
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CIBEL 0,250 mg/0,035 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 0,250 mg de norgestimate et 0,035 mg d'éthinylestradiol.

Excipient à effet notoire

Lactose 86 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimé bleu, rond, biconvexe portant la mention « C 250 » imprimée sur les deux faces. Chaque comprimé a un diamètre de 6,35 mm (6,25-6,45 mm) et une épaisseur de 2,5 mm (2,0-3,0 mm).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception féminine

La décision de prescrire CIBEL doit être prise en tenant compte des facteurs de risque existants de chaque femme, en particulier ceux de thromboembolie veineuse (TEV), et du risque de TEV associé à CIBEL par comparaison à celui d'autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Comment prendre CIBEL

Les comprimés doivent être pris tous les jours à environ la même heure, si nécessaire avec un peu de liquide, dans l'ordre indiqué sur la plaquette. La posologie est d'un comprimé par jour, pendant 21 jours consécutifs. Chaque nouvelle plaquette est entamée après un intervalle sans comprimés de 7 jours, au cours duquel une hémorragie de privation survient généralement. Celle-ci débute habituellement 2 à 3 jours après le dernier comprimé et il est possible qu'elle ne soit pas terminée au moment d'entamer la plaquette suivante.

Comment commencer à prendre CIBEL

– Absence d'utilisation de contraceptifs hormonaux au cours du mois écoulé

La femme doit commencer à prendre les comprimés au jour 1 de son cycle naturel (c.-à-d. le premier jour des règles).

– Il est possible de commencer la prise aux jours 2 à 5, mais une méthode de barrière complémentaire est alors recommandée pendant les 7 premiers jours du premier cycle.

Substitution d'un contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou patch transdermique)

La femme doit de préférence commencer à prendre CIBEL le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) de son COC précédent, et au plus tard le lendemain du dernier jour de l'intervalle habituel sans comprimés ou de prise de comprimés placebos de son COC précédent. Si la femme utilisait un anneau vaginal ou un patch transdermique, elle doit de préférence commencer à utiliser CIBEL le jour du retrait, et au plus tard au moment où l'application suivante était prévue.

Substitution d'une méthode uniquement progestative (pilule, injection, implant uniquement progestatif) ou d'un système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif

La femme peut procéder à la substitution n'importe quel jour dans le cas de la pilule uniquement progestative, le jour du retrait dans le cas d'un implant ou d'un SIU ou au moment où l'injection suivante était prévue dans le cas d'un contraceptif injectable, mais il doit toujours lui être recommandé d'utiliser une méthode de barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

Après un avortement au premier trimestre de grossesse

La femme peut commencer le traitement immédiatement. Aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est dans ce cas nécessaire.

Après l'accouchement ou un avortement au deuxième trimestre de grossesse

Il doit être recommandé à la femme de commencer le traitement au jour 21 à 28 après l'accouchement ou l'avortement au deuxième trimestre. Si le traitement est instauré plus tard, la femme doit être incitée à utiliser une méthode de barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours. Toutefois, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il faut écarter l'éventualité d'une grossesse avant le début de l'utilisation du COC ou attendre les premières règles.

Pour les femmes allaitantes, voir rubrique 4.6.

Conduite à tenir lors d'oubli de comprimés

Si **moins de 12 heures** se sont écoulées depuis le moment prévu de la prise, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle se rend compte de l'oubli et prendre les comprimés suivants au moment prévu.

Si **plus de 12 heures** se sont écoulées depuis le moment prévu de la prise, la protection contraceptive pourrait être réduite. La conduite à tenir lors d'oubli de comprimés repose sur les deux règles de base suivantes :

1. La prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. Sept jours de prise ininterrompue des comprimés sont nécessaires pour obtenir une suppression adéquate de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

En conséquence, les recommandations suivantes peuvent être données dans la pratique quotidienne :

- **Semaine 1**

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle se rend compte de l'oubli, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle doit ensuite continuer de prendre les comprimés au moment prévu. Une méthode de contraception non hormonale fiable, comme le préservatif, doit par ailleurs être utilisée au cours des 7 jours suivants. L'éventualité d'une grossesse doit être envisagée en cas de relations sexuelles au cours des 7 jours précédents. Le risque de grossesse est d'autant plus important que le nombre de comprimés oubliés est élevé et que l'intervalle sans comprimés habituel est proche.

- **Semaine 2**

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle se rend compte de l'oubli, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle doit ensuite continuer de prendre les comprimés au moment prévu. Aucune précaution contraceptive supplémentaire n'est requise si la femme a pris ses comprimés correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, ou si la femme a oublié plus d'un comprimé, il doit cependant lui être recommandé d'utiliser une méthode de contraception non hormonale fiable pendant 7 jours.

- **Semaine 3**

Le risque de réduction de la protection contraceptive est maximal, en raison de l'imminence de l'intervalle sans comprimés. Il reste néanmoins possible de préserver cette protection en ajustant le calendrier de prise des comprimés. Aucune précaution contraceptive supplémentaire n'est donc nécessaire en cas de recours à l'une des deux options ci-dessous, pour autant que la femme ait pris tous les comprimés correctement dans les 7 jours précédant le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, il doit lui être recommandé de choisir la première de ces deux options et d'utiliser en outre une méthode de contraception non hormonale fiable pendant les 7 jours suivants.

1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle se rend compte de l'oubli, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle doit ensuite continuer de prendre les comprimés au moment prévu. La plaquette suivante doit être entamée dès la fin de la plaquette en cours, c.-à-d. qu'aucun intervalle ne doit être ménagé entre les plaquettes. Il est peu probable que l'utilisatrice présente une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette, mais un saignement intermenstruel ou un *spotting* sont possibles lors des jours de prise d'un comprimé.
2. Il peut également être conseillé à la femme d'interrompre la prise des comprimés de la plaquette en cours. Elle doit alors respecter un intervalle sans comprimés de 7 jours maximum (y compris les jours d'oubli du comprimé) avant de passer à la plaquette suivante.

L'éventualité d'une grossesse doit être envisagée si la femme ne présente pas d'hémorragie de privation au cours du premier intervalle sans comprimés de 7 jours normal après l'oubli de comprimés.

Comment différer une hémorragie de privation

Pour différer les règles, la femme doit entamer une nouvelle plaquette de CIBEL sans ménager d'intervalle sans comprimés. Cette prolongation peut se poursuivre aussi longtemps qu'elle le souhaite jusqu'à la fin de la deuxième plaquette. Au cours de la prolongation, un saignement intermenstruel ou un *spotting* est possible. Le traitement habituel par CIBEL est ensuite repris après un intervalle sans comprimés normal.

Pour déplacer les règles à un jour de la semaine autre que celui associé au calendrier en cours, il peut être recommandé à la femme de raccourcir son intervalle sans comprimés suivant d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue d'un saignement intermenstruel ou d'un *spotting* pendant la plaquette suivante est important (comme c'est le cas lorsque les règles sont différées).

Recommandations en cas de perturbations gastro-intestinales

En cas de perturbations gastro-intestinales sévères (p. ex., vomissements ou diarrhée), l'absorption peut ne pas être complète et des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises. Si des vomissements surviennent dans les 3 à 4 heures après la prise d'un comprimé actif, un nouveau comprimé (de substitution) doit être pris aussi rapidement que possible. Le nouveau comprimé doit si possible être pris dans les 12 heures suivant le moment habituel de la prise. Les recommandations relatives aux comprimés oubliés fournies à la rubrique 4.2 « Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés » s'appliquent si plus de 12 heures se sont écoulées. Si la femme ne veut pas modifier son calendrier habituel de prise des comprimés, elle doit prendre le ou les comprimés supplémentaires dans une autre plaquette.

Populations spéciales

Personnes âgées

L'utilisation de ce produit n'est pas indiquée chez les femmes ménopausées.

Population pédiatrique

L'utilisation de ce produit avant la ménarche n'est pas indiquée.

Mode d'administration Oral

CIBEL peut être pris avec ou sans nourriture, si nécessaire avec une petite quantité d'eau.

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'une de ces situations survient pendant l'utilisation de CHC, la prise du produit doit être arrêtée immédiatement.

- Présence ou risque de thromboembolie veineuse (TEV)
 - Thromboembolie veineuse – TEV existante (prise d'anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex., thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
 - Prédilection héréditaire ou acquise connue à la thromboembolie veineuse, dont résistance à la PCA (y compris facteur V de Leiden), déficit en antithrombine III, déficit en protéine C et déficit en protéine S.
 - Intervention chirurgicale lourde avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4).
 - Risque élevé de thromboembolie veineuse en raison de la présence de plusieurs facteurs de risque (voir rubrique 4.4).
- Présence ou risque de thromboembolie artérielle (TEA)
 - Thromboembolie artérielle – thromboembolie artérielle existante, antécédents de thromboembolie artérielle (p. ex., infarctus du myocarde) ou d'état prodromique (p. ex., angor).
 - Maladie cérébrovasculaire – AVC existant, antécédents d'AVC ou d'état prodromique (p. ex., accident ischémique transitoire [AIT]).
 - Prédilection héréditaire ou acquise connue à la thromboembolie artérielle, dont hyperhomocystéinémie et anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique).
 - Antécédents de migraines associées à des symptômes neurologiques focaux.
 - Risque élevé de thromboembolie artérielle en raison de la présence de plusieurs facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque grave, dont :
 - diabète sucré associé à des symptômes vasculaires ;
 - hypertension sévère ;
 - dyslipoprotéinémie sévère.
- Présence ou antécédents de maladie hépatique sévère, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale.
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Affections malignes avérées ou suspectées des organes génitaux ou du sein, en cas de dépendance aux stéroïdes sexuels.
- Hyperplasie de l'endomètre.
- Saignement vaginal non diagnostiqué.
- Ictère cholestatique de la grossesse ou ictère lors d'une prise antérieure de la pilule.
- Valvulopathie cardiaque compliquée.
- Présence ou antécédents de pancréatite, en cas d'association avec une hypertriglycéridémie sévère.
- Grossesse avérée ou suspectée.
- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Utilisation concomitante avec les médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir ou de médicaments contenant du glécaprévir / pibrentasvir ou

- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (voir rubrique 4.5).
- Utilisation concomitante avec l'acide tranexamique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

En présence de l'un des facteurs de risque/affections mentionnés ci-après, le bien-fondé de la prise de CIBEL doit être discuté avec la femme.

En cas d'aggravation ou de première survenue de l'un de ces facteurs de risque ou affections, il doit être recommandé à la femme de contacter son médecin afin de déterminer si l'utilisation de CIBEL doit être interrompue.

Risque de thromboembolie veineuse (TEV)

L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) accroît le risque de thromboembolie veineuse (TEV) par rapport à l'absence d'utilisation. **Les produits contenant du lévonorgestrel, du norgestimate (y compris CIBEL) ou de la noréthistérone sont associés au risque le plus faible de TEV. La décision d'utiliser CIBEL doit être prise après une discussion avec la femme, pour s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à ce médicament, comment ses facteurs de risque existants influent sur ce risque et que son risque de TEV est maximal au cours de la toute première année d'utilisation. Il semblerait par ailleurs que le risque soit augmenté lorsqu'un CHC est redémarré après une pause de 4 semaines ou plus.**

Sur 10 000 femmes non enceintes n'utilisant pas de CHC, environ deux seront victimes d'une TEV sur une période d'un an. Néanmoins, le risque peut être beaucoup plus élevé chez certaines femmes, en fonction des facteurs de risque sous-jacents (voir ci-dessous).

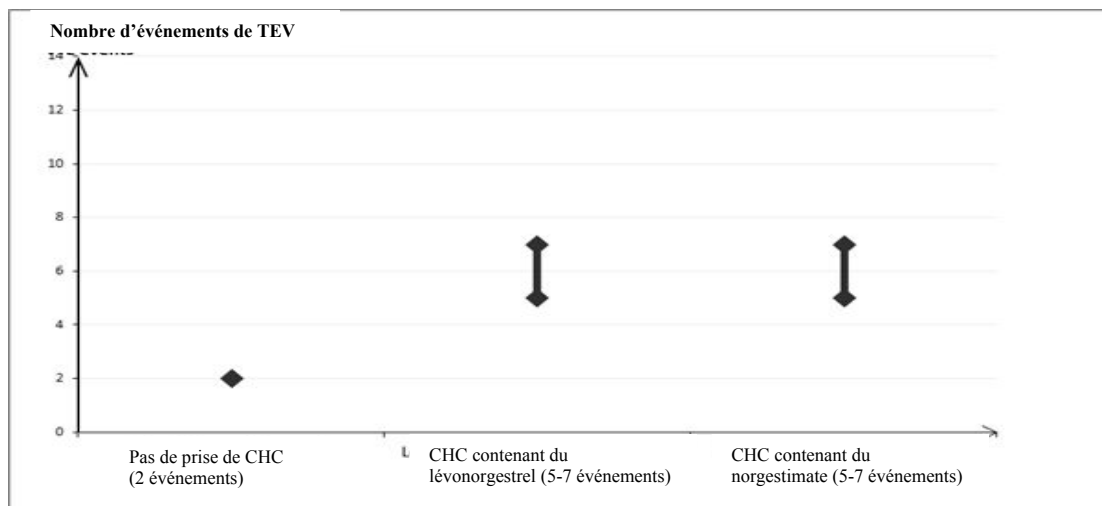
On estime que sur 10 000 femmes utilisant un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6¹ seront victimes d'une TEV sur une période d'un an.

Les données probantes actuelles suggèrent que le risque de TEV est similaire avec les CHC contenant du norgestimate et les CHC contenant du lévonorgestrel.

Ce nombre de TEV par an est inférieur au nombre attendu chez les femmes pendant la grossesse ou la période post-partum.

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

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



Des cas extrêmement rares de thrombose ont été rapportés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, comme les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV

Chez les utilisatrices de CHC, le risque de complications thromboemboliques veineuses peut être considérablement accru en présence d'un et, à plus forte raison, de plusieurs facteurs de risque supplémentaires (voir tableau).

CIBEL est contre-indiqué chez les femmes ayant plusieurs facteurs de risque les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme a 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 ; son risque total de TEV doit dans ce cas être considéré. Un CHC ne doit pas être prescrit si le rapport entre les bénéfices et les risques est jugé négatif (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'augmentation de l'IMC accroît considérablement le risque. Il est particulièrement important d'en tenir compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale lourde, toute intervention chirurgicale aux jambes ou au bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : une immobilisation temporaire, y compris un voyage aérien > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, notamment en présence d'autres facteurs de risque	Dans ces circonstances, il est conseillé d'interrompre l'utilisation du patch/de la pilule/de l'anneau (en cas d'intervention chirurgicale non urgente, au moins 4 semaines à l'avance) et de ne la reprendre que 2 semaines après remobilisation complète. Une autre méthode de contraception doit être employée pour éviter une grossesse non désirée. Un traitement antithrombotique doit être envisagé si CIBEL n'a pas été interrompu à l'avance.
Présence d'antécédents familiaux (thromboembolie veineuse dans la fratrie ou chez l'un des parents, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de suspicion d'une prédisposition héréditaire, la femme doit être orientée vers un spécialiste afin de recevoir des conseils avant de décider d'utiliser tout CHC.
Autres affections associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
Âge relativement élevé	En particulier au-delà de 35 ans.

¹ Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes, sur la base d'un risque relatif d'environ 2,3 à 3,6 pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à l'absence d'utilisation.

Il n'existe pas de consensus sur le rôle potentiel des varices et de la thrombophlébite superficielle dans la survenue ou la progression de la thrombose veineuse.

Le risque accru de thromboembolie pendant la grossesse, et plus encore durant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être pris en compte (pour plus de détails, voir rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement »).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

En cas de symptômes, la femme doit être incitée à consulter d'urgence un médecin, en l'informant qu'elle prend un CHC.

Les symptômes de thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent comprendre :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans la jambe pouvant n'être perçue qu'en position debout ou durant la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou autre changement de couleur de la peau au niveau de la jambe touchée.

Les symptômes d'embolie pulmonaire (EP) peuvent comprendre :

- apparition soudaine d'une respiration rapide ou d'un essoufflement inexplicable ;
- toux soudaine pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissement ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

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

Les autres signes d'occlusion vasculaire peuvent comprendre : douleur soudaine, gonflement et léger bleuissement d'un membre.

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. La perte de la vision survient parfois presque immédiatement.

Risque de thromboembolie artérielle (TEA)

Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation de CHC à un risque accru de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex., accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thromboemboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA

Chez les femmes utilisant un CHC, le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'un accident cérébrovasculaire s'accroît en présence de facteurs de risque (voir tableau). CIBEL est contre-indiqué chez les femmes ayant un facteur de risque grave ou plusieurs facteurs de risque de TEA les exposant à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme a 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 ; son risque total doit dans ce cas être considéré. Un CHC ne doit pas être prescrit si le rapport entre les bénéfices et les risques est jugé négatif (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Âge relativement élevé	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes souhaitant utiliser un CHC de ne pas fumer. Les femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer doivent être fortement encouragées à utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'augmentation de l'IMC accroît considérablement le risque. Il est particulièrement important d'en tenir compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Présence d'antécédents familiaux (thromboembolie artérielle dans la fratrie ou chez l'un des parents, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de suspicion d'une prédisposition héréditaire, la femme doit être orientée vers un spécialiste afin de recevoir des conseils avant de décider d'utiliser tout CHC.
Migraines	Une augmentation de la fréquence ou de la sévérité des migraines (qui pourrait constituer le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut être un motif d'arrêt immédiat de l'utilisation de CHC.
Autres affections associées à des événements vasculaires indésirables	Diabète sucré, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA

En cas de symptômes, la femme doit être incitée à consulter d'urgence un médecin, en l'informant qu'elle prend un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent comprendre :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un seul côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés de marche, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés d'élocution ou de compréhension ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalées soudaines, sévères ou prolongées sans cause connue ;
- perte de connaissance (évanouissement) avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent que l'événement est un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes d'infarctus du myocarde (IM) peuvent comprendre :

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

Adénomes hépatiques

Des cas rares de tumeurs hépatiques bénignes et plus rares encore de tumeurs hépatiques malignes ont été rapportés chez les utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont provoqué des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. Une tumeur hépatique doit être envisagée dans le cadre du diagnostic

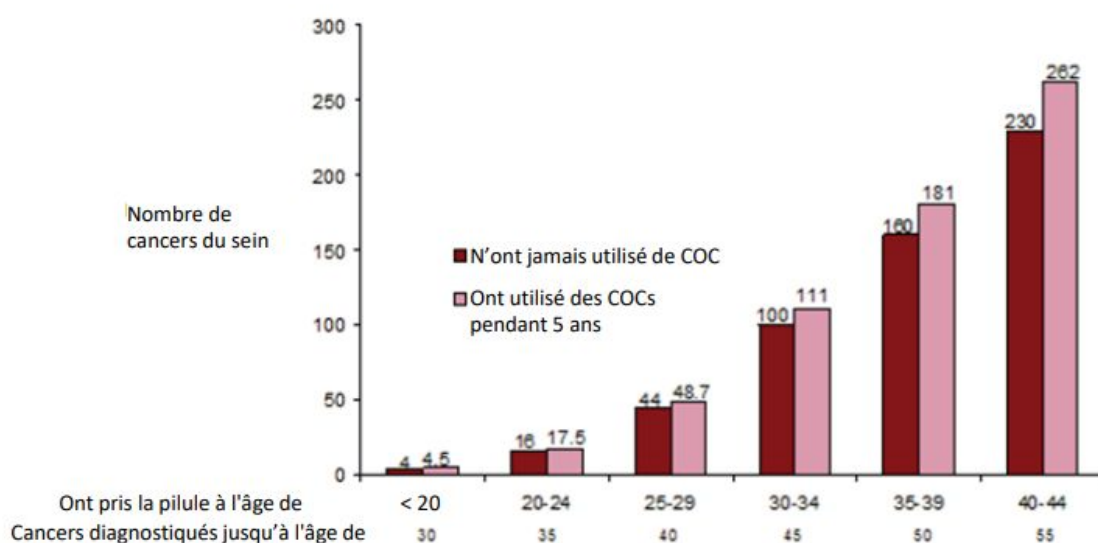
différentiel lorsqu'une femme prenant des COC montre une forte douleur abdominale haute, une augmentation du volume du foie ou des signes d'hémorragie intra-abdominale.

Cancer du sein

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu à une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de diagnostic de cancer du sein chez les femmes sous traitement par COC. Cette augmentation observée du risque pourrait être due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC ou à une combinaison de ces deux facteurs. Les cancers du sein supplémentaires diagnostiqués chez les femmes prenant ou ayant pris des COC au cours des 10 années précédentes ont plus de chances d'être circonscrits au sein que ceux des femmes n'ayant jamais utilisé de COC. Le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, qu'elles prennent ou non des COC. Ce risque de base augmente avec l'âge, mais le nombre plus élevé de cancers du sein diagnostiqués chez les femmes prenant ou ayant pris des COC est faible en regard du risque général de cancer du sein (voir diagramme à barres). Chez les utilisatrices de COC, le principal facteur de risque de cancer du sein est l'âge d'arrêt des COC : un diagnostic de cancer du sein est d'autant plus probable que l'arrêt est tardif. La durée d'utilisation est moins déterminante et le risque excédentaire s'atténue graduellement après l'arrêt des COC, jusqu'à disparaître complètement après 10 ans.

L'augmentation possible du risque de cancer du sein doit être discutée avec la femme et confrontée aux avantages des COC, en tenant compte des données probantes montrant qu'ils assurent une protection substantielle contre le risque de certains autres cancers (p. ex., cancer de l'ovaire et de l'endomètre).

Nombre cumulé estimé de cancers du sein pour 10000 femmes diagnostiqués en 5 ans d'utilisation et jusqu'à 10 ans après l'arrêt des COCs, par rapport au nombre de cancers du sein diagnostiqués chez 10 000 femmes n'ayant jamais utilisé de COC



Cancer du col de l'utérus

Certaines études épidémiologiques ont mis en évidence un risque accru de cancer du col de l'utérus en cas d'utilisation prolongée de COC (> 5 ans), mais l'influence exacte de variables de confusion telles que le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le virus du papillome humain (VPH) sur ce risque reste controversée.

Autres tumeurs

L'utilisation de COC à dosage élevé (50 µg d'éthinylestradiol) réduit le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. On ignore encore si cette diminution concerne également les COC à dosage plus faible.

Autres pathologies

- Les femmes atteintes ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie pourraient présenter un risque accru de pancréatite en cas d'utilisation de CHC.
- De légères augmentations de la pression artérielle ont été signalées chez de nombreuses femmes prenant des CHC, mais les augmentations cliniquement significatives sont rares. Aucun lien n'a été établi entre l'utilisation de CHC et l'hypertension clinique. En cas de survenue d'une hypertension cliniquement significative prolongée pendant l'utilisation d'un CHC, il est cependant plus prudent que le médecin interrompe la prise du CHC et traite l'hypertension. Si jugé opportun, l'utilisation du CHC peut être reprise une fois que le traitement antihypertenseur a permis de rétablir des valeurs normales de pression artérielle.
- La survenue ou la détérioration des affections suivantes a été rapportée tant lors de grossesse que lors d'utilisation de CHC, mais il n'existe pas de preuves concluantes d'une association avec l'utilisation de CHC : ictère et/ou prurit liés à une cholestase ; formation de calculs biliaires ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpès gestationis ; perte de l'audition liée à une otosclérose ; dépression sévère ou antécédents de cette affection.
- Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber les symptômes d'œdème de Quincke héréditaire ou acquis.
- L'humeur dépressive et la dépression sont des effets indésirables notoires des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et est un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il doit être recommandé aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après l'instauration du traitement.
- Les perturbations aiguës ou chroniques de la fonction hépatique peuvent exiger d'interrompre l'utilisation de CHC jusqu'à la normalisation des marqueurs hépatiques. A la suite d'une hépatite, au moins trois mois doivent s'écouler à compter de la normalisation des tests de la fonction hépatique avant d'administrer un CHC. La récurrence d'un ictère cholestatique survenu initialement pendant la grossesse ou une utilisation antérieure de stéroïdes sexuels impose d'arrêter la prise de CHC. Des maladies de la vésicule biliaire, comme la cholécystite et la cholélithiase, ont été associées à l'utilisation de CHC.
- Bien que les COC puissent influencer sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance du glucose, rien n'indique qu'il soit nécessaire de modifier le schéma thérapeutique chez les diabétiques utilisant des COC à faible dose (contenant < 50 µg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant faire l'objet d'un suivi attentif, notamment au début de l'utilisation d'un COC.
- L'aggravation d'une épilepsie, d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique a été associée à l'utilisation de CHC.
- Un chloasma peut occasionnellement survenir, particulièrement chez les femmes ayant présenté ce trouble au cours d'une grossesse. Les femmes prédisposées au chloasma doivent éviter toute exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets pendant la prise de CHC.

Toutes ces informations doivent être prises en compte lors de la prescription de ce CHC, ainsi que pour la formulation de recommandations concernant le choix d'une ou plusieurs méthodes de contraception.

Examen médical/consultation

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par CIBEL, les antécédents médicaux complets (y compris familiaux) doivent être établis et l'éventualité d'une grossesse doit être écartée. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique être réalisé, en gardant 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 de la femme sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque de CIBEL par comparaison avec celui d'autres CHC, les symptômes de TEV et de TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être demandé à la femme de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être basées sur les directives de pratique reconnues et être adaptées

à chaque femme.

La femme doit être avertie que les contraceptifs oraux ne protègent pas contre une infection par le VIH (sida) et d'autres maladies sexuellement transmissibles.

Réduction de l'efficacité

L'efficacité des CHC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de vomissements (voir rubrique 4.2) ou de prise de médicaments concomitants (voir rubrique 4.5).

Saignements irréguliers Des saignements irréguliers (*spotting* ou saignement intermenstruel) peuvent se produire avec tous les CHC, spécialement au cours du premier mois d'utilisation. L'évaluation de tout saignement irrégulier n'est donc pertinente qu'après un intervalle d'adaptation d'environ trois cycles.

Si des saignements irréguliers persistent ou se manifestent après des cycles normaux, des causes non hormonales doivent être envisagées et des mesures diagnostiques adéquates sont indiquées pour exclure une affection maligne ou une grossesse. Ces mesures peuvent inclure un curetage.

Chez certaines femmes, l'hémorragie de privation peut ne pas survenir pendant l'intervalle sans comprimés. Si le CHC a été pris conformément aux instructions de la rubrique 4.2, une grossesse est peu probable. Toutefois, si le CHC n'a pas été pris conformément à ces instructions avant la première hémorragie de privation manquée ou si deux hémorragies de privation sont manquées, l'éventualité d'une grossesse doit être écartée avant de poursuivre l'utilisation du CHC.

Excipients

Les comprimés contiennent du lactose. Les patientes souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Remarque : le résumé des caractéristiques du produit des médicaments concomitants doit être consulté pour prendre connaissance des interactions potentielles.

Interactions pharmacodynamiques

Lors d'essais cliniques au cours desquels les médicaments contenant une association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et le dasabuvir, avec ou sans ribavirine, ont été administrés pour traiter une infection par le virus de l'hépatite C (VHC), des augmentations de l'ALAT (transaminase) dépassant 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) sont survenues à une fréquence significativement plus élevée chez les femmes prenant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). En outre, chez les patientes traitées par glécaprèvir / pibrentasvir, ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir a observé une augmentation du taux d'ALAT chez les femmes qui utilisent des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, comme les CHC (voir rubrique 4.3).

Les utilisatrices de CIBEL doivent donc passer à une méthode de contraception alternative (p. ex., contraception uniquement progestative ou méthodes non hormonales) avant de commencer à prendre cette association thérapeutique. CIBEL peut être redémarré 2 semaines après la fin de l'administration de cette association thérapeutique.

Effets d'autres médicaments sur CIBEL

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomiales, qui peuvent causer une augmentation de la clairance des hormones sexuelles susceptible d'entraîner un saignement intermenstruel et/ou un échec contraceptif.

Prise en charge

L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement constatée après quelques semaines. Après l'arrêt du traitement médicamenteux, l'induction enzymatique peut se maintenir environ 4 semaines.

Traitement à court terme

Les femmes traitées par des inducteurs enzymatiques doivent utiliser temporairement une méthode de barrière ou une autre méthode de contraception en plus du COC. La méthode de barrière doit être utilisée tout au long du traitement médicamenteux concomitant et jusqu'à 28 jours après son interruption.

Si le traitement médicamenteux se poursuit après la fin de la plaquette de COC en cours, la plaquette suivante doit être entamée immédiatement, en supprimant l'intervalle sans comprimés habituel.

Traitement à long terme

L'ajout d'une méthode de contraception non hormonale fiable est recommandé chez les femmes recevant un traitement à long terme par des substances actives provoquant une induction enzymatique.

Les interactions suivantes ont été décrites dans la littérature :

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

Par exemple barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine, médicaments contre le VIH tels que ritonavir, névirapine et éfavirenz, et potentiellement felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), une plante médicinale.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des COC :

Lors de coadministration avec des COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations avec les inhibiteurs de la protéase du VHC, peuvent augmenter ou diminuer la concentration plasmatique de l'œstrogène ou du progestatif. L'effet net de ces changements peut avoir un impact clinique dans certains cas.

Le résumé des caractéristiques du produit des médicaments contre le VIH/VHC concomitants doit être consulté pour prendre connaissance des interactions potentielles et des éventuelles recommandations afférentes. En cas de doute, les femmes recevant un traitement par inhibiteurs de la protéase ou inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse doivent utiliser une méthode contraceptive de barrière complémentaire.

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques) :

L'importance clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques est inconnue à ce jour.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter la concentration plasmatique de l'œstrogène ou du progestatif, ou des deux.

En cas de prise concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol, des doses de 60 à 120 mg/j d'étoricoxib se sont avérées augmenter la concentration plasmatique de l'éthinylestradiol d'un facteur 1,4 à 1,6, respectivement.

CIBEL sur d'autres médicaments

Les contraceptifs oraux peuvent affecter le métabolisme de certaines autres substances actives, dont les

concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent dès lors être augmentées (p. ex., ciclosporine) ou diminuées (p. ex., lamotrigine).

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol cause une inhibition de la clairance des substrats du CYP1A2 à l'origine d'une augmentation faible (p. ex., théophylline) ou modérée (p. ex., tizanidine) de leur concentration plasmatique.

Analyses biologiques

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer sur les résultats de certaines analyses biologiques, comme les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques de protéines (transporteuses) comme la globuline liant les corticoïdes et des fractions lipidiques/lipoprotéiques, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. En règle générale, les valeurs modifiées restent cependant dans la plage normale.

La contraception orale peut diminuer le taux sérique d'acide folique. Cela peut avoir une importance clinique si la femme tombe enceinte peu de temps après l'arrêt des contraceptifs oraux.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La prise de CIBEL doit être interrompue en cas de grossesse. La plupart des études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les nouveau-nés de femmes ayant utilisé des COC contenant de l'éthinylestradiol avant la grossesse ni d'effet tératogène en cas de prise accidentelle de COC contenant de l'éthinylestradiol au début de la grossesse. Le risque accru de TEV pendant le post-partum doit être pris en compte lors de la reprise du traitement par CIBEL (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

Les COC peuvent influencer sur l'allaitement en réduisant la quantité de lait maternel et en en modifiant la composition. En règle générale, l'utilisation de COC ne doit donc pas être recommandée tant que la mère allaitante n'a pas définitivement sevré son enfant. De faibles quantités des stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait lors de l'utilisation de COC. Ces quantités peuvent avoir un effet sur l'enfant.

Fertilité

CIBEL est indiqué pour la prévention de la grossesse. Des informations sur le retour de la fertilité sont fournies à la rubrique 5.1.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le tableau ci-dessous présente tous les EIM rapportés lors de l'utilisation de CIBEL dans les essais cliniques ou dans le cadre de l'expérience post-commercialisation sur les comprimés de norgestimate et d'éthinylestradiol.

Les catégories de fréquence fournies utilisent la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau des effets indésirables	
Classe de systèmes d'organes Catégorie de fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	
fréquent	infection des voies urinaires, infection vaginale
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</i>	
rare	kyste mammaire
fréquence indéterminée ¹	cancer du sein ² , adénome hépatique ² , tumeur bénigne du sein ² , hyperplasie nodulaire focale ² , fibroadénome du sein ²
<i>Affections du système immunitaire</i>	
fréquent	hypersensibilité
fréquence indéterminée ¹	Exacerbation des symptômes d'œdème de Quincke héréditaire ou acquis
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
fréquent	rétenction liquidienne
peu fréquent	fluctuation de poids, diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit
rare	trouble de l'appétit
fréquence indéterminée ¹	dyslipidémie ¹
<i>Affections psychiatriques</i>	
fréquent	dépression, nervosité, altération de l'humeur, insomnie
peu fréquent	anxiété, trouble de la libido
<i>Affections du système nerveux</i>	
très fréquent	céphalées
fréquent	migraines, sensations vertigineuses
peu fréquent	syncope, paresthésie
fréquence indéterminée ¹	convulsions ¹
<i>Affections oculaires</i>	
peu fréquent	déficience visuelle, œil sec
fréquence indéterminée ¹	intolérance aux lentilles de contact ¹
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
rare	vertiges
<i>Affections cardiaques</i>	
peu fréquent	palpitations
rare	tachycardie

Tableau des effets indésirables	
Classe de systèmes d'organes Catégorie de fréquence	Effet indésirable
<i>Affections vasculaires</i>	
peu fréquent	thrombose ² , hypertension, bouffée de chaleur
rare	thromboembolie veineuse et artérielle ² , y compris accident cérébrovasculaire, thrombose vasculaire rétinienne, infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire
fréquence indéterminée	syndrome de Budd-Chiari ^{1,8}
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
peu fréquent	dyspnée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
très fréquent	trouble gastro-intestinal ^{3,4} , vomissements ⁵ , diarrhée ⁵ , nausées ⁴
fréquent	douleur gastro-intestinale, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, flatulence
rare	pancréatite
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
rare	hépatite ²
<i>Affection de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
fréquent	acné, éruption cutanée
peu fréquent	alopécie, hirsutisme, urticaire, prurit, érythème, changement de couleur de la peau
rare	hyperhidrose, réaction de photosensibilité
fréquence indéterminée ¹	œdème de Quincke ¹ , érythème noueux ¹ , sueurs nocturnes ¹
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
fréquent	spasmes musculaires, douleur dans un membre, dorsalgie ⁶
peu fréquent	myalgie
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
très fréquent	dysménorrhée ⁴ , métrorragie ⁴ , hémorragie de privation anormale ⁴
fréquent	aménorrhée ⁴ , écoulement génital, douleur mammaire
peu fréquent	écoulement mammaire, augmentation du volume mammaire, kyste ovarien, sécheresse vulvo-vaginale, dysplasie cervicale ²
rare	écoulement vaginal
fréquence indéterminée ¹	inhibition de la lactation ¹
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
fréquent	douleur thoracique, œdème, états asthéniques ⁷
Investigations	
fréquent	prise de poids
peu fréquent	perte de poids

- 1 Ces EIM post-commercialisation n'ont pas été observés lors des essais cliniques. L'incidence réelle de ces événements ne peut donc être estimée sur la base des données disponibles.
- 2 Voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et les sous-rubriques locales correspondantes.
- 3 Rapporté en tant que nausées ou vomissements.
- 4 L'incidence des EIM est rapportée par cycle ; la catégorie de fréquence est basée sur l'incidence cumulée la plus élevée dans le cycle 1 de traitement.
- 5 L'incidence des EIM est rapportée par cycle ; la catégorie de fréquence est basée sur l'incidence cumulée la plus élevée dans le cycle 12 de traitement.
- 6 Cette incidence calculée peut être légèrement supérieure à l'incidence réelle, le code du terme préférentiel « dorsalgie » (*Back pain*) de MedDRA ayant été attribué à plusieurs termes d'événement d'un même essai. Le terme préférentiel « dorsalgie » pourrait avoir été comptabilisé plusieurs fois si un même sujet a utilisé des termes différents pour rapporter un même événement.
- 7 Terme de haut niveau ; la catégorie de fréquence est basée sur l'incidence du terme préférentiel le plus courant au sein du terme de haut niveau d'« états asthéniques » (*asthenic conditions*) tiré des données cumulées des essais cliniques, à savoir la fatigue.
- 8 Y compris thrombose veineuse hépatique.

Description d'effets indésirables particuliers

Un risque accru d'événements thrombotiques et thromboemboliques artériels et veineux (dont infarctus du myocarde, AVC, accidents ischémiques transitoires, thrombose veineuse et embolie pulmonaire) a été observé chez les femmes prenant des CHC ; pour plus de détails, se reporter à la rubrique 4.4.

Les événements indésirables graves suivants, qui sont décrits à la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », ont été signalés chez les femmes prenant des CHC :

- Troubles thromboemboliques veineux.
- Troubles thromboemboliques artériels.
- Hypertension.
- Tumeurs hépatiques.
- Survenue ou détérioration d'affections dont l'association avec l'utilisation de CHC n'est pas concluante : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gestationis, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique.
- Chloasma.
- Les perturbations aiguës ou chroniques de la fonction hépatique peuvent exiger d'interrompre l'utilisation de CHC jusqu'à la normalisation des marqueurs hépatiques.
- Chez les femmes atteintes d'œdème de Quincke héréditaire, les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber les symptômes de la maladie.

La fréquence de diagnostic du cancer du sein est très légèrement accrue chez les utilisatrices de CHC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre excédentaire est faible au regard du risque général de cancer du sein. On ignore s'il existe un lien de cause à effet avec l'utilisation de CHC. Pour de plus amples informations, se reporter aux rubriques 4.3 et 4.4.

Interactions

L'interaction d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux peut être à l'origine d'un saignement intermenstruel et/ou d'un échec contraceptif (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

l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Aucun effet nocif grave n'a été rapporté après l'ingestion aiguë de fortes doses de contraceptifs oraux. Le surdosage peut provoquer nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et œstrogènes en associations fixes, code ATC : G03AA11

Mécanisme d'action

L'action de CIBEL repose sur le mécanisme de suppression des gonadotrophines résultant des activités œstrogéniques et progestatives de l'éthinylestradiol et du norgestimate.

L'effet contraceptif de CIBEL est la conséquence de l'interaction de divers facteurs, dont l'inhibition de l'ovulation et les changements de l'endomètre sont considérés comme les plus importants.

Effets pharmacodynamiques

Des études de liaison aux récepteurs et à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) ainsi que des études chez l'animal et l'être humain ont montré que tant le norgestimate (NGM) que la norelgestromine, le principal métabolite sérique du norgestimate après administration orale, font preuve d'une forte activité progestative et d'une androgénicité intrinsèque minimale, ce qui met en évidence l'action sélective de CIBEL. Associé à l'éthinylestradiol, le norgestimate ne neutralise pas les augmentations de la SHBG induites par les œstrogènes, ce qui fait baisser le taux de testostérone libre dans le sérum par rapport à la valeur initiale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Norgestimate

Absorption : le norgestimate est rapidement absorbé après administration orale. Après une administration unique ou multiple (trois cycles) de norgestimate/éthinylestradiol, la concentration sérique du norgestimate reste inférieure à la limite de quantification de la méthode de dosage (0,1 ng/ml). Des concentrations mesurables des métabolites du norgestimate, la norelgestromine et le norgestrel, sont présentes dans la circulation et les taux sériques maximaux sont atteints environ 1,5 heure après la dose. Après l'administration de 0,180 à 0,250 mg de norgestimate, l'augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la norelgestromine est proportionnelle à la dose.

Distribution : la norelgestromine et le norgestrel sont fortement liés (> 97 %) aux protéines du sérum. La norelgestromine se lie à l'albumine, mais pas à la SHBG, tandis que le norgestrel se lie principalement à la SHBG et de manière beaucoup plus limitée à l'albumine.

Des études ont montré que l'absence de liaison de la norelgestromine à la SHBG la distingue des autres progestatifs présents dans les contraceptifs oraux et joue un rôle clé en renforçant son activité biologique. Le norgestrel formé à partir du norgestimate se lie en revanche fortement à la SHBG, ce qui limite son activité biologique.

Métabolisme : un métabolisme de premier passage (intestinal et/ou hépatique) dégrade rapidement le norgestimate en norelgestromine (concentration sérique maximale observée dans les 2 heures) et en norgestrel, deux progestatifs pharmacologiquement actifs.

Élimination : la norelgestromine et le norgestrel subissent tous deux un métabolisme ultérieur et leurs métabolites sont éliminés par voies rénale et fécale. Les valeurs de demi-vie d'élimination à l'état d'équilibre ont été de 24,9 heures pour la norelgestromine et 45 heures pour le norgestrel. Après l'administration de ¹⁴C-norgestimate, 47 % de la radioactivité administrée ont été éliminés dans les urines et 37 % dans les selles.

Pharmacocinétique à l'état d'équilibre : après l'administration de 0,250 mg de norgestimate/0,035 mg d'éthinylestradiol, l'ASC_{0-24 h} moyenne à l'état d'équilibre a été (sur la base des taux sériques des fractions non liées à la SHBG) de 18,1 h.ng/ml pour la norelgestromine et 3,64 h.ng/ml pour le norgestrel. L'ASC du norgestrel après une telle administration équivaut à l'exposition après une dose de lévonorgestrel d'environ 30 microgrammes en association avec de l'éthinylestradiol.

Ethinylestradiol

Absorption : l'éthinylestradiol est rapidement absorbé après administration orale. Une concentration sérique d'éthinylestradiol est mesurable dans la demi-heure suivant l'administration et le taux maximal est atteint environ 1,2 heure après la dose.

Distribution : l'éthinylestradiol se lie fortement à la sérum-albumine.

Métabolisme : l'éthinylestradiol est métabolisé en divers métabolites hydroxylés et leurs conjugués glucuronides et sulfates.

Élimination : l'éthinylestradiol subit un métabolisme ultérieur et les métabolites sont éliminés par voies rénale et fécale. Des valeurs de demi-vie d'élimination à l'état d'équilibre de 10 à 15 heures ont été relevées pour l'éthinylestradiol.

5.3 Données de sécurité préclinique

Au-delà des effets attendus sur la reproduction, les données précliniques n'indiquent pas de risque particulier pour l'être humain lorsque le produit est utilisé conformément aux instructions d'administration. Cette conclusion est tirée des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction. Il convient toutefois de garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormonodépendants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose
Stéarate de magnésium (E470b)
Amidon prégélatinisé
Crospovidone (E1202)
Laque d'aluminium de carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver la plaquette dans l’emballage extérieur à l’abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Plaquette en PVC/PVDC/feuille d’aluminium. Chaque plaquette contient 21 comprimés.
L’emballage extérieur contient 1x21, 3x21, 6x21 ou 13x21 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination <et 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

EFFIK Benelux NV/SA
Route de Lennik 451
1070 Anderlecht (Bruxelles)
Belgique

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

BE571440

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

Date de première autorisation : 28/09/2020
Date de renouvellement de l’autorisation : 20/12/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de révision : 02/2025
Date d’approbation du texte : 05/2025
