions peuvent se produire avec des médicaments ou des préparations à base de plantes, qui induisent les enzymes microsomales, **en particulier les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP)**. Cela peut entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et peut provoquer une hémorragie de privation et/ou l'échec du contraceptif.

Prise en charge
L'induction enzymatique peut déjà se produire après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les quelques semaines qui suivent. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se poursuivre pendant 4 semaines environ.

*Traitement à court terme*
Les femmes sous traitement par inducteurs enzymatiques doivent temporairement utiliser une méthode barrière ou une autre méthode contraceptive en plus du COC. La méthode barrière doit s'utiliser pendant toute la durée du traitement concomitant ainsi que pendant les 28 jours qui suivent l'arrêt de celui-ci.

*Traitement à long terme*
Chez les femmes sous traitement à long terme par inducteurs enzymatiques, il est recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive fiable non hormonale, qui n'est pas affectée par les médicaments inducteurs d'enzymes.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

*Substances augmentant la clairance de Desorelle 30 (induction enzymatique), par ex.*
la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, le bosentan, la carbamazépine, la rifampicine, certains inhibiteurs de protéase du VIH (par ex. ritonavir) et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. l'efavirenz et la névirapine) et éventuellement l'oxcarbazépine, le topiramate, la rifabutine, le felbamate, la griséofulvine et les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

*Les substances ayant des effets variables sur la clairance de Desorelle 30:*
Lorsqu'elles sont administrées conjointement à des COCs, de nombreuses associations d'inhibiteurs de protéase du VIH (p.ex. le nelfinavir) et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p.ex. la névirapine), et/ou les associations avec des médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC) (p.ex. le bocéprévir, le télaprévir), peuvent augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques des œstrogènes ou des progestatifs, y compris l'étonogestrol. L'effet net de ces modifications peut se révéler cliniquement pertinent dans certains cas.

C'est pourquoi il convient de consulter les informations de prescription des produits concomitants contre le VIH/VHC pour connaître les interactions éventuelles et les recommandations qui y sont associées. En cas de doute, les femmes sous inhibiteur de protéase ou inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse devront utiliser une méthode contraceptive complémentaire de type barrière.

*Substances diminuant la clairance de Desorelle 30 (inhibiteurs enzymatiques) :*
La pertinence clinique d'interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.
L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 forts (p.ex. le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine) ou modérés (p.ex. le fluconazole, le diltiazem, l'érythromycine) peut augmenter les concentrations plasmatiques des œstrogènes ou des progestatifs, y compris l'étonogestrol.
Il a été montré que des doses d'étoricoxib allant de 60 à 120 mg/jour augmentent les concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol d'un facteur allant de 1,4 à 1,6, respectivement, lorsqu'elles sont prises en concomitance avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.

<u>L'influence de Desorelle 30 sur d'autres médicaments</u>
Les contraceptifs oraux peuvent affecter la métabolisation d'autres médicaments. En conséquence, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent être affectées.

*Ciclosporine*
Les contraceptifs oraux peuvent inhiber le métabolisme de la ciclosporine dans le foie, entraînant une augmentation de l'incidence des effets indésirables.

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

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

Tizanidine
Les contraceptifs oraux peuvent renforcer l'effet de réduction de la pression artérielle de la tizanidine en raison de l'inhibition du métabolisme de la tizanidine par le CYP1A2.
La prudence s'impose lors de la prescription de tizanidine aux utilisateurs de contraceptifs oraux en raison de la fenêtre thérapeutique étroite de la tizanidine.

*Lévothyroxine*

Une œstrogénothérapie peut induire une diminution de la thyroxine libre et une augmentation de la TSH chez les femmes souffrant d'hypothyroïdie et traitées par lévothyroxine.
L'association peut s'utiliser moyennant un ajustement de la dose.

Interactions pharmacodynamiques:
Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3). Par conséquent, les utilisatrices de Desorelle 30 doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débuter un traitement avec ces associations de médicaments. Desorelle 30 peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

**Analyses de laboratoire**
L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certaines analyses de laboratoire, tels que les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques des protéines (de transport) par ex. la globuline liant les corticostéroïdes et les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme glucidique et ceux de la coagulation et de la fibrinolyse. Les changements demeurent généralement dans les limites de la gamme des valeurs des analyses de laboratoire.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Desorelle 30 n'est pas indiqué pour utilisation pendant la grossesse.
Si une grossesse survient pendant le traitement par Desorelle 30, il convient d'arrêter sa prise.

Toutefois, les études épidémiologiques complètes n'ont pas démontré de risque accru d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé des COC avant la grossesse, ni d'effet tératogène en cas de prise accidentelle de COC en début de grossesse.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Desorelle 30 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement
Les CHC peuvent avoir une influence sur l'allaitement car ils peuvent réduire la quantité et modifier la composition du lait maternel. L'utilisation de CHC ne devra par conséquent pas être recommandée avant que la mère qui allaite ait complètement sevré son enfant. De petites quantités des stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait mais rien n'indique qu'elles n'aient un effet délétère sur la santé de l'enfant.

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

Desorelle 30 n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

Au cours de la première période de traitement, un grand nombre de femmes (10 – 30 %) peuvent s'attendre à des effets indésirables comme tension mammaire, malaise et saignements. Cependant, ces effets indésirables sont généralement temporaires et disparaissent en l'espace de 2 à 4 mois.

*Description de certains effets indésirables particuliers*
Une augmentation du risque d'événements 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.

Plusieurs autres effets indésirables ont été rapportés chez des femmes utilisant des CHC. Ils sont décrits à la rubrique 4.4.

Comme avec tous les CHC, des modifications des schémas des saignements vaginaux peuvent survenir, notamment au cours des premiers mois d'utilisation. Ces modifications peuvent inclure une modification de la fréquence des saignements (saignements absents, moins fréquents, plus fréquents ou continus), de leur intensité (réduite ou accrue) ou de leur durée.

Les effets secondaires ayant un lien possible avec le traitement qui ont été rapportés chez les utilisatrices de Desorelle 30 et les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés en général sont énumérés dans le tableau ci-dessous[3]. Tous les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et fréquence indéterminée (fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| **Classe de systèmes d'organes** (MedDRA) | ***Très fréquents*** **≥ 1/10** | ***Fréquents*** **≥ 1/100 à < 1/10** | ***Peu fréquents*** **> 1/1000 à < 1/100** | ***Rares*** **≥ 1/10 000 à < 1/1 000** | ***Fréquence indéterminée*** **fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles** |
|---|---|---|---|---|---|
| Affections du système immunitaire | | | | Réaction d'hypersensibilité | Exacerbation des symptômes de l'angiœdème héréditaire et acquis |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | Rétention aqueuse | | |
| Affections psychiatriques | | Humeur dépressive<br>Altération de l'humeur<br>Nervosité | Diminution de la libido | Augmentation de la libido | |
| Affections du système nerveux | | Céphalées<br>Vertiges | Migraine | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Affections oculaires | | | | Intolérance aux lentilles de contact | |
| Troubles de l'oreille et du conduit auditif | | | Otosclérose | | |
| Troubles vasculaires | | | Hypertension | Thromboembolie veineuse (VTE), Thromboembolie artérielle (ATE) | |
| Affections gastro-intestinales | | Nausées<br>Douleur abdominale | Vomissements<br>Diarrhée | | |
| Affections de la peau et des tissus sous-cutanés | | Acné | Éruption cutanée<br>Urticaire | Érythème noueux, Érythème polymorphe<br>Chloasma | |
| Affections des organes de reproduction et des seins | Saignements irréguliers | Douleur mammaire<br>Tension mammaire<br>Aménorrhée<br>Dysménorrhée<br>Syndrome prémenstruel | Augmentation du volume des seins | Sécrétion vaginale<br>Sécrétion mammaire | |
| Investigations | | Prise de poids | | Perte de poids | |

[3] Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire un effet indésirable donné est mentionné. Les synonymes ou les affections apparentées ne sont pas indiquées, mais il conviendra également d'en tenir compte.

*Interactions*
Une métrorragie et/ou un échec du contraceptif peuvent être provoqués par des interactions médicamenteuses (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5).

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

**Belgique**
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

**Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

### 4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable grave et délétère n'a été observé après un surdosage.

Symptômes
Les symptômes susceptibles d'apparaître alors sont les suivants: nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, un petit saignement vaginal.

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale; Contraceptifs hormonaux pour usage systémique; Progestatifs et œstrogènes, associations fixes, Code ATC : G 03 AA 09

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

Il semblerait également que le risque de cancer endométrial et ovarien soit réduit. Il a été démontré en outre que les contraceptifs oraux fortement dosés (50 microgrammes d'éthinylestradiol) réduisent le risque de kyste de l'ovaire, d'annexite, de tumeur fibrokystique du sein, de grossesse ectopique ainsi que le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Il n'est pas encore confirmé si cela vaut également pour les contraceptifs oraux faiblement dosés.

Population pédiatrique
Aucune donnée clinique relative à l'efficacité et la sécurité d'emploi n'est disponible chez l'adolescent de moins de 18 ans.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

*Désogestrel*

Absorption
Le désogestrel est rapidement et complètement résorbé et transformé en étonogestrel après administration orale. Les concentrations sériques atteignent un pic d'environ 2 ng/mL en 1,5 heure. La biodisponibilité est d'environ 62-81%.

Distribution
L'étonogestrel se lie à l'albumine sérique et à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG). Seulement 2 à 4% de la concentration sérique totale du médicament est présente sous forme de stéroïde libre, 40 à 70% sont liés spécifiquement à la SHBG. L'augmentation de SHBG induite par

l'éthinylestradiol influence la distribution des protéines sériques, provoquant une augmentation de la fraction liée à la SHBG et une diminution de la fraction liée à l'albumine. Le volume de distribution apparent du désogestrel est de 1,5 L/kg.

Biotransformation
L'étonogestrel est complètement métabolisé par les voies connues pour la métabolisation des stéroïdes. La vitesse de clairance métabolique du sérum est de 2mL/min/kg. Aucune interaction n'a été observée avec l'éthinylestradiol administré simultanément.

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

Conditions à l'état d'équilibre
La pharmacocinétique de l'étonogestrel est influencée par les taux de SHBG, qui sont environ triplés par l'éthinylestradiol. Suite à une ingestion quotidienne, les taux sériques d'étonogestrel sont environ doublés à triplés et atteignent un état d'équilibre au cours de la deuxième moitié du cycle de traitement.

*Éthinylestradiol*

Absorption
L'éthinylestradiol est rapidement et complètement résorbé après administration orale.
Les concentrations sériques atteignent un pic d'environ 80 pg/mL en 1 à 2 heures après administration d'une dose unique. La biodisponibilité absolue résultant de la conjugaison présystémique et de la métabolisation du premier passage est approximativement de 60 %.

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

Biotransformation
L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique tant au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle que du foie. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais, il y a formation d'une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés; ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de glucuroconjugués et sulfoconjugués. La vitesse de clairance métabolique est d'environ 5 mL/min/kg.
*In vitro,* l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2 ainsi qu'un inhibiteur basé sur un mécanisme des CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

Élimination
Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases de disposition. La phase terminale de disposition est caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures. La substance non métabolisée n'est pas excrétée; les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés dans un rapport urinaire/biliaire de 4:6. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

Conditions à l'état d'équilibre
L'état d'équilibre est atteint après 3 à 4 jours quand les taux sériques de l'éthinylestradiol sont supérieurs de 30 à 40 % par rapport aux taux d'une dose unique.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques sur l'éthinylestradiol et le désogestrel issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Cependant, il faut se rappeler que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certaines tissus et tumeurs.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

*Noyau du comprimé:*
Amidon de pomme-de-terre,
acide stéarique,
All-rac-alpha-tocopherol,
lactose monohydraté,
stéarate de magnésium,
silice colloïdale anhydre,
povidone K 30.

*Enrobage du comprimé:*
Hypromellose,
macrogol 6000,
propylène glycol.

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À conserver dans l'emballage d'origine.

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

Plaquettes PVC/PVDC-aluminium de 21 comprimés par plaquette calendaire dans des boîtes contenant 1x21, 3x21, 6x21 ou 13x21 comprimés.

Il est possible que toutes les tailles de conditionnement ne soient pas commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout produit inutilisé ou déchet devra être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest

Hongrie

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE 339421
LU : 2009100010
● 0885676 : 13 x 21 comprimés pelliculés
● 0885709 : 1 x 21 comprimés pelliculés
● 0885693 : 3 x 21 comprimés pelliculés
● 0885662 : 6 x 21 comprimés pelliculés

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

17/04/2009 – 26/09/2013

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 03/2025