Lindynette 30

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lindynette 30 75 microgrammes de gestodène/30 microgrammes d'éthinylestradiol comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 75 microgrammes de gestodène et 30 microgrammes d'éthinylestradiol.

Excipients à effet notoire: chaque comprimé contient 35,2973 mg de lactose (sous la forme de lactose monohydraté) et 19,6600 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés enrobés.
Comprimés enrobés biconvexes, jaunes, ronds, sans impression sur les deux faces.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Ne pas commencer ni continuer la prise de Lindynette 30 en cas de suspicion ou présence de grossesse.

Posologie

Comment prendre Lindynette 30
Pour les patientes utilisant des plaquettes de 21 comprimés actifs:
Les comprimés 1 – 21 contiennent des substances actives (comprimés actifs).

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette, tous les jours à peu près à la même heure. Prendre un comprimé actif par jour pendant 21 jours consécutifs, puis respecter un intervalle de 7 jours sans comprimés. Commencer chaque plaquette suivante après un intervalle sans comprimés; durant lequel se produira une hémorragie de privation. Ce saignement débutera généralement le 2e ou 3e jour après la prise du dernier comprimé et ne sera peut-être pas fini avant le commencement de la plaquette suivante.

Comment débuter Lindynette 30

Pas de prise antérieure d'un contraceptif hormonal au cours du dernier mois
Le premier comprimé doit être pris le jour 1 du cycle normal de la femme (c-à-d le premier jour des règles). Il est possible de commencer la prise entre le 2e et le 5e jour mais, dans ce cas, pendant le premier cycle, la femme doit utiliser simultanément une barrière mécanique pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

Relais d'un autre contraceptif oral de type combiné
La femme doit commencer Lindynette 30 le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimés ou avec les comprimés placebo de son contraceptif oral précédent.

Relais d'une méthode progestative (pilules, injection, implant ne contenant que des progestatifs, système intra-utérin)
La femme peut remplacer la pilule ne contenant qu'un progestatif n'importe quel jour (pour l'implant ou le système intra-utérin, le jour de l'enlèvement de l'implant ou du système intra-utérin contenant un progestatif, pour l'injection, le jour où l'injection suivante doit être faite). Dans tous ces cas, il est recommandé à la femme d'utiliser une méthode concomitante de contraception de type barrière pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

Après un avortement au 1er trimestre
La femme peut commencer à prendre les comprimés immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de prendre des mesures de contraception complémentaires.

Après un accouchement ou un avortement au 2e trimestre
Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.
Il doit être recommandé à la femme de débuter entre 21 et 28 jours après l'accouchement pour les femmes qui n'allaitent pas ou après un avortement au 2e trimestre. Il doit également être recommandé à la femme d'utiliser une méthode de contraception concomitante pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés. Cependant, si la femme a déjà eu des relations sexuelles, une grossesse doit être exclue avant de commencer à prendre les comprimés, ou bien elle devra attendre ses premiers saignements menstruels.

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés

L'effet contraceptif peut être diminué en cas d'oubli de prise de comprimés, particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps sans comprimés.

Si la femme a oublié de prendre un comprimé depuis moins de 12 heures, elle doit prendre le comprimé oublié dès qu'elle s'en aperçoit et les comprimés restants doivent être pris à l'heure habituelle.

Si l'oubli dépasse 12 heures, la protection contraceptive peut être réduite.

La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela signifie qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Par après, elle continue à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Simultanément, elle doit utiliser une méthode de contraception de type barrière pendant les 7 jours suivants.

Si il reste moins de 7 comprimés dans la plaquette, la femme doit continuer doit poursuivre avec les comprimés d'une nouvelle plaquette jusqu'à ce que celle-ci soit vide, sans intervalle sans comprimés. Ceci permet d'éviter une période trop longue sans prise de comprimés, qui augmenterait le risque d'une ovulation prématurée. Il est probable qu'aucune hémorragie de privation ne survienne avant la fin de la nouvelle plaquette, mais elle peut présenter du spotting ou des hémorragies intercurrentes les jours de prise des comprimés.

Si aucune hémorragie de privation ne se produit à la fin de la seconde plaquette, la possibilité d'une grossesse doit être exclue avant d'entamer une nouvelle plaquette.

Conseils en cas de vomissements/diarrhée
En cas de vomissements dans les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé, il est possible que l'absorption ne soit pas complète. Dans ce cas, les conseils concernant les comprimés oubliés, décrits dans la section « Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés », doivent être suivis. La femme devra prendre le ou les comprimés supplémentaires nécessaires provenant d'une autre plaquette.
En cas de symptômes gastro-intestinaux sévères ou persistants, il doit être recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode contraceptive et/ou de contacter son médecin.

Comment retarder ou postposer les hémorragies de privation
Pour retarder une hémorragie de privation, la femme doit passer à la plaquette de Lindynette 30 suivante sans intervalle sans comprimés. Cette prolongation de l'utilisation peut être poursuivie aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin de la deuxième plaquette. Pendant cette période de prolongation, la femme pourra présenter des saignements intermenstruels ou du spotting. La prise régulière de Lindynette 30 recommencera après l'intervalle habituel 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).

Populations particulières

Personnes âgées
Non applicable. Lindynette 30 n'est pas indiqué chez les femmes postménopausées.

Insuffisance hépatique
Lindynette 30 est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale
Il n'y a pas de données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique
Lindynette 30 est indiqué uniquement après les premières règles.

Mode d'administration

Pour administration orale.

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs oraux combinés (COCs) ne doivent pas être utilisés en présence d'une des conditions listées ci-dessous. En cas d'apparition d'une de ces conditions pour la première fois pendant la prise d'un COC, celui-ci doit être arrêté 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
- 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
- Présence ou antécédent de pancréatite, associée à une hypertriglycéridémie sévère
- Troubles hépatiques graves ou récents, aussi longtemps que les tests fonctionnels hépatiques ne sont pas normalisés
- Présence ou suspicion de tumeurs malignes dépendant des stéroïdes sexuels, p. ex. des seins ou des organes génitaux.
- Présence ou antécédent de tumeur hépatique bénigne ou maligne
- Saignements vaginaux d'origine inconnue
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Lindynette 30 est contre-indiqué en administration concomitante avec des 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 particulières d'emploi

Examen médical/consultation
Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Lindynette 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 Lindynette 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.

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 Lindynette 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 Lindynette 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 Lindynette 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 Lindynette 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.**

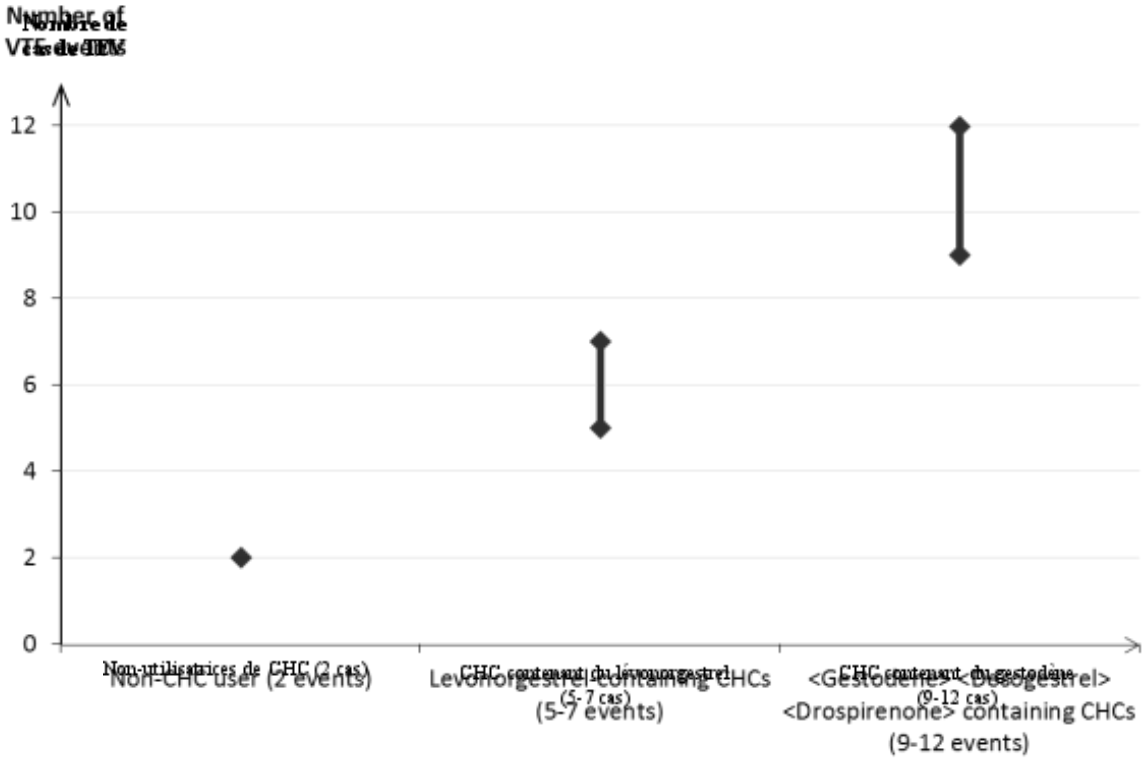
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

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

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

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

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



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

Lindynette 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. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation 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 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 Lindynette 30 n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans).	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

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

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

Les facteurs biochimiques indiquant une prédisposition héréditaire ou acquise à une thrombose veineuse ou artérielle incluent: résistance à la protéine C activée, hyperhomocystéinémie, déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, anticorps antiphospholipides

(anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique).

Lors de l'évaluation des avantages et inconvénients, le médecin doit tenir compte du fait que le traitement adapté à la pathologie peut réduire le risque associé à la thrombose et que le risque de développement d'une thrombose pendant la grossesse est plus élevé qu'avec des COC faiblement dosés (< 50 microgrammes d'éthinylestradiol).

Tumeurs

Cancer du col utérin

Le facteur de risque le plus important pour le cancer du col de l'utérus est une infection HPV persistante. Certaines études épidémiologiques ont indiqué qu'une utilisation des COC à long terme pouvait contribuer à ce risque élevé, mais la controverse persiste quant à savoir si ces résultats ne sont pas imputables à des facteurs confondants, tels que le dépistage du cancer du col de l'utérus et les comportements sexuels incluant l'utilisation de contraceptifs mécaniques.

Cancer du sein

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques à montré qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR=1,24) de diagnostic de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale. Cet excès de risque disparait progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt du COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de cancers du sein diagnostiqués chez les femmes utilisant ou ayant récemment utilisé un COC est faible par comparaison avec le risque de cancer du sein au cours de toute leur vie. Le schéma de risque accru observé peut être dû à un diagnostic de cancer du sein plus précoce chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC ou à une combinaison de ces deux éléments. Les cancers du sein supplémentaires diagnostiqués chez les femmes utilisant actuellement un COC ou chez celles ayant utilisé un COC au cours des dix dernières années seront plus susceptibles d'être localisés dans le sein que les cancers observés chez les femmes qui n'en ont jamais pris.

Avec l'utilisation des COC à dose élevée (0,05 mg éthinylestradiol), le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire est réduit. Il n'a pas encore été confirmé que cela s'applique également aux COC faiblement dosés.

Tumeurs hépatiques/affection hépatique

Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes, et encore plus rarement, des tumeurs malignes ont été signalées chez les utilisatrices à long terme de contraceptifs oraux. Dans quelques cas isolés, ces tumeurs ont provoqué des hémorragies abdominales qui ont menacé la vie des patientes. Une tumeur du foie doit être envisagée lors du diagnostic différentiel en cas de douleurs intenses dans la partie supérieure de l'abdomen, d'hépatomégalie ou de signes d'une hémorragie intra-abdominale.
Une modification aigue ou chronique de la fonction hépatique, peut nécessiter un arrêt du traitement contraceptif jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique.

Autres pathologies

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 atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie peuvent présenter un risque accru de pancréatite en cas d'utilisation de COC.

Bien qu'une légère élévation de la pression artérielle ait été rapportée chez de nombreuses femmes sous COC, les élévations cliniquement significatives sont rares. Si une femme présente une hypertension artérielle clinique persistante au cours de l'emploi d'un COC, la prise doit être interrompue et l'hypertension doit être traitée. Si cela est approprié, le COC pourra être repris après normalisation des valeurs tensionnelles sous traitement antihypertenseur.

L'apparition ou l'aggravation des troubles suivants a été rapportée, aussi bien au cours de la grossesse que chez des femmes sous COC, mais l'existence d'une relation causale n'a pas été démontrée: ictère et/ou prurit en rapport avec une cholestase, lithiases biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Une modification aigue ou chronique de la fonction hépatique, peut nécessiter un arrêt du traitement contraceptif jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique. Si une jaunisse, apparue pour la première pendant la grossesse ou lors de l'utilisation d'hormones sexuelles, réapparaît, l'utilisation de contraceptifs hormonaux doit être arrêtée.

Certaines observations font état de lésions du foie lors de l'utilisation d'une contraception hormonale combinée. L'identification précoce des lésions du foie liées aux médicaments peut réduire la gravité de la toxicité hépatique avec l'arrêt du médicament. Si les désions du foie sont diagnostiquées, la patiente doit cesser d'utiliser les contraceptifs oraux, utiliser une contraception non hormonale et contacter son médecin.

Bien que les COC puissent exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, il n'existe aucun élément démontrant la nécessité de modifier le schéma thérapeutique chez les diabétiques utilisant des COC faiblement dosés (contenant <50 microgrammes d'éthinylestradiol). Néanmoins, il faut surveiller attentivement les femmes diabétiques, en particulier au début de l'utilisation du COC.

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique ont été associées à l'utilisation de contraception orale combinée.

Un chloasma peut se produire, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles prennent un COC.

Migraine/Mal de tête
Les femmes qui souffrent de migraines (en particulier migraines avec aura) et qui utilisent un CHC, peuvent présenter un risque plus élevé d'avoir un accident vasculaire cérébral.

Système immunitaire
Angiœdème
Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes de l'angiœdème héréditaire et acquis.

Les patientes sous Lindynette 30 ne peuvent pas prendre simultanément des produits à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), à cause du risque de diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif et de diminution de l'effet clinique de Lindynette 30 (voir rubrique 4.5).

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des contraceptifs oraux peut être réduite par l'oubli de comprimés, les troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou la prise simultanée d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Diminution du contrôle des cycles

Des saignements irréguliers (spotting c'est-à-dire de pertes sanguines, ou hémorragies de privation) peuvent survenir avec tous les contraceptifs oraux combinés, en particulier au cours des premiers mois. L'évaluation de tout saignement irrégulier ne sera donc considérée qu'après une période d'adaptation, d'environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers se produisent après des cycles jusque-là réguliers, une cause non-hormonale doit alors être recherchée et des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Cela peut nécessiter un curetage. Si les saignements irréguliers persistent, la prescription d'un contraceptif hormonal combiné plus fortement dosé peut être envisagée.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle sans comprimés. Si les comprimés ont été pris conformément aux instructions données sous la rubrique 4.2., il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si les comprimés n'ont pas été pris selon les instructions avant la première hémorragie de privation absente, ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, une grossesse doit être exclue avant de poursuivre la COC.

Excipients

Ce médicament contient du lactose et du saccharose.
Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, d'intolérance au fructose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

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 consequent, les utilisatrices de Lindynette 30 doivent changer de méthode de contraception (p. ex. à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débuter un traitement avec ces associations de médicaments. Lindynette 30 peut être repris 2 semaines après la fin/du traitement avec ces associations de médicaments.

Interactions pharmacocinétiques:
Effets d'autres médicaments sur Lindynette 30

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments qui induisent les enzymes microsomales. Cela peut entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et provoquer une hémorragie de privation et/ou l'échec du contraceptif.

Prise en charge
L'induction enzymatique peut déjà s'observer 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.
Si le traitement se poursuit après que la patiente arrive à la fin de sa plaquette de 21 comprimés de COC, elle devra commencer la plaquette suivante directement après la précédente sans respecter la semaine habituelle sans comprimés.

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.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance des COCs (diminution de l'efficacité du COC par induction enzymatique), par ex.
les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine et les médicaments anti-VIH ritonavir, névirapine et efavirenz, et éventuellement aussi le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Les substances ayant des effets variables sur la clairance des COCs
Lorsqu'elles sont administrées conjointement à des COCs, de nombreuses associations d'inhibiteurs de protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations avec des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques des œstrogènes ou des progestatifs. 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 des COC (inhibiteurs enzymatiques):
L'effet clinique des potentielles interactions avec des inhibiteurs enzymatiques reste inconnu.

L'administration simultanée d'inhibiteurs forts du CYP3A4 peut augmenter les concentrations de l'œstrogène ou du progestatif ou des deux.

Des doses d'Etoricoxib de 60 à 120 mg/jour ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques de l'éthinyloestradiol respectivement de 1,4 à 1,6 fois, quand il est pris simultanément avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.

Effets de Lindynette 30 sur d'autres médicaments

Les COCs peuvent affecter le métabolisme de certaines autres substances actives. Ainsi, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent augmenter (par ex., ciclosporine,) ou diminuer (par ex., lamotrigine).

Les données cliniques montrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYPIA2 induisant une augmentation faible (par ex. pour la théophyline) ou modérée (par ex. tizanidine) de leurs concentrations plasmatiques.

Examens biologiques
L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques, dont les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses), telles que la CBG (corticosteroid binding globulin) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications demeurent généralement dans les limites normales des tests.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Lindynette 30 n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient pendant la prise de Lindynette 30, le traitement doit être interrompu immédiatement.
Il n'existe pas de preuve concluante d'effets néfastes des œstrogènes et progestatifs sur le fœtus en cas de conception involontaire pendant l'utilisation de COC.

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

Allaitement
Ne doit pas être utilisé.

L'allaitement peut être influencé par les COC dans la mesure où ceux-ci peuvent réduire la quantité de lait maternel et en modifier la composition. Ainsi, l'utilisation de contraceptifs oraux ne peut généralement pas être recommandée tant que la mère allaitante n'a pas sevré totalement son enfant. De petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait maternel, mais rien n'indique que cela a un effet délétère sur la santé du nourrisson.

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

Lindynette 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

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

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés chez des utilisatrices de COC (voir rubriques 4.3 et 4.4).

- Tumeurs hépatiques bénignes (p. ex. hyperplasie focale nodulaire, adénome hépatique)
- Néoplasie cervicale intra-épithéliale et cancer cervical
- Cancer du sein

Au début de la période de traitement, un grand nombre (10 – 13 %) de femmes peuvent s'attendre à des effets indésirables comme céphalées, tension mammaire, malaise et saignements. Ces effets indésirables sont généralement temporaires et disparaissent après 2 à 4 mois.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés par les utilisatrices de COCs mais le lien avec l'utilisation de COCs n'est ni confirmé ni exclu:

Infections and Infestations Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Vaginite incluant la candidose vaginale
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) Très rare (<1/10,000, y compris les cas isolés)	Carcinomes hépatocellulaires
Affections du système sanguin et lymphatique Très rare (<1/10,000, y compris les cas isolés)	Exacerbation de veines variqueuses

Affections du système immunitaire Rare (≥1/10,000 à <1/1,000) Rare – très rare (<1/1,000) Fréquence indéterminée (ne peut être estimé à partir des données disponibles)	 Réactions anaphylactiques/ anaphylactoïdes, y compris de très rares cas d'urticaire, d'angiœdème, et de troubles respiratoires et circulatoires sévères Maladie générale du système immunitaire, hypersensibilité. Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé Exacerbation des symptômes de l'angiœdème héréditaire et acquis
Troubles du métabolisme et de la nutrition Peu fréquent (≥1/1,000 à <1/100) Rare (≥1/10,000 à <1/1,000) Très rare (<1/10,000, y compris les cas isolés)	 Rétention hydrique Modification de l'appétit (augmentation ou diminution) Diminution de la tolérance au glucose Exacerbation d'une porphyrie
Affectations psychiatriques Fréquent (≥1/100 à <1/10) Peu fréquent (≥1/1,000 à <1/100) Rare – très rare (<1/1,000)	 Dépression/ modifications de l'humeur Diminution de la libido Augmentation de la libido
Affections du système nerveux Très fréquent (≥1/10) Peu fréquent (≥1/1,000 à <1/100) Fréquent (≥1/100 and <1/10) Très rare (<1/10,000, y compris les cas isolés)	 Céphalées Migraine Nervosité, vertiges Exacerbation d'une chorée
Yeux Rare – très rare (<1/1,000) Très rare (<1/10,000, y compris les cas isolés)	 Irritation oculaire lors du port de lentilles de contact Névrite optique, thrombose vasculaire rétinienne
Oreille et labyrinthe Rare – très rare (<1/1,000)	 Maladie générale de l'oreille et du labyrinthe
Affections vasculaires Peu fréquent (>1/1,000 à <1/100) Rare (≥1/10,000 à <1/1,000)	 Hypertension Thromboembolie veineuse ou artérielle
Affections gastro-intestinales Fréquent (≥1/100 à <1/10) Peu fréquent (≥1/1,000 à <1/100) Rare – très rare (<1/1,000) Très rare (<1/10,000, y compris les cas isolés)	 Nausées, douleurs abdominales Vomissements, diarrhée Autre maladie du tractus gastro-intestinal Pancréatite, colite ischémique Maladie inflammatoire des intestins (maladie de Crohn, colite ulcérative)

Affections hépatobiliaires Rare (≥1/10,000 à <1/1,000) Très rare (<1/10,000, y compris les cas isolés) Fréquence indéterminée (ne peut être estimé à partir des données disponibles)	Jaunisse Maladie de la vésicule biliaire, y compris les calculs biliaires Atteinte hépatique (comme hépatite, fonction hépatique anormale)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés Fréquent (≥1/100 à <1/10) Peu fréquent (≥1/1,000 à <1/100) Rare – très rare (<1/1,000)	Acné Rash, urticaire, chloasma (mélasme) qui peut être persistant, hirsutisme, alopécie Diverses maladies de la peau (comme érythème multiforme, érythème noueux)
Affections du rein et des voies urinaires Très rare (<1/10.000, y compris les cas isolés)	Syndrome urémique hémolytique
Affections des organes de reproduction et du sein Très fréquent (≥1/10) Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Spotting/ métrorragie Tension, douleur, gonflement, sécrétion mammaires. Dysménorrhée, modification des sécrétions vaginales, aménorrhée
Investigations Fréquent (≥1/100 à <1/10) Peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100) Rare (≥1/10,000 à <1/1,000) Rare – très rare (<1/1,000)	Prise de poids Modifications dans les taux lipidiques plasmatiques, incluant l'hypertriglycéridémie Diminution du taux sérique en folates Perte de poids

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés chez des utilisatrices de COC (voir rubriques 4.3 et 4.4).

- Thromboembolie veineuse, c.-à-d. thrombose veineuse profonde au niveau des jambes ou du petit bassin et embolie pulmonaire
- Maladies thromboemboliques artérielles
- Cancer cervical
- Tumeurs hépatiques
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané: chloasma ; érythème noueux.

Une très légère augmentation de la fréquence du cancer du sein est observée chez les utilisatrices de COC. Etant donné que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation est faible par rapport au risque global de cancer du sein. On ignore s'il existe une relation de causalité avec le COC. Pour de plus amples renseignements, voir rubriques 4.3 et 4.4.

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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

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 nocif grave après un surdosage n'a été rapporté.

Symptômes:
Nausées, vomissements et chez les jeunes filles, de faibles saignements vaginaux.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale ; Progestatifs et estrogènes en association fixe; code ATC: G03AA10

L'effet contraceptif de Lindynette 30 repose sur l'interaction de différents facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et la modification des sécrétions cervicales. En plus de protéger contre la grossesse, les contraceptifs oraux possèdent plusieurs caractéristiques positives qui, mises en opposition avec leurs points négatifs (voir les rubriques 4.4 et 4.8), sont utiles à savoir lorsque l'on décide du type de contraception. Le cycle menstruel devient plus régulier, les règles sont souvent moins douloureuses et le saignement n'est pas aussi important. Ce dernier point peut contribuer à réduire la fréquence de survenue des carences en fer. Il a été démontré en outre que les contraceptifs oraux fortement dosés (0,05 mg d'éthinylestradiol) réduisent le risque de tumeur fibrokystique du sein, de kyste de l'ovaire, d'annexite, 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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Gestodène

Absorption
L'absorption du gestodène, lorsqu'il est pris oralement, est rapide et complète. Après une dose unique, le pic de concentration sérique, de 4 ng/ml, est atteint en une heure environ. La biodisponibilité est d'environ 99 %.

Distribution
Le gestodène se lie à la sérum-albumine et à la SHBG (sex hormone binding globulin). Seulement 1 à 2 % des concentrations sériques totales se retrouve sous forme de stéroïde libre alors que 50 à 70 % se lient spécifiquement à la SHBG. L'augmentation de la SHBG induite par l'éthinylestradiol influence la distribution des protéines sériques qui entraîne une augmentation de la fraction liée à la SHBG et une diminution de la fraction liée à l'albumine. Le volume de distribution apparent du gestodène est de 0,7 L/kg.

Biotransformation
Le gestodène est entièrement métabolisé par les voies connues de métabolisme des stéroïdes. Le taux de clairance métabolique à partir du sérum est de 0,8 mL/min/kg. Il ne se produit pas d'interaction lorsque le gestodène est administré en association avec l'éthinylestradiol.

Elimination
Le taux sérique de gestodène est réduit en 2 phases. La dernière phase est caractérisée par une demi-vie de 12 à 15 heures. Le gestodène n'est pas excrété. Ses métabolites sont excrétés par voie urinaire et biliaire selon un rapport de 6:4.
La demi-vie d'élimination des métabolites est d'environ 24 heures.

Etat d'équilibre
Les propriétés pharmacocinétiques du gestodène sont influencées par les taux de SHBG dans le sérum, lesquels sont multipliés par trois avec l'éthinylestradiol. Avec une prise quotidienne, le taux sérique de gestodène augmente d'environ quatre fois la valeur de la dose unique et atteint l'état d'équilibre dans la seconde moitié du cycle de traitement.

Ethinylestradiol

Absorption
L'absorption de l'éthinylestradiol, lorsqu'il est pris oralement, est rapide et complète. Le pic de concentration sérique, d'environ 80 pg/ml, est atteint au bout de 1 à 2 heures. La biodisponibilité complète, résultant d'une conjugaison présystémique et du métabolisme de premier passage, est d'environ 60 %.

Distribution
L'éthinylestradiol se lie, de façon non spécifique, presque exclusivement à l'albumine (environ 98,5) et entraîne une augmentation de la concentration sérique de SHBG. Le volume de distribution apparent est d'environ 5 L/kg.

Biotransformation
L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique à la fois au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle et au niveau du foie. La principale voie de métabolisation est par hydroxylation aromatique mais de différents métabolites hydroxylés et méthylés sont formés et sont retrouvés sous forme de métabolites libres et de sulfo et glucuronoconjugués. Le taux de clairance métabolique dans le sérum est d'environ 5 ml/min/kg.

Elimination
Le taux sérique d'éthinylestradiol est réduit en 2 deux phases, la dernière ayant une demi-vie de 24 heures. L'éthinylestradiol n'est pas excrété mais ses métabolites sont excrétés par voie urinaire et biliaire selon un rapport de 4/6. La demi-vie d'élimination des métabolites est d'environ 24 heures.

Etat d'équilibre
L'état d'équilibre est atteint au bout de 3 à 4 jours et les taux sériques d'éthinylestradiol sont 30 à 40 % plus élevés qu'après une dose unique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Afin d'évaluer le risque chez l'être humain, des études de toxicité chez l'animal ont été réalisées avec les deux substances, l'éthinylestradiol et le gestodène, utilisées séparément ou en association.
Des études sur la tolérance systémique n'ont pas montré d'effet indésirable pouvant indiquer un risque inattendu pour l'être humain en cas de prise réitérée.

Des études de toxicité à long terme portant sur l'administration réitérée afin d'examiner le risque d'activité tumorigène n'ont pas indiqué de risque particulier chez l'être humain. Il y a cependant lieu de faire remarquer que les hormones sexuelles peuvent stimuler la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.

Des études de toxicité pour l'embryon et de tératogénicité avec l'éthinylestradiol, ainsi que l'évaluation des effets de l'association sur la fertilité des animaux parents, le développement du fœtus, la lactation et la reproduction n'ont pas révélé de risque d'effets indésirables chez l'être humain lorsque le produit est utilisé comme recommandé.
Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont pas mis en évidence de risque de mutagénicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:
Calcium édétate de sodium
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Povidone K-30
Amidon de maïs
Lactose monohydraté

Enrobage du comprimé:
Jaune de quinoléine (E 104)
Povidone K-90
Dioxyde de titane (E 171)
Macrogol 6000
Talc
Carbonate de calcium (E170)
Saccharose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette: PVC/PVDC/aluminium.
Plaquette: PVC/PVDC/aluminium dans poche PETP/aluminium/PE.
Contenu du conditionnement: 1 x 21 comprimés, 3 x 21 comprimés, 6 x 21 comprimés, 13 x 21 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit 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
H-1103 Budapest
Hongrie

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

BE : BE283972
LU : 2006090035

- 0837908 : 1 x 21 comprimés enrobés
- 0837892 : 3 x 21 comprimés enrobés
- 0837925 : 6 x 21 comprimés enrobés
- 0837911 : 13 x 21 comprimés enrobés

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

Date de première autorisation : 23.05.2006
Date de renouvellement de l'autorisation :28.05.2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2025

[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