

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BELARA 0,03 mg/2 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de chlormadinone 2,000
mg
Ethinylestradiol 0,030 mg
Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté 69,5 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rond, de couleur rose clair.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception hormonale orale.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Un comprimé doit être pris chaque jour à peu près au même moment, (de préférence le soir) pendant 21 jours consécutifs, suivi d'un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette. Les règles apparaissent dans les 2 à 4 jours suivant la prise du dernier comprimé. Après l'arrêt de 7 jours, le traitement est poursuivi en entamant la plaquette suivante de BELARA, que les règles soient ou non terminées.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être sortis du blister en face du jour de la semaine indiqué sur la plaquette correspondant à la prise et doivent être avalés, éventuellement avec un peu d'eau. Les comprimés sont pris quotidiennement en suivant le sens des flèches.

Modalités d'instauration du traitement :

Absence de contraception hormonale antérieure (au cours du mois précédent) :

La prise du premier comprimé doit commencer le premier jour du cycle naturel de la femme, c'est à dire le premier jour des règles. Si le comprimé est bien pris le premier jour des règles, l'efficacité contraceptive commence dès le premier jour de prise et est maintenue pendant l'arrêt de 7 jours.

La prise du premier comprimé peut également commencer entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour des règles, que les règles aient cessé ou non. Dans ce cas, une méthode contraceptive mécanique complémentaire est nécessaire pendant les 7 premiers jours.

Au-delà du 5^{ème} jour du cycle, la femme doit attendre les prochaines règles pour démarrer la contraception sous BELARA.

Relais d'une autre contraception hormonale :

Relais d'un contraceptif hormonal combiné :

La femme doit prendre le premier comprimé de BELARA le premier jour qui suit l'intervalle habituel sans comprimé, ou la prise des comprimés placebos du précédent contraceptif COC.

Relais d'un contraceptif par progestatif seul :

Le premier comprimé de BELARA doit être pris le lendemain de l'arrêt de la pilule progestative. Durant les 7 premiers jours, une méthode de contraception mécanique complémentaire doit être utilisée.

Relais d'un contraceptif hormonal injectable ou un implant :

L'administration de BELARA peut commencer le jour du retrait de l'implant, ou le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une forme injectable.

Cependant, durant les 7 premiers jours, il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire.

Après une interruption de grossesse (fausse couche ou avortement) au cours du premier trimestre de grossesse :

Après une interruption de grossesse au cours du premier trimestre de grossesse, la prise de BELARA peut commencer immédiatement. Dans ce cas, aucune méthode contraceptive complémentaire n'est nécessaire.

Après une interruption de grossesse au cours du 2^{ème} trimestre de grossesse :

Les femmes qui n'allaitent pas peuvent commencer la contraception entre 21 et 28 jours après l'accouchement. Dans ce cas, aucune méthode contraceptive mécanique complémentaire n'est nécessaire.

Si la contraception débute au-delà de 28 jours après l'accouchement, une contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours est nécessaire.

Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence d'une grossesse ou d'attendre les premières règles avant de commencer la contraception.

Allaitement (voir rubrique 4.6.) :

BELARA ne doit pas être pris au cours de l'allaitement.

Après l'arrêt de BELARA :

Après l'arrêt de BELARA, le premier cycle peut être allongé d'environ 1 semaine.

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

Si l'oubli d'un comprimé est constaté dans les 12 heures, aucune autre méthode contraceptive n'est nécessaire. La femme doit prendre le comprimé oublié dès qu'elle constate cet oubli et prendre les comprimés suivants comme d'habitude.

Si l'oubli est supérieur à 12 heures, l'efficacité de la contraception peut être réduite. Vous devez dans ce cas tenir compte des 2 règles de base suivantes pour choisir la conduite à tenir:

1/ la prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours,

2/ 7 jours de prises ininterrompues sont nécessaires pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

Le dernier comprimé oublié devra être pris immédiatement, même si cela implique la prise de 2 comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Une contraception mécanique complémentaire (par exemple, préservatifs) est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants.

Si les comprimés oubliés correspondent à la première semaine du cycle et si un rapport sexuel a eu lieu dans les 7 jours qui précèdent l'oubli des comprimés (incluant l'intervalle libre), 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 de la fin de la plaquette.

S'il reste sur la plaquette de BELARA moins de 7 comprimés, la plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la plaquette en cours, c'est à dire sans interruption de prise entre les plaquettes. Dans ce cas, les règles n'apparaîtront probablement que lors du cycle suivant; cependant quelques saignements pourront survenir pendant la prise de comprimés. Si, après la fin de la seconde plaquette, les règles n'apparaissent pas, un test de grossesse doit être effectué.

Conduite à tenir en cas de vomissement ou de diarrhées

Si des vomissements ou diarrhées se produisent dans les 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, il est possible que son absorption ne soit pas complète et que l'effet contraceptif ne soit plus assuré. Dans ce cas, se reporter au paragraphe ci-dessus « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés ». La prise de BELARA devra continuer.

Comment retarder les hémorragies de privation ?

Pour retarder l'hémorragie de privation, la femme doit commencer une nouvelle plaquette de BELARA sans intervalle libre de 7 jours. Ce décalage des règles peut être maintenu aussi longtemps que la femme le souhaite, jusqu'à la fin de la seconde plaquette. Pendant cette période, des spotting ou des saignements irréguliers peuvent survenir.

La prise régulière de BELARA est alors reprise après un intervalle libre de 7 jours.

Pour décaler les hémorragies de privation à un autre jour de la semaine, la femme peut raccourcir l'intervalle libre du nombre de jours qu'elle souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation est important, avec l'éventualité de spotting et de saignements irréguliers.

Population pédiatrique

BELARA est indiqué uniquement après la ménarche. La sécurité et l'efficacité de l'acétate de chlormadinone et de l'éthinylestradiol chez les adolescents de moins de 16 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées

BELARA n'est pas indiqué après la ménopause.

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes.

BELARA devra être interrompu immédiatement si l'un de ces troubles apparaît au cours de son utilisation :

- Diabète déséquilibré ;

- Hypertension artérielle non contrôlée ou augmentation significative et constante de la pression (valeurs constamment > 90/140 mm Hg) ;
- 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
- Hépatite, ictère, anomalies de la fonction hépatique, tant que les tests fonctionnels hépatiques ne se sont pas normalisés ;
- Prurit généralisé, cholestase, en particulier lors d'une précédente grossesse ou d'un traitement antérieur par ?strogènes ;
- Maladie de Dubin-Johnson, maladie de Rotor, troubles du flux biliaire ;

- Existence ou antécédents de méningiomes ;
- Tumeurs hépatiques ou antécédents ;
- Douleur épigastrique aiguë, hypertrophie du foie ou symptômes d'hémorragie intra-abdominale (voir rubrique 4.8) ;
- Première apparition ou réapparition de porphyrie (les trois formes, en particulier la porphyrie acquise) ;
- Tumeurs malignes hormono-dépendantes connues ou présumées (de l'utérus ou des seins) ;
- Troubles graves du métabolisme lipidique ;
- Pancréatite ou antécédent de pancréatite, si associée à une hypertriglycémie sévère ;
- Symptômes primaires de maux de tête migraineux ou apparition plus fréquente de maux de tête exceptionnellement aigus ;
- Troubles sensoriels aigus, notamment troubles de la vue ou de l'audition ;
- Troubles moteurs (en particulier, parésie) ;
- Crises d'épilepsie répétées ;
- Dépression sévère ;
- Antécédents d'otospongiose survenue au cours de grossesses précédentes ;
- Aménorrhées inexplicables ;
- Hyperplasie endométriale ;
- Saignements vaginaux d'origine inconnue ;
- Hypersensibilité à l'un des composants actifs ou des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'existence d'un ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle constitue une contre-indication (voir rubrique 4.4)

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Le tabagisme augmente le risque d'effets secondaires cardio-vasculaires sévères au cours de la contraception hormonale combinée (CHC). Le risque augmente avec l'âge et la consommation de tabac de façon plus prononcée chez les femmes âgées de plus de 35 ans. Chez ces dernières, une autre méthode contraceptive est recommandée.

L'utilisation de CHC est associée à une augmentation du risque de survenue de maladies graves telles que infarctus du myocarde, maladies thrombo-emboliques, AVC ou néoplasies hépatiques. D'autres facteurs de risques tels que l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité, le diabète augmentent les risques de morbidité et de mortalité.

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par BELARA 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 BELARA doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Maladies thrombo-emboliques et autres maladies vasculaires :

Les études épidémiologiques ont établi un lien entre l'utilisation d'un contraceptif hormonal et un risque accru de maladies thromboemboliques veineuse ou artérielle (infarctus du myocarde, apoplexie, thromboses veineuses profondes, embolie pulmonaire). Ces événements demeurent rares. De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

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. D'autres CHCs à base de chlormadinone/éthinyloestradiol tels que BELARA peuvent avoir un risque multiplié par 1,25 par rapport à celui associé aux CHCs contenant du lévonorgestrel. 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 aux CHC, 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).

Les études épidémiologiques concernant les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux combinés faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) ont montré que, sur 10 000 femmes, environ 6 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an.

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant de la chlormadinone, 6 à 9 développeront une TEV sur une période d'un an, contre 6¹ environ chez les utilisatrices de CHC contenant du lévonorgestrel.

Nombre d'événements de TEV pour 10 000 femmes sur un an

Le nombre de TEV par année associé aux CHC faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

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

¹ 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

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).

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

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

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

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

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

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

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

- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

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

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

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

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

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débiter 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). BELARA 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 (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.

Les utilisatrices de CHC doivent consulter leur médecin dès les premiers signes de thromboses. BELARA doit être arrêté sur suspicion ou confirmation de thrombose.

Tumeurs

Certaines études épidémiologiques ont rapporté une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de CHC à long terme (plus particulièrement en cas d'infections par le papillomavirus Humain HPV). Cependant, il n'existe aucun consensus quant à l'influence d'autres facteurs, tels que le comportement sexuel ou l'utilisation de méthodes contraceptives mécaniques (voir Examen médical).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il existe une légère augmentation du risque relatif de cancer du sein chez les femmes sous CHC (RR = 1,24). Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt des CHC. Ces études ne donnent aucune information quant à la cause.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de diagnostic de cancers du sein chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices est faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes, et encore plus rarement malignes, ont été rapportées chez des femmes sous contraceptifs oraux. Dans de rares cas isolés, ces tumeurs ont conduit à une hémorragie intra-abdominale pouvant compromettre le pronostic vital. En cas de douleurs abdominales sévères accompagnées d'hépatomégalie ou de signes d'hémorragies intra-abdominales, une tumeur hépatique doit être suspectée et le traitement par BELARA doit être arrêté.

Méningiome

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de chlormadinone, en particulier à des doses élevées et pendant une durée prolongée (plusieurs années). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes et symptômes de méningiomes conformément à la pratique clinique. Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente, tout traitement contenant de l'acétate de chlormadinone doit être arrêté, par mesure de précaution.

Certaines données montrent que le risque de méningiome peut diminuer après l'arrêt du traitement par l'acétate de chlormadinone.

Autres pathologies

Trouble psychiatrique

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptif hormonal (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 changement d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Bien qu'une légère augmentation de la pression artérielle ait été rapportée chez de nombreuses femmes sous contraception hormonale, les élévations cliniquement significatives sont rares. Aucune relation systématique n'a été établie entre l'utilisation de CHC et une hypertension artérielle clinique. Si, au cours d'une CHC, chez une femme présentant une hypertension artérielle, les valeurs tensionnelles restent constamment élevées de façon significative, le traitement par BELARA devra être interrompu et un traitement de l'hypertension artérielle sera instauré. La reprise de BELARA pourra être envisagée après normalisation des valeurs tensionnelles sous anti-hypertenseur.

Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver des symptômes d'angioedème acquis ou héréditaire. Une récurrence d'herpès gestationnel peut survenir au cours d'une CHC.

Le risque de pancréatite augmente chez les femmes sous CHC ayant des antécédents d'hyperlipidémies. Des altérations aiguës ou chroniques du foie nécessitent l'arrêt de prise de la CHC jusqu'au retour à la normale des paramètres biologiques hépatiques. La récurrence d'un ictère cholestasique précédemment apparu au cours d'une première grossesse ou sous hormones sexuelles impose l'arrêt de la prise de CHC.

L'administration de CHC peut exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose. Par conséquent, les femmes diabétiques doivent être attentivement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une contraception hormonale.

Un chloasma peut parfois 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 ultra-violets lorsqu'elles prennent une contraception hormonale.

Précautions d'emploi

L'administration d'estrogènes ou d'associations estrogène/progestatifs peut avoir des effets négatifs sur certaines maladies. Une surveillance médicale est nécessaire dans les situations pathologiques suivantes:

- Epilepsie ;
- sclérose en plaques ;
- tétanie ;
- migraine (voir rubrique 4.3.) ;
- asthme ;
- insuffisance cardiaque ou rénale ;
- chorée mineure ;
- diabète sucré (voir rubrique 4.3.) ;
- troubles hépatiques (voir rubrique 4.3.) ;
- dyslipoprotéïnémie (voir rubrique 4.3.) ;
- maladies auto-immune (notamment, lupus érythémateux disséminé) ;
- obésité ;
- hypertension artérielle (voir rubrique 4.3.) ;
- endométriose ;
- varices ;
- phlébite (voir rubrique 4.3.) ;
- troubles de la coagulation (voir rubrique 4.3.) ;
- mastopathie ;

- myome utérin ;
- herpès gestationnel ;
- dépression ;
- maladie inflammatoire chronique intestinale (maladie de Crohn, colite ulcéreuse, voir rubrique 4.8).

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par BELARA, 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 BELARA 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 contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli de comprimé (voir rubrique 'Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés'), de vomissements, de troubles intestinaux y compris diarrhées (voir rubrique 4.2), de prise concomitante de certains médicaments (voir rubrique 4.5) ou, très rarement, de troubles métaboliques.

Altération du contrôle du cycle

Saignements irréguliers (spottings).

Tous les contraceptifs hormonaux peuvent entraîner des saignements irréguliers (métrorragies/spottings) en particulier au cours des premiers mois. Les saignements irréguliers ne sont donc significatifs qu'après un certain temps d'adaptation, d'environ 3 cycles. Si pendant la prise de BELARA, les saignements irréguliers persistent ou se produisent après des cycles jusque là réguliers, des examens supplémentaires appropriés devront être pratiqués afin d'exclure une grossesse ou un dysfonctionnement organique. Une fois exclus, la prise de BELARA pourra alors être poursuivie ou un switch pourra se faire vers un autre produit.

L'hémorragie inter-menstruelle peut être un signe d'une baisse de l'efficacité contraceptive (voir les rubriques 4.2 "Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés", "Conduite à tenir en cas de vomissements ou de diarrhées" et voir rubrique 4.5).

Absence de saignements de privation

Après 21 jours de prise de pilule, les hémorragies de privation peuvent survenir normalement. Très rarement et en particulier pendant les premiers mois, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Cependant cela n'entraîne pas de diminution de l'effet contraceptif. Si la prise de CHC a été suivie correctement, sans oubli de comprimé, sans prolongation de l'intervalle libre, sans traitement concomitant, sans vomissement ni diarrhée, la conception est peu probable et BELARA peut être continué.

Cependant, si la prise de BELARA n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privations successives ne se produisent pas, il convient d'éliminer une grossesse avant de poursuivre la prise de CHC. Les produits à base de millepertuis (*hypericum perforatum*) ne doivent pas être administrés pendant la prise de BELARA (voir rubrique 4.5).

Excipients

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

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

Note : l'information relative à la prescription de médicaments associés doit être consultée pour identifier les interactions potentielles.

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3).

Par conséquent, les femmes prenant BELARA doivent passer à une autre méthode de contraception (par exemple, une contraception uniquement progestative ou une contraception non hormonale) avant de commencer un traitement avec ces associations de médicaments. BELARA peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur BELARA

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomiales avec pour conséquence une augmentation de la clairance des hormones sexuelles qui peut conduire à une hémorragie de privation et/ou un échec de la contraception orale.

Prise en compte de l'effet inducteur enzymatique

L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement atteinte en quelques semaines. Après l'arrêt de la prise du médicament inducteur enzymatique, l'induction enzymatique peut être maintenue pendant environ 4 semaines.

Traitement de courte durée

Les femmes prenant un médicament inducteur enzymatique doivent utiliser temporairement une contraception mécanique ou autre contraception supplémentaire en plus du COC. La contraception mécanique doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et pendant 28 jours après l'arrêt du traitement.

Si la prise du médicament se poursuit au-delà du dernier comprimé, il conviendra de commencer immédiatement la plaquette suivante sans intervalle libre.

Traitement de longue durée

Il est recommandé aux femmes qui prennent un médicament inducteur enzymatique pendant une période longue de choisir une autre méthode fiable de contraception non hormonale.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance des COC (diminution de l'efficacité des COC par induction enzymatique), ex. :

Les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, la barbéxalone, la phénytoïne, la primidone, le modafinil, la rifampicine, la rifabutine, les médicaments utilisés pour traiter les infections par le VIH le ritonavir, la névirapine et l'éfavirenz et aussi éventuellement le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate, et les préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Médicaments/substances actives qui peuvent réduire les concentrations sériques d'éthinylestradiol en augmentant la motilité gastro-intestinale ou en altérant l'absorption :

Le métoprolol, le charbon actif.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des COC :

La prise concomitante de COC en association avec des inhibiteurs de la protéase du VIH et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, dont les inhibiteurs du VHC, peut augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de l'estrogène ou des progestatifs. L'effet de ces changements peut avoir une incidence clinique dans certains cas.

Par conséquent, une attention particulière devra être portée aux co-prescriptions de médicaments utilisés pour traiter les infections par VIH/VHC afin d'identifier les interactions potentielles et de faire les recommandations nécessaires. En cas de doute, une méthode contraceptive mécanique supplémentaire doit être utilisée par les femmes qui suivent une thérapie composée d'inhibiteur de protéase ou d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Les substances suivantes peuvent augmenter les concentrations sériques d'éthinylestradiol :

- les substances inhibant la sulfatation de l'éthinylestradiol au niveau intestinal (par ex. acide ascorbique ou paracétamol) ;
- atorvastatine (augmentation de 20% de l'aire sous la courbe (ASC) de l'éthinylestradiol) ;
- les substances inhibitrices enzymatiques hépatiques telles que les antimycosiques imidazolés (par ex. fluconazole), indinavir, troléandomycine.

Effets de BELARA sur d'autres médicaments.

Les contraceptifs oraux peuvent affecter le métabolisme de certaines autres substances actives. Ainsi, les concentrations tissulaires ou plasmatiques peuvent soit augmenter soit diminuer.

- par inhibition enzymatique hépatique entraînant une augmentation des concentrations sériques tel que diazépam (et autres benzodiazépines métabolisées par hydroxylation), ciclosporine, théophylline, prednisolone;
- par induction enzymatique hépatique (glucuroconjugaison) entraînant une diminution des concentrations sériques : lamotrigine, clofibrate, paracétamol, morphine et lorazépam.

Le besoin en insuline ou en anti diabétique oral peut être modifié en raison des effets sur les niveaux de quantité de glucose tolérée (voir rubrique 4.4).

Ceci peut s'appliquer aux médicaments pris récemment.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du médicament prescrit devra être contrôlé en vue des interactions éventuelles avec BELARA.

Tests biologiques :

L'utilisation de contraceptifs stéroïdiens 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 corticostéroïde-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

BELARA n'est pas indiqué au cours de la grossesse. Toute grossesse potentielle doit être écartée avant le début de l'administration du médicament. Si une grossesse survient au cours de la prise de BELARA, le traitement doit être immédiatement interrompu. De nombreuses études épidémiologiques n'ont montré aucune preuve clinique d'effets tératogènes ou de toxicité fœtale lors de la prise accidentelle d'œstrogènes pendant la grossesse en association avec d'autres progestatifs dans des doses similaires à celles présentes dans BELARA. Bien que les expériences sur les animaux aient identifié une toxicité reproductive (voir rubrique 5.3), les données cliniques sur plus de 330 femmes enceintes exposées à l'acétate de chlormadinone n'ont identifié aucun effet embryotoxique.

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

Allaitement

L'allaitement peut être affecté par les œstrogènes, ces derniers pouvant influencer sur la quantité et la composition du lait maternel. De petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait maternel et affecter l'enfant. Par conséquent, BELARA ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

a/ Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des études cliniques (> 20%) sont: saignements irréguliers au cours du cycle, spottings, céphalées et douleurs mammaires. Les saignements irréguliers diminuent habituellement avec la durée de la prise de BELARA.

b/ Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de BELARA dans une étude clinique chez 1629 femmes.

| Fréquence des effets secondaires/ classification système-organes (MedDRA 17.1) | Très fréquent (? 1/10) | Fréquent (? 1/100 à < 1/10) | Peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100) | Rare (? 1/10 000 à < 1/1 000) | Très rare (< 1/10 000) | F in (n e la d |
|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Infections et infestations | | | Candidose vaginale | Vulvovaginite | | |

| Fréquence des effets secondaires/ classification système-organe (MedDRA 17.1) | Très fréquent (? 1/10) | Fréquent (? 1/100 à < 1/10) | Peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100) | Rare (? 1/10 000 à < 1/1 000) | Très rare (< 1/10000) | F in (n es d |
|---|---------------------------|---|---|--|--------------------------|--|
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) | | | Adénofibrome du sein | | | |
| Affections du système immunitaire | | | Hypersensibilité médicamenteuse (y compris réactions allergiques cutanées) | | | Ex de sy de ?d hé ac |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | Dyslipidémie incluant hypertriglycéridémie | Augmentation de l'appétit | | |
| Affections psychiatriques | | Etat dépressif, nervosité, irritabilité | Diminution de la libido | | | |
| Affections du système nerveux | | Vertige migraine (avec ou sans aggravation) | | | | |
| Affections oculaires | | Troubles visuels | | Conjonctivite, intolérance aux lentilles de contact. | | |
| Affections auditives et du labyrinthe | | | | Perte brutale de l'audition, acouphènes, | | |
| Affections vasculaires | | | | Hypertension, hypotension, collapsus circulatoire, varices, thromboembolie veineuse (TEV) ou artérielle (TEA)* | | |
| Affections gastro-intestinales | Nausées | Vomissements | Douleur abdominale, ballonnements et diarrhées. | | | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Acné | Troubles de la pigmentation anormale, chloasma, alopecie, sécheresse cutanée, hyperhidrose. | Urticaire, eczéma, érythème, prurit, aggravation de psoriasis, hypertrichose | Erythème noueux | |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | | Sensation de lourdeur | Douleur dorsale, troubles musculaires | | | |

| Fréquence des effets secondaires/ classification système-organes (MedDRA 17.1) | Très fréquent (? 1/10) | Fréquent (? 1/100 à < 1/10) | Peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100) | Rare (? 1/10 000 à < 1/1 000) | Très rare (< 1/10000) | F in (n es d |
|--|--|--|---------------------------------------|--|--------------------------|------------------------------|
| Affections des organes de reproduction et du sein | Écoulement vaginal, dysménorrhée, aménorrhée | Douleurs abdominales basses | Galactorrhée | Hypertrophie mammaire, ménorragie, syndrome prémenstruel | | |
| Troubles généraux et du site d'administration | | Fatigue, ?dème, prise de poids | | | | |
| Investigations | | Augmentation de la pression artérielle | | | | |

*voir paragraphe « Description d'effets indésirables sélectionnés »

Des effets indésirables suivants ont aussi été rapportés associés aux substances actives éthinylestradiol et acétate de chlormadinone dans l'utilisation post marketing : asthénie et réactions allergiques, y compris ?dème de Quincke.

« Description d'effets indésirables sélectionnés »

Les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés chez des femmes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés (CHC) contenant 0,03 mg d'éthinylestradiol et 2 mg d'acétate de chlormadinone :

- 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 ;
- une augmentation du risque de troubles de la voie biliaire principale a été rapportés dans plusieurs études lors de l'utilisation de CHC au long cours ;
- de rares cas de tumeurs hépatiques bénignes, et très rarement, malignes, ont été rapportés lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux et dans des cas isolés une hémorragie intra-abdominale menaçant le pronostic vital a été observée (voir rubrique 4.4) ;
- aggravation de maladie inflammatoire chronique intestinale (maladie de Crohn, colite ulcéreuse (voir rubrique 4.4).

Pour les autres effets secondaires tels que cancer du col de l'utérus ou du sein, voir rubrique 4.4.

Interactions

Des interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) peuvent entraîner des métrorragies et/ou un échec de la contraception (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

Aucune information sur les effets indésirables graves n'a été rapportée en cas de surdosage. Les symptômes suivants sont susceptibles d'apparaître : nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, petits saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique. Un monitoring des électrolytes et des paramètres hépatiques peut être nécessaire dans de rares cas.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale ; Progestatifs et œstrogènes, associations fixes, code ATC: G03AA15.

Mécanisme d'action

La prise continue de BELARA sur 21 jours provoque la suppression de la sécrétion hypophysaire de FSH et de LH et donc une suppression de l'ovulation. L'endomètre prolifère et est à l'origine de la transformation sécrétoire. De même, la consistance de la glaire cervicale change, ce qui réduit la migration du sperme dans le canal cervical et modifie la motilité du sperme.

La dose journalière minimale d'acétate de chlormadinone nécessaire pour une suppression complète de l'ovulation est de 1,7 mg, celle pour une transformation complète de l'endomètre est de 25 mg par cycle.

L'acétate de chlormadinone est un progestatif de synthèse anti-androgène.

Son effet est basé sur sa capacité à déplacer les androgènes de leurs récepteurs.

Efficacité et sécurité clinique

Lors de l'administration de BELARA dans les essais cliniques effectués sur 1 655 femmes et sur une durée allant jusqu'à 2 ans (soit 22 000 cycles menstruels), 12 grossesses ont été observées. Parmi ces grossesses, 7 sont dues à des erreurs d'administration ou des maladies associées entraînant nausées et vomissements, ou des prises de médicaments concomitants connus pour réduire l'effet contraceptif.

| Type d'utilisation | Nombre de grossesses | Indice de Pearl | Intervalle de confiance à 95 % |
|----------------------|----------------------|-----------------|--------------------------------|
| Utilisation type | 12 | 0,698 | [0,389 ; 1,183] |
| Utilisation parfaite | 5 | 0,291 | [0,115 ; 0,650] |

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Acétate de chlormadinone (ACM)

Absorption

Après l'administration orale, l'acétate de chlormadinone est rapidement et presque totalement absorbé. Sa biodisponibilité est élevée car non soumis à l'effet de premier passage hépatique. La concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de 1,0 à 2,0 heures.

Distribution

La fraction de l'ACM liée aux protéines plasmatiques humaines, principalement l'albumine, représente plus de 95 %. L'ACM n'a pas d'affinité de liaison avec la SHBG. L'ACM est principalement stocké dans les tissus adipeux.

Biotransformation

Après réactions de réduction, d'oxydation, de conjugaison (par le glucuronide et le sulfate), l'acétate de chlormadinone est métabolisé en plusieurs métabolites. Les principaux métabolites chez l'Homme sont le 3[?]-et le 3[?]-hydroxy-ACM dont les demi-vies ne sont pas sensiblement différentes de celles de l'ACM non métabolisé. Les métabolites 3[?]- et 3[?]- hydroxy présentent une activité anti androgène similaire à celle de la molécule mère. Dans l'urine, les métabolites se trouvent principalement sous forme conjuguée. Après clivage enzymatique, les autres métabolites sont le 2a-hydroxy- ACM et les métabolites dihydroxy et 3-hydroxy.

Élimination

La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique est d'environ 34 heures (après dose unique) et d'environ 36 à 39 heures (après doses multiples). L'ACM et ses métabolites sont excrétés par voie rénale et dans les fèces en quantités équivalentes après administration orale.

Ethinylestradiol (EE)

Absorption

L'EE est rapidement et presque totalement absorbé après administration orale; le pic plasmatique est atteint au bout de 1 heure et demie. Après effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité absolue est d'environ 40 % mais peut varier en fonction des individus (20 à 65 %).

Distribution

Les concentrations plasmatiques en éthinylestradiol rapportées dans la littérature varient considérablement. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 98 % (essentiellement l'albumine).

Biotransformation

Comme les estrogènes naturels, l'EE est biotransformé par hydroxylation (cytochrome P- 450) et aboutit à la formation du métabolite principal, le 2-hydroxy-EE, métabolisé en plusieurs métabolites et conjugués. L'EE est métabolisé au niveau du foie et de l'intestin grêle. Dans l'urine, sont éliminés principalement des métabolites glucuroconjugués et dans la bile et le plasma, principalement des métabolites sulfates.

Elimination

La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique de l'EE est d'environ 12 à 14 heures. L'EE est excrété dans les urines et dans les fèces avec un rapport d'excrétion urine/fèces de 2/3. Après hydrolyse par les bactéries intestinales et passage dans la circulation entéro-hépatique, l'EE est excrété dans la bile sous forme de sulfate.

5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité aiguë des estrogènes est faible. En raison des différences marquées entre les espèces animale et humaine, le résultat des expériences sur les animaux avec des estrogènes n'ont qu'une valeur prédictive limitée pour l'utilisation chez l'homme. Chez l'animal, des doses faibles d'éthinylestradiol, produit de synthèse fréquemment utilisé dans les contraceptifs hormonaux, ont montré un effet embryolétal, avec des anomalies des voies urogénitales et féminisation des fœtus mâles. Ces effets sont spécifiques aux espèces.

L'acétate de chlormadinone a présenté des effets embryoléthaux chez le lapin, le rat et la souris. De plus, un effet tératogène a été observé à des doses embryotoxiques chez le lapin et à la plus faible dose testée (1 mg/kg/jour) chez la souris. L'extrapolation de ces données à l'espèce humaine reste incertaine.

D'après les études conventionnelles, les données précliniques sur la toxicité chronique, la génotoxicité et la carcinogénèse n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme à part ceux qui sont déjà décrits dans d'autres rubriques du RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone K30, stéarate de magnésium

Pelliculage: hypromellose, lactose monohydraté, macrogol 6000, propylène glycol, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

21 comprimés sous plaquettes en PVC/PVDC/Aluminium. Boîte de 1, 3, 6 ou 13 plaquettes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

GEDEON RICHTER PLC.

GYÖMR?I ÚT 19-21

1103 BUDAPEST

HONGRIE

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

- 34009 369 500 8 5 : 21 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium). Boîte de 1.

- 34009 369 501 4 6 : 21 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium). Boîte de 3.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I