

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés roses (comprimés actifs) :

Ethinylestradiol.....	0,02 mg
Drospirénone.....	3 mg

Pour un comprimé pelliculé rose.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 44 mg de lactose monohydraté,

Comprimés blancs (comprimés placebo) :

Le comprimé blanc ne contient pas de substances actives.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 89,5 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés actifs : comprimés pelliculés roses et ronds.

Comprimés placebo : comprimés pelliculés blancs et ronds.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU 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 ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Comment prendre ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU

Les comprimés doivent être pris par voie orale dans l'ordre indiqué sur la plaquette à peu près à la même heure chaque jour, avec un peu de liquide si nécessaire. La prise des comprimés est continue. Les comprimés doivent être pris chaque jour pendant 28 jours consécutifs. Chaque plaquette suivante doit être commencée le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Une hémorragie de privation débute généralement 2 ou 3 jours après avoir commencé la rangée des comprimés placebo (dernière rangée) et il est possible qu'elle ne

soit pas terminée au moment d'entamer la plaquette suivante.

Comment commencer ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU

- Absence de contraception hormonale antérieure (le mois précédent)

La prise des comprimés doit commencer le 1er jour du cycle, c'est-à-dire le premier jour des règles.

- Relais d'une méthode contraceptive hormonale combinée (contraception orale combinée/COC, anneau vaginal ou patch transdermique)

La patiente doit commencer le traitement par ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif (dernier comprimé contenant les substances actives) de la précédente COC, ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés, ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo de la précédente COC. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, la patiente doit commencer le traitement par ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU de préférence le jour du retrait, ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.

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

Chez une femme, le relais peut se faire à tout moment du cycle s'il s'agit d'une pilule progestative seule (le jour du retrait s'il s'agit d'un implant ou d'un SIU, ou le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une forme injectable). Dans tous les cas, il sera recommandé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

- Après une interruption de grossesse au cours du premier trimestre

Il est possible de commencer une contraception immédiatement chez ces femmes. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception complémentaire.

- Après un accouchement ou une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre

Il sera conseillé aux femmes de ne commencer une contraception que 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre. Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il leur sera recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de la prise de la COC ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement, voir rubrique 4.6.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés

L'oubli de comprimés de la dernière rangée de la plaquette correspond à l'oubli de comprimés placebo et n'a donc pas de réelle importance. Cependant, les comprimés oubliés doivent être jetés pour éviter toute prolongation non-intentionnelle de la période sous placebo.

Les conseils suivants s'appliquent uniquement en cas d'oubli de comprimés actifs (les trois premières rangées de la plaquette) :

Un retard de moins de 12 heures dans la prise d'un comprimé ne modifie pas l'efficacité contraceptive. Il sera conseillé aux femmes de prendre le comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, la prise des comprimés suivants s'effectuant à l'heure habituelle.

Si le retard est supérieur à 12 heures, l'efficacité contraceptive peut être diminuée. En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes doivent être connues car nécessaires pour choisir la conduite à tenir :

1. La prise de comprimés ne doit jamais être interrompue plus de 7 jours ;
2. Sept jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

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

- Semaine 1

Il devra être demandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Une contraception mécanique complémentaire (préservatifs par exemple) est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant l'oubli, il existe un risque de grossesse. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la prise des comprimés placebo.

- Semaine 2

Il devra être recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il devra être recommandé aux femmes de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours.

- Semaine 3

Le risque de diminution de l'activité contraceptive est maximal en raison de la proximité de la prise des 7 jours de comprimés placebo. Il est cependant possible d'empêcher la diminution de l'effet contraceptif en ajustant comme suit les modalités de prise des comprimés. Si la femme a pris correctement tous les comprimés pendant les 7 jours précédant l'oubli d'un comprimé, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Il est alors possible de suivre l'un des 2 schémas de prise décrits ci-dessous. Dans le cas contraire, il devra être recommandé aux femmes de suivre le premier schéma de prise et d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours suivants.

Schéma 1 :

Il sera recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si deux comprimés doivent être pris en même temps. Les comprimés suivants sont ensuite pris à l'heure habituelle, jusqu'à avoir terminé les comprimés actifs de la plaquette. Les 7 comprimés de la dernière rangée (comprimés placebo) ne doivent pas être pris. La plaquette suivante doit être commencée immédiatement. Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette, mais des « spottings » (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies peuvent être observés pendant la durée de prise des comprimés.

Schéma 2 :

On peut alternativement conseiller à la femme d'interrompre la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours. Elle devra alors prendre des comprimés de la dernière rangée (comprimés placebo) pendant 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, et elle commencera ensuite la plaquette suivante.

Si la femme a oublié plusieurs comprimés et ne présente pas d'hémorragie de privation pendant la phase des comprimés placebo, il convient d'envisager l'éventualité d'une grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple, des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises. Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures qui suivent la prise du comprimé actif, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise. Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir rubrique 4.2 « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »). Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) à partir d'une autre plaquette.

Comment retarder les règles ?

La survenue des règles peut être retardée en commençant une nouvelle plaquette de ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU sans prendre des comprimés placebo de la plaquette en cours. Les règles peuvent être retardées jusqu'à la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette si nécessaire. Pendant cette période, des métrorragies ou des « spottings » peuvent se produire. ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU peut ensuite être repris de manière habituelle après la prise des comprimés placebo.

Il est possible de décaler la survenue des règles à un autre jour de la semaine, en raccourcissant la durée de la prise des comprimés placebo du nombre de jours nécessaires.

Comme pour un retard de règles, plus l'intervalle est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue de métrorragies ou de « spottings » lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières :

Population pédiatrique

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU est indiqué uniquement après l'apparition des premières règles. D'après les données épidémiologiques recueillies chez plus de 2 000 adolescentes âgées de moins de 18 ans, il n'existe pas de données indiquant que la sécurité et l'efficacité dans ce jeune groupe d'âge sont différentes de celles connues chez les femmes âgées de plus de 18 ans.

Patientes âgées

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU n'est pas indiqué après la ménopause.

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU est contre-indiqué chez les femmes présentant une affection hépatique sévère (voir également les rubriques 4.3 et 5.2).

Patientes atteintes d'insuffisance rénale

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale aiguë (voir également les rubriques 4.3 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
 - Thrombo-embolie veineuse ? présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (par 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 (par ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (par ex. angine de poitrine)
 - Affection cérébrovasculaire ? présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (par ex., accident ischémique transitoire [AIT]),
 - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, 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

- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques
- Insuffisance rénale sévère ou aiguë
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne
- Tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (par ex., organes génitaux ou seins)
- Saignements vaginaux d'origine inconnue
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation concomitante de ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU avec les médicaments contenant ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, et dasabuvir ou les médicaments contenant glecaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU 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 ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU doit être discutée entre le médecin et la patiente ;
- En cas de survenue ou de suspicion de TEV ou de TEA, la contraception orale doit être interrompue. En raison du potentiel tératogène d'un traitement anti-coagulant par dérivés coumariniques, une autre méthode contraceptive appropriée doit être instaurée.
- Troubles circulatoires

Risque de thromboembolie 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 ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU 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 ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU, 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 de la drospirénone, 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 ou rétinienne.

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thromboemboliques 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).

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

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
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 du patch/ de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU 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'est-à-dire : 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 (par exemple « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, par exemple).

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 thromboembolie artérielle (TEA)

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (par exemple accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU 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 (thromboembolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c'est-à-dire : 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.

Facteur de risque	Commentaire
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA

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

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

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

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

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

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

Une autre méthode contraceptive appropriée doit être instaurée, en raison du potentiel tératogène du traitement anticoagulant (dérivés coumariniques).

Tumeurs :

Un risque accru de cancer du col utérin chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans) a été signalé dans certaines études épidémiologiques, mais on continue à se demander dans quelle mesure cette observation ne serait pas imputable à un biais lié au comportement sexuel et à d'autres facteurs tels que le papillomavirus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a démontré une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes utilisant des COC. Cette augmentation du risque disparaît progressivement dans les dix années qui suivent l'arrêt de l'utilisation du COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supérieur de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices actuelles ou récentes de COC est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études n'apportent aucun élément en faveur d'une relation de causalité. Cette augmentation du risque pourrait être due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques de ces contraceptifs ou à une association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de COC ont également tendance à être cliniquement moins avancés que ceux enregistrés chez des patientes n'ayant jamais utilisé de COC.

Quelques rares cas de tumeurs hépatiques bénignes et, encore plus rarement, de tumeurs hépatiques malignes chez les utilisatrices de COC ont été rapportés. Dans quelques cas isolés, ces tumeurs se sont manifestées par des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. Le diagnostic différentiel doit envisager une tumeur hépatique en cas de douleurs sévères de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation de volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez des patientes sous COC.

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

Autres pathologies :

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU contient un progestatif qui est un antagoniste de l'aldostérone ayant des propriétés d'épargne potassique. Dans la plupart des cas, aucune augmentation de la kaliémie n'est attendue. Cependant, dans une étude clinique, une augmentation modérée non significative de la kaliémie a été observée chez des patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée lors de la prise concomitante de drospirénone et de médicaments épargneurs de potassium. De ce fait, il est recommandé de vérifier la kaliémie lors du premier cycle du traitement chez les patientes présentant une insuffisance rénale pour lesquelles la kaliémie est située dans la limite supérieure à la normale avant traitement, en particulier en cas de prise associée de médicaments épargneurs de potassium (voir également rubrique 4.5).

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

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous COC : rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate de la COC n'est justifiée que dans ces rares cas. La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non-contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant une COC doit faire interrompre celle-ci. Cette contraception pourra éventuellement être reprise après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des COC, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dus à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angio-œdème héréditaire ou acquis.

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

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

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

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous COC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.

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

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU, 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 ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité d'une COC peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés actifs (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) pendant la prise des comprimés actifs ou de prise concomitante de certains traitements (voir rubrique 4.5).

Troubles du cycle

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

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

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de la phase des comprimés placebo. Si la COC a été suivie telle que décrite dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la COC n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette COC.

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

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

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

NB : l'information relative à la prescription des médicaments associés doit être consultée pour identifier toute interaction éventuelle.

- Effets d'autres médicaments sur ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, ce qui peut induire une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et peut entraîner des métrorragies et/ou l'échec de la contraception.

Conduite à tenir

L'induction enzymatique peut s'observer au bout de quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut persister environ 4 semaines.

Traitement à court terme

Les femmes prenant un traitement avec des médicaments inducteurs enzymatiques doivent utiliser temporairement une méthode contraceptive mécanique ou une autre méthode de contraception, en plus de leur COC. La méthode contraceptive mécanique doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours qui suivent l'arrêt du traitement.

Si l'administration du traitement concomitant va au-delà de la fin de la plaquette de COC, les comprimés de placebo doivent être éliminés et la plaquette suivante de COC doit être commencée immédiatement.

Traitement à long terme

Chez les femmes prenant un traitement à long terme par des substances actives ayant une action inductrice sur les enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale est recommandée.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance du COC (efficacité diminuée du COC par induction enzymatique), par exemple :

Les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine et les médicaments contre le VIH tels que le ritonavir, la névirapine et l'éfavirenz et peut-être aussi le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et des produits à base de la plante millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Substances ayant des effets variables sur la clairance du COC :

En cas de co-administration avec les COC, de nombreuses combinaisons d'inhibiteurs de la protéase du VIH et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris des combinaisons avec des inhibiteurs de VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques d'estrogènes ou progestatifs. L'effet net de ces changements peut être cliniquement pertinent dans certains cas.

Par conséquent, les informations de prescription de médicaments concomitants VIH/VHC doivent être consultées pour identifier les interactions potentielles et les recommandations connexes. En cas de doute, une méthode contraceptive de barrière supplémentaire doit être utilisée par les femmes sous inhibiteurs de protéase ou inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :

La pertinence clinique d'interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'estrogène, du progestatif ou des deux.

Dans une étude à doses multiples avec une association drospirénone (3 mg/jour) / éthinyloestradiol (0,02 mg/jour), la co-administration de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, pendant 10 jours a multiplié l'ASC (0-24h) de la drospirénone par 2,7 et de l'éthinyloestradiol par 1,4.

Il a été montré que des doses quotidiennes de 60 à 120 mg d'étoricoxib prises de manière concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinyloestradiol augmentaient respectivement de 1,4 à 1,6 fois les concentrations plasmatiques d'éthinyloestradiol.

- Effets de ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU sur d'autres médicaments

Les COC peuvent modifier le métabolisme de certaines autres substances actives. Les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent donc être soit augmentées (par ex., ciclosporine) soit diminuées (par ex., lamotrigine).

D'après les résultats d'études d'inhibition in vitro et d'études d'interaction in vivo chez des femmes volontaires recevant une dose de 3 mg de drospirénone associée à l'oméprazole, la simvastatine ou le midazolam comme marqueur, une interaction entre la drospirénone et d'autres médicaments métabolisés est peu probable.

Les données cliniques suggèrent que l'éthinyloestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, entraînant ainsi une augmentation faible (ex. théophylline) ou modérée (ex. tizanidine) de leur concentration plasmatique.

- 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'éthinyloestradiol, 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'éthinyloestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3).

Par conséquent, les utilisatrices d'ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU doivent changer de méthode de contraception (par exemple, une contraception à base de progestatif ou des méthodes non hormonales) avant de commencer le traitement avec ces associations de médicaments. ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU peut être redémarré 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

Chez les patientes ayant une fonction rénale normale, l'association de drospirénone avec un IEC ou un AINS n'a pas montré d'effet significatif sur la kaliémie. Néanmoins, l'utilisation de ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU en association avec les antagonistes de l'aldostérone ou des diurétiques épargneurs de potassium n'a pas été étudiée. Dans ce cas, un dosage de la kaliémie pendant le premier cycle de traitement est recommandé. Voir également la rubrique 4.4.

- Autres formes d'interactions

Examens biologiques

L'utilisation de stéroïdes anticonceptionnels peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la globuline de liaison aux corticostéroïdes (corticosteroid-binding globulin [CBG]) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale. En raison de sa légère activité antiminéralocorticoïde, la drospirénone accroît l'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse sous ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU, son utilisation devra être immédiatement interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un COC avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un COC a été pris par erreur au cours de la grossesse.

Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (voir rubrique 5.3). D'après ces données, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des COC pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé chez l'homme.

Les données disponibles concernant l'utilisation de l'association éthinylestradiol et drospirénone au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure à d'éventuels effets néfastes de ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour de conclure.

L'augmentation du risque de TEV en période postpartum doit être prise en compte lors de la reprise de ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

Les COC pouvant influencer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin du sevrage. L'utilisation de COC peut

s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs stéroïdiens et/ou de leurs métabolites dans le lait pouvant avoir un effet chez l'enfant.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines chez les utilisatrices de COC.

4.8. Effets indésirables

Consulter également la rubrique 4.4 concernant les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de l'association éthinylestradiol et drospirénone :

Sur la base des essais cliniques, le tableau ci-dessous décrit par fréquence les effets indésirables selon la classification système-organe MedDRA.

Classification Système? Organe (MedRA)	Fréquence des effets indésirables			Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
	Fréquent ? 1/100, < 1/10	Peu fréquent ? 1/1 000, < 1/100	Rare ? 1/10 000, < 1/1 000	
Infections et infestations		Candidose, Herpès simplex		
Affections du système immunitaire		Réaction allergique	Asthme	Aggravation des symptômes d'un angio- ?dème héréditaire ou acquis.
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit		
Affections psychiatriques	Labilité émotionnelle	Dépression, nervosité, troubles du sommeil		
Affections du système nerveux	Céphalées	Paresthésie, Vertiges		

Classification Système? Organe(MedRA)	Fréquence des effets indésirables			Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
	Fréquent ? 1/100, < 1/10	Peu fréquent? 1/1 000, < 1/100	Rare ? 1/10 000, < 1/1 000	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Hypoacousie	
Affections oculaires		Vision anormale		
Affections cardiaques		Extrasystoles, tachycardie		
Affections vasculaires		Embolie pulmonaire Hypertension, hypotension, migraine, varices	Thrombo- embolie veineuse (TEV) Thrombo- embolie artérielle (TEA)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Pharyngite		
Affections gastro? intestinales	Douleurs abdominales	Nausées, vomissements, gastroentérite, diarrhée, constipation, troubles gastro ?intestinaux		
Affections de la peau et du tissu sous?cutané	Acné	Angi?dème, alopécie, eczéma, prurit, rash, peau sèche, séborrhée, troubles cutanés	Erythème noueux, érythème polymorphe	

Classification Système? Organe(MedRA)	Fréquence des effets indésirables			Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
	Fréquent ? 1/100, < 1/10	Peu fréquent? 1/1 000, < 1/100	Rare ? 1/10 000, < 1/1 000	
Affections musculo? squelettiques et systémiques		Douleur au niveau du cou Douleur aux extrémités Crampes musculaires		
Affections du rein et des voies urinaires		Cystite		
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs mammaires Augmentation du volume mammaire Sensibilité mammaire Dysménorrhée, Métrorragie	Cancer du sein Maladie fibrokystique Galactorrhée Kyste ovarien Bouffées de chaleur Troubles menstruels Aménorrhée Ménorragie Candidose vaginale Vaginite Pertes vaginales Troubles vulvovaginaux Sécheresse vaginale Douleurs pelviennes Frottis cervical douteux (test de Papanicolaou) Diminution de la libido		

Classification Système? Organe(MedRA)	Fréquence des effets indésirables			Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
	Fréquent ? 1/100, < 1/10	Peu fréquent? 1/1 000, < 1/100	Rare ? 1/10 000, < 1/1 000	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		?dème Asthénie Douleur Soif excessive Hypersudation		
Investigations	Prise de poids	Perte de poids		

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé afin de décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liées.

Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique 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 femmes utilisatrices de COC, décrits à la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- Accidents thromboemboliques veineux.
- Accidents thromboemboliques artériels.
- Hypertension.
- Tumeurs hépatiques.
- Survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec les COC n'est pas certaine : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, migraine, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome urémique et hémolytique, ictère cholestatique.
- Chloasma.
- Perturbations chroniques ou sévères de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique.

La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de CO. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans,

cette augmentation est faible par rapport au risque général de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation d'un COC reste inconnue. Pour plus d'informations, se reporter aux rubriques 4.3 et 4.4.

Interactions

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être le résultat d'interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) (voir rubrique 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU. L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans le cas d'un surdosage de comprimés actifs sont les suivants : nausées, vomissements et hémorragies de privation. L'hémorragie de privation peut également se produire chez les jeunes filles avant l'apparition des premières règles, si elles prennent accidentellement le médicament. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : PROGESTATIFS ET ESTROGÈNES, ASSOCIATIONS FIXES, Code ATC : G03AA12.

Indice de Pearl pour échec de la méthode : 0,11 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % bilatéral : 0,60).

Indice de Pearl global (échec de la méthode + échec de la patiente) : 0,31 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % bilatéral : 0,91).

L'effet contraceptif de ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU repose sur l'interaction de différents facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et les modifications de l'endomètre.

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU est un contraceptif oral associant l'éthinylestradiol et un progestatif, la drospirénone. Aux doses thérapeutiques, cette dernière possède également des propriétés anti-androgéniques et une légère activité antiminéralocorticoïde. Elle n'a aucune activité ?strogénique, glucocorticoïde ou antiglucocorticoïde. La drospirénone est donc dotée d'un profil pharmacologique proche de celui de l'hormone naturelle, la progestérone.

Les études cliniques indiquent que la légère activité antiminéralocorticoïde de ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU entraîne un effet antiminéralocorticoïde modéré.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Drospirénone

Absorption

Administrée par voie orale, l'absorption de la drospirénone est rapide et presque complète. Après administration unique, le pic de concentration sérique de la substance active, d'environ 38 ng/mL, est atteint en une à deux heures environ. La biodisponibilité est comprise entre 76 et 85 %. La prise concomitante d'aliments n'a pas d'influence sur la biodisponibilité de la drospirénone.

Distribution

Après administration orale, les concentrations sériques de la drospirénone diminuent avec une demi-vie terminale de 31 heures. La drospirénone se lie à l'albumine sérique, mais pas à la SHBG (sex hormone binding globulin) ni à la CBG (corticoid binding globulin). Seulement 3 à 5 % des concentrations sériques totales de la substance active se retrouvent sous forme de stéroïde libre. L'augmentation de la SHBG induite par l'éthinylestradiol n'influence pas la liaison de la drospirénone aux protéines sériques. Le volume de distribution apparent moyen de la drospirénone est de $3,7 \pm 1,2$ L/kg.

Biotransformation

La drospirénone subit une métabolisation intense après administration orale. Les principaux métabolites plasmatiques sont la drospirénone acide, formée par ouverture du noyau lactone, et le 3-sulfate de 4,5-dihydro-drospirénone, formé par réduction puis sulfatation. La drospirénone subit également un métabolisme oxydatif catalysé par le CYP3A4.

In vitro, la drospirénone est capable d'inhiber faiblement à modérément les isoformes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 du cytochrome P450.

Élimination

La clairance métabolique sérique de la drospirénone est de $1,5 \pm 0,2$ mL/min/kg. La drospirénone n'est excrétée sous forme inchangée qu'à l'état de traces. Les métabolites de la drospirénone sont excrétés par voies fécale et urinaire selon un rapport de 1,2 à 1,4. La demi-vie de l'excrétion urinaire et fécale des métabolites est d'environ 40 h.

Conditions à l'état d'équilibre :

Au cours d'un cycle de traitement, à l'état d'équilibre, les concentrations sériques maximales de la drospirénone (environ 70 ng/mL) sont atteintes au bout de 8 jours de traitement. Les taux sériques de drospirénone s'accumulent selon un facteur d'environ 3 en fonction du rapport de la demi-vie terminale et de l'intervalle entre deux prises.

Populations particulières

Effet sur l'insuffisance rénale

A l'état d'équilibre, chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Cl_{cr}, 50-80 mL/min), les concentrations sériques de drospirénone sont comparables à celles de femmes présentant une fonction rénale normale. Chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée (Cl_{cr}, 30-50 mL/min), les concentrations sériques de drospirénone sont en moyenne supérieures de 37 % à celles observées chez des femmes ayant une fonction rénale normale. Le traitement par la drospirénone est également bien toléré par les femmes présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucun effet cliniquement significatif d'un traitement par drospirénone sur la kaliémie n'a été observé.

Effet sur l'insuffisance hépatique

Dans une étude à dose unique, la clairance orale (Cl/F) était diminuée d'environ 50 % chez les volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée par rapport à celles présentant une fonction hépatique normale. Cette diminution de la clairance de la drospirénone ne s'est pas traduite par une différence apparente en termes de kaliémie. Aucune augmentation des concentrations sériques de potassium au-dessus de la limite supérieure de la normale n'a été observée en cas de diabète et de traitement associé par la spironolactone (deux facteurs de risque d'hyperkaliémie). Il peut être conclu que la drospirénone est bien tolérée chez les

patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh B).

Groupes ethniques

Aucune différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques de la drospirénone et de l'éthinylestradiol n'a été observée entre les femmes japonaises et caucasiennes.

Ethinylestradiol

Absorption

Après administration orale, l'absorption de l'éthinylestradiol est rapide et complète. Après administration orale unique, le pic de concentration sérique de 33 pg/mL est atteint en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue résultant d'une conjugaison présystémique et d'un premier passage est d'environ 60 %. La prise concomitante de nourriture diminue la biodisponibilité de l'éthinylestradiol d'environ 25 % chez les sujets traités alors qu'aucun changement n'est observé chez les témoins.

Distribution

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases : la phase terminale est caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures. L'éthinylestradiol se lie fortement mais non spécifiquement à l'albumine sérique (environ 98,5 %) et induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG. Le volume apparent de distribution est d'environ 5 L/kg.

Biotransformation

L'éthinylestradiol est soumis à un métabolisme intestinal et de premier passage hépatique significatif. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique et est transformé en de nombreux métabolites hydroxylés et méthylés. Ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de conjugués glucuronés et sulfonés. La clairance métabolique plasmatique de l'éthinylestradiol est d'environ 5 mL/min/kg.

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible du CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur irréversible des CYP3A4/5, du CYP2C8, et du CYP2J2.

Élimination

L'éthinylestradiol n'est pas excrété de façon significative sous forme inchangée. Les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés avec un ratio d'excrétion rénale biliaire de 4:6. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

Conditions à l'état d'équilibre

L'état d'équilibre est atteint au cours de la seconde partie d'un cycle de traitement et l'éthinylestradiol s'accumule dans le sérum selon un facteur d'environ 2,0 à 2,3.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, les effets de la drospirénone et de l'éthinylestradiol se limitent à ceux associés à l'action pharmacologique connue. En particulier, au cours des études de reproduction les effets embryo- et fœtotoxiques ont été considérés comme spécifiques à l'espèce animale. Avec une exposition à des doses supérieures à celles utilisées dans ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE BGRCONTINU, un effet sur la différenciation sexuelle a été observé chez les fœtus du rat mais pas du singe.

Des études sur l'évaluation du risque environnemental ont montré que l'éthinylestradiol et la drospirénone ont le potentiel de présenter un risque pour l'environnement aquatique (voir rubrique 6.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimés actifs (comprimés roses) :

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, amidon de maïs pré-gélatinisé, povidone, croscarmellose sodique, polysorbate 80, stéarate de magnésium,

Pelliculage : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

Comprimés placebo (comprimés blancs) :

Noyau : lactose, povidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (Alu/PVC/PVDC).

Présentations :

1 x 28 comprimés pelliculés (21 comprimés actifs plus 7 comprimés placebo)

2 x 28 comprimés pelliculés (21 comprimés actifs plus 7 comprimés placebo)

3 x 28 comprimés pelliculés (21 comprimés actifs plus 7 comprimés placebo)

6 x 28 comprimés pelliculés (21 comprimés actifs plus 7 comprimés placebo)

13 x 28 comprimés pelliculés (21 comprimés actifs plus 7 comprimés placebo)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

BIOGARAN

15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92700 COLOMBES

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

- 34009 301 873 7 1 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC). Boîte de 1.

- 34009 301 873 8 8 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium /PVC/PVDC). Boîte de 3.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

|