

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

22L20

**DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Harmonet 0,075 mg/0,020 mg comprimés enrobés

**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 0,075 mg de gestodène et 0,020 mg d'éthinylestradiol.

Excipients à effet notoire : lactose et saccharose (chaque comprimé contient 37,505 mg de lactose monohydraté et 19,66 mg de saccharose; voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés enrobés

**DONNEES CLINIQUES****1.1. Indications thérapeutiques**

Contraception hormonale orale

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

**1.2. Posologie et mode d'administration**

**Ne pas commencer ni continuer la prise de Harmonet en cas de suspicion ou présence de grossesse.**

**Posologie****Comment prendre Harmonet**

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette, tous les jours environ à la même heure, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 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 débiter Harmonet****Absence de contraception hormonale au cours du mois précédent**

L'utilisatrice doit commencer à prendre Harmonet le premier jour de son cycle menstruel (càd le premier jour des règles).

Commencer Harmonet entre le 2<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour du cycle menstruel est permis ; néanmoins l'utilisation d'une méthode complémentaire de contraception non-hormonale de type mécanique (préservatifs, spermicides...) pendant les 7 premiers jours de Harmonet est recommandée.

En relais d'un autre contraceptif hormonal combiné (CHC) oral

L'utilisation de Harmonet devrait commencer le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du CHC oral précédent mais, au plus tard, le jour suivant la période habituelle sans comprimés ou le dernier comprimé inactif du CHC oral précédent.

En relais d'un contraceptif progestatif (pilule, injectable, dispositif intra utérin, implant)

L'utilisatrice peut arrêter l'utilisation d'une pilule progestative (minipilule) n'importe quel jour ; l'utilisation de Harmonet doit commencer le lendemain. L'utilisation de Harmonet doit se faire le jour du retrait d'un implant ou d'un dispositif intra utérin. L'utilisation de Harmonet doit se faire le jour prévu pour la prochaine injection progestative.

Dans tous ces cas, il est recommandé à l'utilisatrice d'utiliser une méthode complémentaire de contraception non-hormonale de type mécanique (préservatifs, spermicides...) pendant les 7 premiers jours de la prise de Harmonet.

Après une interruption de grossesse du premier trimestre

L'utilisatrice peut débuter Harmonet immédiatement. Dans ce cas, aucune méthode complémentaire de contraception n'est nécessaire.

Postpartum

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 (voir rubrique 4.4 – Facteurs de risque de TEV).

Harmonet ne peut être débuté qu'à partir du 28<sup>ème</sup> jour après un accouchement (pour les utilisatrices qui choisissent de ne pas allaiter) ou après une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception non-hormonale de type mécanique (préservatifs, spermicides...) pendant les 7 premiers jours de la prise de Harmonet. Une grossesse doit être exclue lorsque des rapports sexuels ont eu lieu avant l'instauration de Harmonet ; sinon, la femme doit attendre son premier cycle menstruel avant de commencer Harmonet.

Pour les femmes qui allaitent, se reporter à la rubrique 4.6.

Que faire en cas d'oubli de comprimés

La protection contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés de Harmonet, particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le premier 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 en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures** après l'heure habituelle de la prise ou si plus d'un comprimé a été oublié, la protection contraceptive n'est plus garantie.
  - Prendre immédiatement le comprimé oublié, ce qui peut résulter en deux comprimés qui doivent être pris le même jour, et poursuivre le traitement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle, en utilisant simultanément une méthode complémentaire de contraception non-hormonale de type mécanique (préservatifs, spermicides...) pendant les 7 jours suivants.
  - Si cette période de sécurité de 7 jours avec préservatif s'étend au-delà du dernier comprimé de la plaquette en cours, supprimer la pause entre les deux plaquettes et démarrer la plaquette suivante immédiatement après la prise du dernier comprimé. Une période sans prise de comprimés entre 2 plaquettes n'est pas permise. Ceci évite une période trop longue sans prise de comprimés et réduit le risque d'une ovulation non-voulue. Il est probable qu'aucune hémorragie de privation ne survienne avant la fin de la nouvelle plaquette. L'utilisatrice peut cependant présenter du spotting ou des hémorragies intercurrentes.

- S'il ne se produit pas d'hémorragie de privation à la fin de la nouvelle plaquette, la possibilité d'une grossesse doit être exclue avant d'entamer une nouvelle plaquette.

### **Que faire en cas de vomissements et/ou diarrhée**

Si des vomissements ou une diarrhée se produisent dans les 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, l'absorption des comprimés peut être réduite. Dans ces cas, les instructions concernant l'oubli de comprimés doivent être suivies (cfr oubli de moins de 12h) et l'utilisatrice prendra un comprimé d'une plaquette de réserve. Si l'utilisatrice ne possède plus de plaquette de réserve, une méthode complémentaire de contraception non-hormonale s'impose pendant le reste du cycle. Il faut cependant continuer à prendre les comprimés de la plaquette entamée afin d'éviter une hémorragie de privation précoce. D'autres méthodes contraceptives (de type mécanique comme le préservatif, les spermicides...) doivent être envisagées si l'on s'attend à ce que les troubles gastro-intestinaux persistent.

### **Population pédiatrique**

L'efficacité et la sécurité des CHC oraux ont été démontrées chez les femmes en âge de reproduire. Ces produits ne doivent pas être utilisés avant l'apparition des premières règles.

### **Utilisation gériatrique**

Les CHC oraux ne sont pas indiqués chez les femmes postménopausées

### **Mode d'administration**

Voie orale.

## **1.3. Contre-indications**

Les CHC oraux ne peuvent pas être utilisés en présence d'une des conditions citées ci-après.

L'utilisation de Harmonet doit être immédiatement interrompue si l'une des conditions suivantes apparaît pour la première fois.

- 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
  - 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 (micro ou macro angiopathie)
    - hypertension artérielle sévère
    - dyslipoprotéinémie sévère
  - Maladie coronarienne;
- 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);
- Valvulopathie thrombogène;
- Troubles du rythme thrombogène;
- Suspicion ou présence de carcinome mammaire;
- Suspicion ou présence d'affections néoplasiques estrogéno-sensibles (endomètre...);
- Adénomes ou carcinomes hépatiques;
- Affections hépatiques sévères jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique;
- Hémorragies vaginales non diagnostiquées;
- Suspicion ou présence de grossesse;
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Présence ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycémie sévère.

Harmonet est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, et le dasabuvir, ou médicament contenant glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (voir rubrique 4.5).

#### 1.4. 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 Harmonet 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 Harmonet doit être discutée entre le médecin et la patiente.

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

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Harmonet, 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 Harmonet, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime<sup>1</sup> que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du gestodène, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6<sup>2</sup> chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

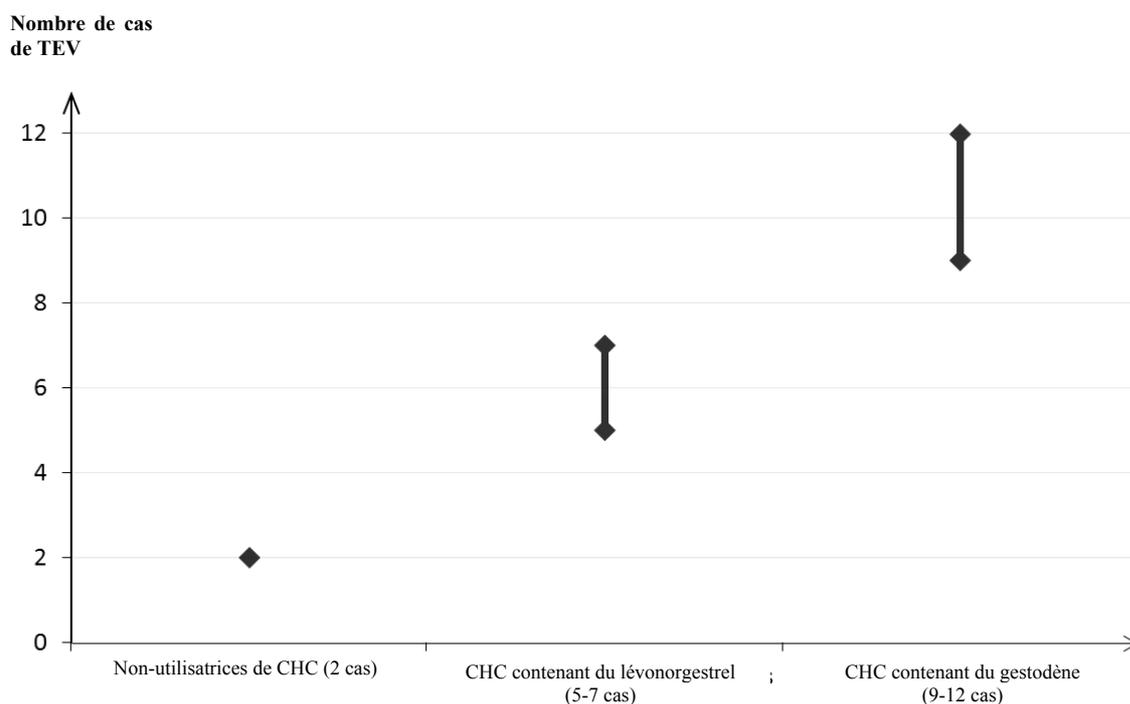
Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

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

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

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

### 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. Pour l'information concernant les thromboses vasculaires de la rétine, veuillez vous reporter au paragraphe « Lésions oculaires ».

#### **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).

Harmonet 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 <sup>2</sup> )	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la

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	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 Harmonet 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. Harmonet ne peut être débuté qu'à partir du 28<sup>ème</sup> jour après un accouchement (pour les utilisatrices qui choisissent de ne pas allaiter) ou après une interruption de grossesse du deuxième trimestre (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 inexplicée 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). Harmonet 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**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Commentaire</b>
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 <sup>2</sup> )	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, coronaropathies

**Symptômes de TEA**

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

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

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

- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

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

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

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

### **Cancers gynécologiques**

Les données publiées ne sont pas de nature à remettre en cause l'utilisation des contraceptifs oraux dont les bénéfices apparaissent supérieurs aux risques. Toutes les femmes qui utilisent ce type de préparations doivent toutefois être maintenues sous contrôle médical attentif. En cas de saignements vaginaux inattendus, il faudra mettre en œuvre les mesures diagnostiques nécessaires afin d'exclure une grossesse, une tumeur maligne ou d'autres causes possibles.

#### Cancer mammaire

*Des facteurs de risques établis pour le développement d'un cancer mammaire incluent l'âge avancé, l'historique familial, l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme à un âge avancé.*

Une méta-analyse regroupant les données de 54 études épidémiologiques a mis en évidence un risque légèrement plus élevé (RR = 1,24) de diagnostiquer un cancer du sein chez les utilisatrices de CHC oraux (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Lancet 347 : 1713-1727, 1996). Le risque observé diminue et disparaît progressivement au cours des 10 années qui suivent l'arrêt de l'utilisation d'un CHC oral.

Etant donné que le nombre de cancers du sein est faible chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation observée de ce nombre de cancers du sein chez des utilisatrices de CHC oraux (qu'elles soient anciennes ou nouvelles utilisatrices) reste cependant faible par rapport au risque global d'apparition d'un cancer du sein au cours de la vie de chaque femme. Cependant, les femmes présentant des nodules dans les seins, des maladies fibrokystiques ou des images anormales à la mammographie doivent faire l'objet d'un suivi particulièrement attentif.

#### Cancer de l'utérus

*Le facteur de risque le plus important pour développer un cancer de l'utérus est la présence du papilloma virus humain (HPV).*

Certaines études suggèrent que l'utilisation d'une contraception estroprogestative pendant une longue période peut être associée à un risque plus élevé de cancer cervical intraépithélial ou invasif chez certaines femmes. Cependant, la cause précise de ces observations n'est pas établie et le comportement sexuel ou d'autres facteurs comme l'implication du papilloma virus humain (HPV) pourraient être invoqués pour expliquer ces observations. En cas d'hémorragies génitales non diagnostiquées, des mesures diagnostiques adéquates sont indiquées.

### **Tumeurs et affections hépatiques**

Dans de très rares cas, des tumeurs bénignes du foie, telles qu'un adénome hépatique, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie, telles qu'un carcinome hépatocellulaire, ont été rapportées chez les utilisatrices de CHC oraux. Le risque de développer une tumeur augmente avec la durée du traitement. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital.

Les femmes qui ont des antécédents de cholestase liée à la prise de CHC oraux ou qui développent une cholestase pendant la grossesse ont un plus grand risque de développer une cholestase pendant la prise de CHC oraux. Ces patientes doivent être suivies étroitement et si une cholestase se développe, le traitement au CHC oral devra être interrompu.

Des atteintes hépatiques ont été rapportées lors de l'utilisation des CHC oraux. L'identification précoce d'une atteinte hépatique relatée au médicament peut diminuer la sévérité de la toxicité hépatique au moment de la discontinuation du médicament. Si l'atteinte hépatique est diagnostiquée, la patiente doit arrêter la prise de son CHC oral et utiliser une contraception non-hormonale et elle doit consulter son médecin.

**En cas de modification de façon aiguë ou chronique de la fonction hépatique, un arrêt du traitement contraceptif sera imposé jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique.**

### **Céphalées et migraines**

La survenue ou l'aggravation d'une migraine ou le développement d'un nouveau type de céphalée récurrente, persistante ou sévère requiert l'arrêt immédiat du traitement et une recherche de la cause. Les utilisatrices souffrant de migraines (en particulier des migraines avec aura) sous traitement par CHC oraux peuvent présenter un risque plus élevé de développer un accident vasculaire cérébral (cfr rubrique 4.3).

### **Lésions oculaires**

Des cas de thrombose vasculaire rétinienne, pouvant provoquer une cécité partielle ou complète, ont été associés à l'utilisation de CHC oraux. L'utilisation de CHC oraux doit être interrompue immédiatement si l'un des phénomènes suivants se produit:

- vision trouble indolore
- perte de vue inexplicable, graduelle ou subite, partielle ou complète;
- proptose ou diplopie;
- oedème papillaire;
- signes de lésions vasculaires rétiniennes ou de névrite optique.

Dans ces cas, il faut prendre les mesures diagnostiques et thérapeutiques nécessaires.

### **Hypertension**

Une augmentation de la tension artérielle a été rapportée chez quelques utilisatrices de CHC oraux. Chez les femmes hypertendues, ayant des antécédents d'hypertension ou une hypertension liée à une pathologie (incluant certaines pathologies rénales), une autre méthode de contraception devra être utilisée. En cas d'utilisation de CHC oraux chez ces patientes, un suivi médical rapproché est recommandé et l'usage du contraceptif doit être arrêté en cas d'augmentation significative de la pression artérielle.

Les CHC oraux sont contre-indiqués chez les patientes souffrant d'une hypertension artérielle non contrôlée (cfr rubrique 4.3).

### **Saignements génitaux ou absence de règles**

Chez certaines femmes, il peut arriver qu'une hémorragie de privation ne survienne pas pendant l'intervalle sans comprimés. Toutefois, si le CHC oral n'a pas été pris selon les indications dans la période précédant la première absence d'hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation font défaut, une grossesse doit être exclue avant de poursuivre l'utilisation de CHC oraux et une méthode de contraception non-hormonale doit être préconisée dans l'attente de l'exclusion d'une grossesse.

Il se produit parfois des métrorragies et/ou des pertes de sang intercurrentes (« spotting »), surtout pendant les 3 premiers mois de la prise des comprimés. C'est pourquoi l'évaluation de toute hémorragie irrégulière n'est pas requise avant une période d'adaptation d'environ 3 cycles. Si les métrorragies et/ou spotting sont persistants, se produisent à intervalles irréguliers pendant plusieurs cycles successifs ou pour la première fois après une utilisation prolongée de Harmonet, la recherche d'une éventuelle cause organique s'impose. Des mesures diagnostiques adéquates doivent être prises afin d'exclure une grossesse ou une tumeur.

Dès qu'une origine pathologique est exclue, la poursuite de l'utilisation de Harmonet ou le passage à un autre contraceptif hormonal peut solutionner le problème des métrorragies. Cependant, en raison du risque accru de maladies thromboemboliques, le passage à une pilule plus fortement dosée en estrogènes ne doit être envisagé qu'avec beaucoup de prudence.

Certaines femmes peuvent présenter une oligoménorrhée ou aménorrhée (éventuellement accompagnée d'anovulation) après l'arrêt de la prise de contraceptifs oraux, particulièrement si ces problèmes étaient déjà présents avant le début du traitement. Ces phénomènes cessent en général spontanément. En cas de prolongation, la recherche d'une éventuelle pathologie épiphysaire peut s'avérer nécessaire.

### **Dépression**

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.

Les femmes qui ont précédemment souffert de dépression devront être étroitement surveillées. S'il se produit une dépression grave pendant l'utilisation de Harmonet, le traitement sera arrêté et une autre méthode de contraception sera utilisée afin de déterminer la causalité de Harmonet.

### **Immunité**

#### **Angio-œdème**

Des estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver les symptômes d'un angio-œdème héréditaire ou acquis.

### **Métabolisme glucidique et lipidique**

Une intolérance au glucose a été rapportée chez les utilisatrices de CHC oraux. Les utilisatrices de CHC oraux présentant une intolérance au glucose ou souffrant de diabète sucré doivent être étroitement surveillées.

Les femmes sous contraceptifs oraux et ayant été traitées pour hyperlipidémie (hypertriglycémie, hypercholestérolémie) doivent être étroitement surveillées. Chez une faible portion de patientes, des changements de la lipidémie peuvent survenir. En cas de dyslipidémie non-contrôlée, une méthode complémentaire de contraception non-hormonale de type mécanique est recommandée. Chez une faible proportion de patientes, une hypertriglycémie persistante peut survenir et être responsable de pancréatites ou d'autres complications. Si l'hypertriglycémie ne peut être contrôlée, une méthode contraceptive non-hormonale devrait être envisagée.

### **Autres mises en garde**

Le traitement par Harmonet devra immédiatement être arrêté en présence d'une des situations suivantes :

- troubles aigus de l'audition ou autres troubles sensoriels;
- dès les premiers symptômes de thrombophlébite ou de maladie thromboembolique;
- installation d'un ictère cholestatique, d'une hépatite anictérique ou d'un prurit généralisé;
- augmentation du nombre de crises d'épilepsie.

Une attention particulière devra être portée aux utilisatrices :

- présentant des **tumeurs bénignes du sein**;
- présentant des **dystrophies utérines** (hyperplasie, fibrome);
- présentant une **hyperprolactinémie** avec ou sans galactorrhée;
- ayant des antécédents ou présentant une pathologie connue pour être liée ou se détériorer avec la grossesse ou l'usage de CHC oraux: **épilepsie, otosclérose, asthme, varices, herpès gestationis, calculs biliaires, lupus érythémateux disséminé, dysfonctions hépatique, cardiaque ou rénale, chorée, syndrome urémique et hémolytique.**

En cas d'échec de la contraception, il peut se produire aussi bien une **grossesse ectopique** qu'une **grossesse intra-utérine**.

En cas de **chloasma/mélasme** apparu lors d'une grossesse ou sous CHC oraux, il est recommandé d'éviter les expositions solaires.

Les **diarrhées** et **vomissements** peuvent diminuer l'absorption intestinale des CHC oraux (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de contraceptifs oraux peut induire une perturbation du métabolisme normal du **tryptophane**, ce qui, à son tour, peut entraîner une carence relative en pyridoxine. On ne connaît cependant pas encore la signification clinique de ce fait.

Les taux sériques de **folates** peuvent être réduits par l'utilisation de CHC oraux. Les utilisatrices qui sont enceintes peu de temps après l'arrêt du traitement par contraceptifs oraux courent un risque accru de développer une carence en folates, avec les complications qui l'accompagnent.

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

### **Consultation/examen médical**

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Harmonet, 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 (un examen mammaire, hépatique, des extrémités et des organes pelviques y compris un examen cytologique du col utérin) 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 Harmonet 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.

Pour toute combinaison d'estrogènes/progestagènes, le traitement prescrit doit contenir le dosage le plus bas possible en estrogènes/progestagènes compatible avec un taux d'échec faible et en fonction des besoins de l'utilisatrice.

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**.

### **Tests de laboratoire**

L'utilisation de CHC oraux peut causer certains changements physiologiques qui peuvent se refléter dans les résultats de certains tests biologiques, notamment :

- paramètres biochimiques des fonctions hépatiques (incluant diminution de la bilirubine et alcaline phosphatase), fonction thyroïdienne (total du T3 et T4 élevé ce qui peut s'expliquer par l'augmentation de la TBG, capture de la T3 libre par la résine diminuée), fonction surrénalienne (augmentation du cortisol plasmatique, augmentation du « cortisol-binding globulin », diminution du sulphate de déhydroépiandrostérone (DHEAS)), fonction rénale (augmentation du taux plasmatique de créatinine et de la clairance de créatinine)
- taux plasmatiques des protéines de transport tels que la « corticosteroid-binding globuline » et fractions lipidiques/lipoprotéiques

- paramètres du métabolisme des hydrates de carbone
- paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse
- diminution du taux sérique du folate

Les contraceptifs oraux peuvent donner des résultats faux positifs lors de l'évaluation de l'activité phosphatase alcaline des neutrophiles dans le diagnostic précoce de la grossesse.

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

Les interactions entre l'éthinylestradiol et d'autres substances peuvent donner lieu à une diminution ou augmentation des concentrations sériques en éthinylestradiol.

La diminution des concentrations sériques d'éthinylestradiol peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et des irrégularités menstruelles et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif oral. Lors de la prise concomitante de substances qui peuvent diminuer les concentrations sériques d'éthinylestradiol, il est recommandé d'utiliser une mesure complémentaire de contraception non-hormonale de type mécanique (préservatifs, spermicides...). En cas d'usage prolongé de ces substances il y a lieu d'envisager une autre méthode de contraception.

Après l'arrêt de substances pouvant diminuer la concentration sérique d'éthinylestradiol, il est recommandé d'utiliser une mesure complémentaire de contraception non-hormonale de type mécanique (préservatifs, spermicides...) pendant au moins 7 jours. En cas d'un traitement d'inducteurs enzymatiques hépatiques, ces mesures doivent être observées plus longtemps. En effet, cela peut prendre plusieurs semaines avant que l'induction enzymatique soit complètement résorbée, en fonction de la dose administrée, la durée du traitement et le taux d'élimination de la substance inductante.

#### **Association contre-indiquée**

Une interaction a été observée entre les contraceptifs oraux et le **millepertuis** (*Hypericum perforatum*). Cette interaction est probablement due à une induction de certains isoenzymes du cytochrome P450 par *Hypericum perforatum*. Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doit donc pas être utilisé en même temps que les contraceptifs oraux.

#### **Associations déconseillées**

##### Diminution des taux sériques d'éthinylestradiol:

- Toute substance pouvant raccourcir le temps du transit gastro-intestinal.
- Inducteurs enzymatiques: anticonvulsivants (barbituriques, phénytoïne, primidone, carbamazépine, topiramate, felbamate), dexaméthasone, phénylbutazone, rifabutine, rifampicine, griséofulvine. Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement..
- Ritonavir (probablement par induction d'enzymes hépatiques)
- Modafinil: risque de diminution de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil.
- Probablement aussi oxcarbazépine et névirapine

##### Augmentation des taux sériques d'éthinylestradiol :

- Atorvastatine
- Acide ascorbique et paracétamol
- Substances qui inhibent les isoenzymes 3A4 du cytochrome P450 telles que l'indinavir, le fluconazole, le voriconazole, la troléandomycine (qui peut augmenter le risque de cholestase intrahépatique lors de l'administration concomitante de CHC oraux), le kétokonazole et l'itraconazole.

### **Autres**

Les besoins en antidiabétiques oraux ou en insuline peuvent être modifiés par l'effet qu'exercent les contraceptifs oraux sur la tolérance au glucose.

Les contraceptifs oraux peuvent influencer le métabolisme d'autres médicaments par inhibition des enzymes microsomiales hépatiques ou par induction de la conjugaison hépatique des médicaments, particulièrement glucuronidation ou par d'autres mécanismes. Les concentrations tissulaires ou plasmatiques de ces composants peuvent être diminuées (p. ex lamotrigine, lévothyroxine, valproate) ou augmentées (p.ex. la théophylline, la ciclosporine, les corticostéroïdes, les anticoagulants oraux), mais l'importance clinique n'est pas toujours claire.

Chez les patients traités par la flunarizine: risque de galactorrhée par augmentation de la susceptibilité du tissu mammaire à la prolactine par la flunarizine.

Il y a lieu de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit au niveau de la rubrique « Interactions » de toute médication concomitante.

### **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 Harmonet doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débiter un traitement avec ces associations de médicaments. Harmonet peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

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

### **Grossesse**

Il faut exclure une grossesse avant d'instaurer un traitement contraceptif.

Si l'on suspecte une grossesse, il faut interrompre immédiatement l'utilisation des contraceptifs oraux. Il n'y a pas d'évidence absolue que les estrogènes et les progestatifs des CHC oraux nuiront au fœtus si la conception se fait accidentellement durant l'administration des CHC oraux (voir rubrique 4.3).

En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif des estrogènes administrés seuls ou en association, en début de grossesse. En conséquence, la découverte d'une grossesse sous traitement estroprogestatif n'en justifie pas l'interruption.

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

### **Allaitement**

L'utilisation de Harmonet pendant l'allaitement peut provoquer une diminution de la production de lait et une modification de sa composition. Des petites quantités d'hormones contraceptives et/ou leurs métabolites ont été retrouvées dans le lait maternel et certains effets indésirables ont été rapportés chez l'enfant, notamment une jaunisse et un gonflement de la poitrine. L'utilisation des CHC oraux n'est

pas recommandée jusqu'à un sevrage complet. Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

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

L'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a pas été étudié pour Harmonet.

### 1.8. Effets indésirables

#### **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.

L'utilisation de CHC oraux est également associé à un risque accru de:

- néoplasie cervicale intra-épithéliale et de cancer cervical ;
- diagnose d'un cancer mammaire.
- tumeurs hépatiques bénignes (p. ex. hyperplasie focale nodulaire, adénome hépatique)

Voir aussi rubrique 4.4.

Les effets indésirables suivants sont listés par catégorie de fréquence comme suit :

Très fréquent  $\geq 1/10$

Fréquent  $\geq 1/100, < 1/10$

Peu fréquent  $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Rare  $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Très rare  $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Système/organe cible	Effet indésirable
<b>Infections et infestations</b> Fréquent	Vaginite incluant la candidose vaginale
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b> Très rare	Carcinomes hépatocellulaires
<b>Affections du système immunitaire</b> Rare  Très rare Fréquence indéterminée	Réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes, y inclus de très rares cas d'urticaire, d'angio-œdème, troubles respiratoires et circulatoires sévères Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé Aggravation des symptômes d'angio-oedème héréditaire et acquis.
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Peu fréquent Rare Très rare	Augmentation ou diminution de l'appétit Intolérance au glucose Exacerbation d'une porphyrie

<b>Affections psychiatriques</b> Fréquent	Modifications de l'humeur et de la libido, dépression
<b>Affections du système nerveux</b> Très fréquent Fréquent Très rare	Maux de tête, migraine Nervosité, vertiges Exacerbation d'une chorée
<b>Affections oculaires</b> Rare Très rare	Intolérance aux verres de contact Névrite optique*
<b>Affections vasculaires</b> Rare  Très rare	Thrombo-embolie veineuse (TEV), thrombo-embolie artérielle (TEA)  Thrombose dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes Aggravation de varices
<b>Affections gastro-intestinales</b> Fréquent Peu fréquent Très rare Fréquence indéterminée	Nausées, vomissements, douleurs abdominales Crampes abdominales, ballonnement Pancréatite, colite ischémique Maladie inflammatoire des intestins (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
<b>Affections hépatobiliaires</b> Rare Très rare Fréquence indéterminée	Ictère cholestatique Lithiases biliaires, cholestase** Atteinte hépatique (ex. hépatite, fonction hépatique anormale)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Fréquent Peu fréquent Rare Très rare	Acné Rash, chloasma, pouvant persister, hirsutisme, alopecie Erythème noueux Erythème multiforme
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> Très rare	Syndrome urémique hémolytique
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b> Très fréquent Fréquent	Hémorragies de privation/spotting Douleurs et tension mammaire, augmentation du volume et sécrétions ; dysménorrhée ; modification des sécrétions vaginales et des règles, aménorrhée, ectropion utérin
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Fréquent	Rétention hydrique, œdème
<b>Investigations</b>  Fréquent	  Augmentation ou diminution du poids corporel

Peu fréquent	Hypertension artérielle, modification dans les taux lipidiques plasmatiques, hypertriglycéridémie
Rare	Diminution du taux sérique en folates***

- \* La névrite optique peut provoquer une cécité partielle ou totale.
- \*\* Les CHC oraux peuvent exacerber une affection de la vésicule biliaire existante ou peut activer le développement d'une telle affection chez les utilisatrices asymptomatiques.
- \*\*\* Les taux sériques en folates peuvent être diminués sous CHC oraux. Ceci peut être de signification clinique si l'utilisatrice tombe enceinte rapidement après l'arrêt de la pilule.

### **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 :** l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou (site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be); e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **1.9. Surdosage**

### **Symptômes**

Les symptômes d'un surdosage chez l'adulte et l'enfant sont les suivants : nausées, vomissements, vertiges, douleurs abdominales, somnolence, fatigue. Chez l'utilisatrice, des hémorragies de privation et une tension dans les seins peuvent survenir.

### **Traitement**

Il n'existe pas d'antidote spécifique et un traitement éventuel sera instauré en fonction des symptômes.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **1.10. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et estrogènes en association fixe, code ATC : G03 AA10

Mécanisme d'action

Harmonet supprime les gonadotrophines d'une manière qui inhibe l'ovulation, menant à la contraception.

L'effet contraceptif obtenu des CHC est basé sur divers mécanismes. L'inhibition de l'ovulation est considérée comme le plus important de ces mécanismes.

### **1.11. Propriétés pharmacocinétiques**

Le gestodène est rapidement et complètement absorbé; il ne subit pratiquement pas de métabolisation de premier passage et sa biodisponibilité après administration orale est totale. Après administration orale unique, sa demi-vie d'élimination est d'environ 13 heures. Après administrations orales répétées de 75 µg de gestodène + 20 µg d'éthinylestradiol, la demi-vie d'élimination est allongée jusqu'à environ 20 heures. Dans le plasma, le gestodène est presque exclusivement lié aux protéines et seule une fraction est présente sous forme libre. Ce sont principalement l'augmentation de la SHBG, d'une part, et l'affinité de liaison élevée du gestodène pour cette protéine, d'autre part, qui sont responsables de l'accumulation du médicament dans le plasma, ainsi que de l'allongement de sa demi-vie

d'élimination. Le gestodène est complètement métabolisé par réduction du groupe 3-céto et de la double liaison D4, ainsi que par un certain nombre d'étapes d'hydroxylation. Les métabolites du gestodène sont éliminés dans l'urine (50%) et dans les fèces (33%) avec une demi-vie d'élimination d'environ 1 jour.

L'éthinylestradiol est rapidement et complètement absorbé après administration orale. Du fait qu'il subit une importante métabolisation de premier passage, sa biodisponibilité moyenne est d'environ 40-60%, avec une importante variation interindividuelle. Après des administrations orales répétées, les taux plasmatiques d'éthinylestradiol augmentent d'environ 25 à 50% et atteignent un état d'équilibre pendant la deuxième moitié de chaque cycle. L'éthinylestradiol se lie fortement à l'albumine (environ 98%) mais pas à la SHBG.

L'éthinylestradiol est éliminé sous forme de métabolites. Environ 40% sont éliminés par l'urine et environ 60% par les fèces. La demi-vie d'élimination de l'excrétion rénale est d'environ 28 heures.

### **1.12. Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de toxicité sur les fonctions de reproduction n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **1.13. Liste des excipients**

Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone 25, stéarate de magnésium

Enrobage: saccharose, povidone 90, polyéthylène glycol 6000, carbonate de calcium, talc, cire E.

### **1.14. Incompatibilités**

Sans objet.

### **1.15. Durée de conservation**

3 ans

### **1.16. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

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

Emballage calendrier de 1 x 21 et 3 x 21 comprimés sous plaquette en PVC/Alu. Les plaquettes sont emballées dans une pochette pourvue d'un dessiccant au gel de silice. Le dessiccant comporte le logo « Do not eat » (Ne pas manger).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **1.18. Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

**TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pfizer NV/SA  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles

**NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE174115

**DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE  
L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 25 mars 1996  
Date de dernier renouvellement : 30 octobre 2006

**DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 10/2024