

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lumivela Continu 20 0,150 mg/0,020 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### **21 comprimés pelliculés blancs (comprimés actifs) :**

Chaque comprimé pelliculé contient :

150 microgrammes de désogestrel

20 microgrammes d'éthinylestradiol

Excipients à effet notoire : Lactose monohydraté 55 mg et l'huile de soja (maximum de 0,026 mg).

#### **7 comprimés pelliculés verts (comprimés pelliculés placebo) :**

Le comprimé ne contient pas de substances actives.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté 55 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé pour usage orale.

Comprimés actifs : des comprimés pelliculés blancs et ronds, avec un diamètre de 5,00 mm. Chaque comprimé porte la mention « C » gravée sur une face et « 5 » sur l'autre.

Comprimés placebo : des comprimés pelliculés verts et ronds, avec un diamètre de 5,00 mm.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Contraception.

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

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### **Comment prendre Lumivela Continu ?**

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette, tous les jours environ à la même heure avec un peu de liquide si nécessaire. La prise des comprimés est continue. Un comprimé par jour est à prendre pendant 28 jours d'affilée. Chaque plaquette suivante est commencée le jour après le dernier comprimé de la plaquette précédente. L'hémorragie de privation survient habituellement les jours 2-3 après avoir commencé les comprimés placebo (dernière rangée) et peut ne pas être terminée avant que la plaquette suivante soit commencée.

##### **Comment débiter Lumivela Continu**

*Pas de contraception hormonale antérieure (le mois précédent)*

La prise des comprimés doit commencer de préférence le jour 1 du cycle naturel de la femme (c'est-à-dire le premier jour de ses règles). Il est également possible de commencer la prise du premier comprimé entre le 2ème et le 5ème jour ; il est cependant recommandé d'avoir recours en même temps à une méthode contraceptive de type barrière lors des 7 jours suivant la prise du premier comprimé au cours du premier cycle.

*Relais d'une autre contraception hormonale combinée (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou patch transdermique contraceptif combiné)*

La femme doit débiter la prise de Lumivela Continu le jour suivant le dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant la substance active) du précédent COC, et au plus tard le jour suivant l'interruption habituelle sans prise de comprimés ou après la prise du dernier comprimé placebo (comprimé ne contenant aucune substance active) du précédent COC.

En cas d'utilisation antérieure d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, il conviendra de commencer Lumivela Continu de préférence le jour du retrait. La femme peut aussi commencer à prendre Lumivela Continu le jour prévu pour l'application d'un nouvel anneau vaginal ou d'un nouveau dispositif transdermique. En aucun cas, la période sans hormones de sa méthode précédente ne doit être prolongée au-delà de la période recommandée.

Si la femme a utilisé sa précédente méthode contraceptive hormonale combinée de manière appropriée et correcte au cours des sept jours précédents et il est raisonnablement certain qu'elle n'est pas enceinte, elle peut également substituer sa contraception hormonale antérieure à n'importe quel jour du cycle.

Il est possible que toutes les méthodes contraceptives (anneau vaginal, patch transdermique) ne soient pas commercialisées dans tous les pays de l'UE.

*Relais d'un produit contenant uniquement un progestatif (pilule progestative, injection, implant) ou système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif.*

Il est possible de passer d'une pilule progestative à Lumivela Continu à tout moment (le jour du retrait pour l'implant ou le SIU, ou le jour prévu pour l'injection suivante) mais dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive de barrière lors des 7 jours suivant la première prise.

*Après un avortement au cours du premier trimestre de grossesse*

La contraception peut être commencée immédiatement. Dans ce cas, aucune autre méthode contraceptive n'est nécessaire.

*Après un accouchement ou un avortement au cours du second trimestre de grossesse*

Il est recommandé de commencer la pilule 21 à 28 jours après un accouchement ou un avortement au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre. Si la pilule est commencée plus tard, il est conseillé d'utiliser en plus une méthode contraceptive de type barrière pendant les 7 premiers jours de la contraception. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient d'exclure une éventuelle grossesse ou d'attendre les premières règles avant de commencer à prendre Lumivela Continu.

Pour les femmes qui allaitent : voir rubrique 4.6.

### **Conduite en cas d'oubli de comprimés**

Les derniers comprimés de la plaquette (dernière rangée) sont des comprimés placebo. L'oubli de la prise de l'un de ces comprimés n'aura pas de conséquence sur l'effet. Toutefois, le comprimé oublié devra être jeté pour éviter de prolonger involontairement la phase de comprimés placebo.

Les conseils suivants se réfèrent uniquement aux comprimés actifs oubliés (rangée 1, 2 et 3 de la plaquette) :

Si l'oubli du comprimé est constaté **moins de 12 heures** après l'heure habituelle de la prise, la protection contraceptive n'est pas diminuée. La patiente devra prendre le comprimé oublié dès qu'elle constate l'oubli et prendre les comprimés suivants comme d'habitude.

Si l'oubli du comprimé est constaté **plus de 12 heures** après l'heure habituelle de la prise, la protection contraceptive peut être diminuée. Les deux règles de base suivantes devront être prises en considération en cas d'oubli :

1. La prise continue de comprimés ne doit pas être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. Une prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est nécessaire pour atteindre une suppression suffisante de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Par conséquent, les conseils suivants devront être donnés pour la prise quotidienne :

- **Semaine 1**

La femme devra prendre le comprimé oublié dès qu'elle constate l'oubli, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle devra utiliser en même temps une méthode contraceptive de type barrière (par exemple un préservatif) pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est important et plus l'oubli est proche de la période d'interruption de la prise, plus le risque de grossesse est grand.

- **Semaine 2**

La femme devra prendre le comprimé oublié dès qu'elle constate l'oubli, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours précédant l'oubli, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, si ce n'est pas le cas ou bien si plusieurs comprimés ont été oubliés, il conviendra de recommander à l'utilisatrice d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

- **Semaine 3**

Le risque d'une diminution de la protection contraceptive est imminent en raison de la proximité de la période de 7 jours des comprimés placebo. Ce risque peut cependant être évité en adaptant la prise des comprimés. Il n'est donc pas nécessaire d'avoir recours à un moyen de contraception complémentaire si l'une des deux règles ci-dessous est respectée, tant que tous les comprimés ont été pris correctement les 7 jours précédant l'oubli. Si ce n'est pas le cas, il conviendra de recommander à l'utilisatrice de suivre l'une des deux solutions et d'utiliser en même temps un autre moyen de contraception au cours des 7 jours suivants.

1. La femme devra prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle constate l'oubli, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle jusqu'à épuisement des comprimés actifs. Les 7 comprimés de la dernière rangée (comprimés placebo) doivent être jetés. La plaquette suivante doit être démarrée dès que les comprimés actifs de la plaquette précédente sont épuisés. Il est très peu probable que la femme ait des règles avant la fin de la seconde plaquette mais elle peut avoir des « spotting » ou des métrorragies les jours de prise de comprimé.
2. La femme peut également arrêter de prendre les comprimés actifs de la plaquette actuelle. Elle doit alors passer à la période placebo avec une prise des comprimés placebo pour une période maximale de 7 jours, y compris les jours où elle a oublié des comprimés, et commencera ensuite la nouvelle plaquette.

Si la femme a oublié des comprimés et que ses règles ne surviennent pas au cours de la première période normale placebo, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée.

### **Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux**

En cas de troubles gastro-intestinaux graves (par exemple vomissements, diarrhée), un risque d'absorption insuffisante existe et des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises. Si les vomissements surviennent dans les 3 à 4 heures suivant la prise du comprimé actif, se référer ci-dessus aux conseils en cas d'oubli. Si la femme ne veut pas modifier son schéma habituel de prise, elle doit prendre le (les) comprimé(s) supplémentaire(s) nécessaire(s) dans une autre plaquette.

### **Comment retarder ou décaler une hémorragie de privation**

Retarder les règles n'est pas une indication du produit. Cependant, si dans des cas exceptionnels, les règles doivent être retardées, la femme doit continuer avec une nouvelle plaquette de Lumivela Continu sans la période placebo (c'est la période pendant laquelle la femme prend des comprimés placebo). Le report peut être étendu aussi longtemps que désiré jusqu'à la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette. Au cours de ce report, des spotting ou métrorragies peuvent survenir. La prise habituelle de Lumivela Continu est reprise après la période de prise de comprimés placebo.

Pour décaler ses règles à un autre jour de la semaine que celui auquel la femme est habituée, il convient de lui conseiller de raccourcir la durée de la période de comprimés placebo d'autant de jours qu'elle le désire. Plus l'interruption sera courte, plus le risque sera grand qu'elle n'ait pas d'hémorragie de privation mais qu'elle présente des spotting ou des métrorragies au cours de la plaquette suivante (comme lors du report des règles).

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lumivela Continu chez les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été étudiées.

### **4.3 Contre-indications**

Les contraceptifs combinés hormonaux (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'une des situations survient pour la première fois durant l'utilisation du COC, le produit doit être arrêté immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
  - Thrombo-embolie veineuse - présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
  - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4)
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
  - Thrombo-embolie artérielle - présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine)
  - Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT])
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique)
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux
  - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère, tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires
    - hypertension artérielle sévère
    - dyslipoprotéinémie sévère

- Présence ou antécédents de pancréatite associée à une sévère hypertriglycéridémie
- Présence ou antécédents d'affection 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)
- Présence ou suspicion de tumeurs dépendant d'hormones (stéroïdes) (par exemple des organes génitaux ou des seins)
- Hyperplasie endométriale
- Saignements vaginaux sans diagnostic établi
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja.
- Lumivela Continu est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et le dasabuvir ou médicament contenant glécaprèvir/pibrèntasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (voir 4.5).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Mises en garde

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

##### *Troubles circulatoires*

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

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Lumivela Continu, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible ne doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Lumivela Continu, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant de la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10.000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime<sup>1</sup> que sur 10.000 femmes qui utilisent un CHC contenant du désogestrel, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6<sup>2</sup> chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

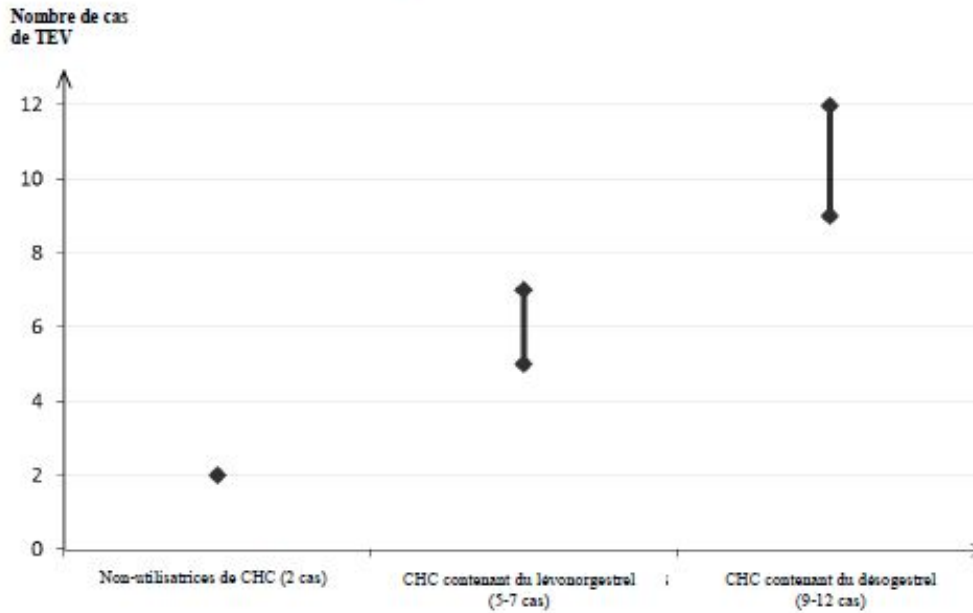
Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

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

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

<sup>2</sup> Point central de l'intervalle de 5 - 7 pour 10.000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation, d'environ 2,3 à 3,6

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



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

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

**Tableau : Facteurs de risque de TEV**

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> )	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation 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.
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	Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Lumivela Continu n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra

embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	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.
Age	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 thromboembolie 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). Lumivela Continu 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
Age	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> )	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thromboembolie 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 sucré, 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 vasculaire cérébral 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 extrême, anxiété ou essoufflement extrêmes,
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

*Tumeurs*

- Des études épidémiologiques indiquent que l'utilisation à long terme (> 5 ans) de contraceptifs oraux présente un facteur de risque additionnel de survenue d'un cancer du col de l'utérus chez les femmes

infectées par le papillomavirus humain (HPV). Cependant il n'a toujours pas été suffisamment déterminé dans quelle mesure ce résultat est imputable aux effets confondants (par ex. les différences relatives au nombre de partenaires sexuels ou à l'utilisation de contraceptifs de type barrière).

- Une méta-analyse regroupant 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il existait un risque relatif légèrement plus élevé (RR = 1,24) de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes prenant un COC. L'augmentation du risque disparaît progressivement au cours des 10 années qui suivent l'arrêt du COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation du nombre de cancers du sein diagnostiqués chez les actuelles et anciennes utilisatrices de COC est faible par rapport au risque global de cancer du sein dans toute leur vie. Ces études n'apportent aucune preuve d'une relation de cause à effet. Le profil d'augmentation du risque observé peut être dû à un diagnostic plus précoce de cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC, ou à une association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de COC ont tendance à être à un stade cliniquement moins avancé par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de COC

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie et encore plus rarement, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. Il convient par conséquent d'envisager une tumeur hépatique dans le diagnostic différentiel lors de la survenue de douleurs abdominales supérieures intenses, en cas d'hépatomégalie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez les utilisatrices de COC.

#### *Autres pathologies*

- Les femmes ayant une hypertriglycémie ou des antécédents familiaux d'hypertriglycémie peuvent présenter un risque accru de pancréatite lorsqu'elles utilisent des COC.
- Bien qu'une légère augmentation de la pression artérielle ait été rapportée chez de nombreuses utilisatrices de COC, des augmentations cliniquement significatives restent rares. Aucun lien systématique entre l'utilisation de COC et une hypertension clinique n'a été établi. Cependant, si une hypertension continue cliniquement significative se présente pendant l'utilisation d'un COC, il convient pour le médecin d'arrêter le COC et de traiter l'hypertension. Pour autant que cela soit estimé 10 approprié, l'utilisation du COC pourra être reprise si les valeurs de pression artérielle peuvent être normalisées grâce à un traitement antihypertenseur.
- La survenue ou l'aggravation des affections suivantes ont été rapportées aussi bien au cours de la grossesse que lors de l'utilisation de COC, mais aucune preuve concluante d'un éventuel lien avec l'utilisation de COC n'a été établie: ictère et/ou prurit associé à une cholestase, formation de lithiases biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gestationis, perte d'audition liée à une otospongiose.
- Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'un angioœdème héréditaire ou acquis.
- Des perturbations aiguës ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt des COC jusqu'à ce que les marqueurs de la fonction hépatique soient normalisés. La récurrence d'un ictère cholestatique survenu pour la première fois au cours d'une grossesse ou d'une utilisation antérieure d'hormones sexuelles, nécessite l'arrêt des COC.
- Bien que les COC puissent exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, il n'y a pas de preuve d'un besoin de modifier le schéma thérapeutique chez les diabétiques utilisant des COC (contenant < 0,05 mg d'éthinylestradiol). Néanmoins, les femmes diabétiques doivent être étroitement surveillées pendant l'utilisation du COC.
- La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse ont été rapportées durant l'utilisation de COC.

- Un chloasma peut parfois survenir, en particulier chez les femmes ayant présenté un chloasma au cours de leur grossesse. Les femmes avec une prédisposition au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violetes lors de l'utilisation de COC.
- L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.
- Chaque comprimé blanc de ce médicament contient 55 mg de lactose, chaque comprimé vert contient 55 mg. Les femmes présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

On doit tenir compte de toute l'information ci-dessus quand on conseille sur le choix de méthodes contraceptives.

### **Consultation/examen médical**

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Lumivela Continu, 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 réalisée, 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 Lumivela Continu 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.

### **Réduction de l'efficacité**

L'efficacité des COC peut être réduite en cas par exemple de comprimés actifs oubliés (voir rubrique 4.2 « Conduite en cas d'oubli de comprimés »), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2 « Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux ») ou de médication concomitante qui diminue la concentration plasmatique d'éthinylestradiol et/ou d'étonogestrel, le métabolite actif du désogestrel (voir rubrique 4.5).

Les préparations phytothérapeutiques contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées pendant la prise de Lumivela Continu en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et des effets cliniques de Lumivela Continu (voir rubrique 4.5).

### **Diminution du contrôle du cycle**

Avec tous les CHC, des saignements irréguliers (spotting ou métrorragies) peuvent survenir, en particulier au cours des premiers mois de leur utilisation. Il n'est par conséquent pertinent de demander une évaluation médicale pour des saignements irréguliers qu'après une période d'ajustement d'environ trois cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou s'ils surviennent après des cycles précédemment réguliers, il faudra envisager des causes non hormonales et des mesures diagnostiques appropriées sont indiquées afin d'exclure toute malignité ou grossesse éventuelle. Ces mesures peuvent comprendre un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas se produire au cours de la phase des comprimés placebo. Si le COC a été pris selon les instructions décrites en rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Toutefois, si le COC n'a pas été pris selon ces instructions avant la première absence d'hémorragie de privation ou absences d'hémorragies de privation surviennent, il conviendra d'exclure toute grossesse éventuelle avant de poursuivre l'utilisation du COC.

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

##### Interactions

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

##### Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les CHC (voir la rubrique 4.3). Par conséquent, les utilisatrices de Lumivela Continu doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débiter un traitement avec ces associations de médicaments. Lumivela Continu peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

##### Effets d'autres médicaments sur Lumivela Continu

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments ou des préparations phytothérapeutiques qui induisent les enzymes microsomales, en particulier les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP). Cela peut entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et provoquer une hémorragie de privation et/ou l'échec du contraceptif.

##### Prise en charge

L'induction enzymatique peut déjà s'observer après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée dans les quelques semaines qui suivent. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se poursuivre pendant 4 semaines environ.

##### Traitement à court terme

Les femmes sous traitement par inducteurs enzymatiques doivent temporairement utiliser une méthode barrière ou une autre méthode contraceptive en plus du COC. La méthode barrière doit s'utiliser pendant toute la durée du traitement concomitant ainsi que pendant les 28 jours qui suivent l'arrêt de celui-ci.

Si le traitement se poursuit après que la patiente arrive à la fin de comprimés actifs de sa plaquette de COC, les comprimés placebo sont à jeter et elle devra commencer la plaquette suivante directement après la précédente.

##### Traitement à long terme

Chez les femmes sous traitement à long terme par inducteurs enzymatiques, il est recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive fiable non hormonale qui n'est pas affectée par les médicaments induisant des enzymes.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

*Substances augmentant la clairance de Lumivela Continu (diminution de l'efficacité des COC par induction enzymatique), par exemple :*

Phénytoïne, phénobarbital, primidone, bosentan, carbamazépine, rifampicine, inhibiteurs de protéase du VIH (par ex. le ritonavir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par ex. l'éfavirenz, la névirapine), et peut-être aussi felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate, rifabutine et produits contenant le remède à base de plantes millepertuis (*Hypericum perforatum*).

*Substances induisant des effets variables sur la clairance de Lumivela Continu :*

Lorsqu'elles sont administrées en concomitance avec des contraceptifs hormonaux, de nombreuses associations d'inhibiteurs de protéase du VIH (par ex. le nelfinavir) et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par ex. la névirapine), et/ou des associations avec des médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC) (par ex. le bocéprévir, le télaprévir) peuvent augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques des progestagènes, y compris l'étonogestrel ou celles des œstrogènes. L'effet net de ces modifications peut être cliniquement pertinent dans certains cas.

Par conséquent, vous devez consulter les informations de prescription des médicaments concomitants contre le VIH/VHC pour identifier les interactions potentielles et toute recommandation connexe. En cas de doute, une méthode contraceptive supplémentaire de barrière doit être utilisée chez les femmes sous traitement par inhibiteur de protéase ou inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

*Substances diminuant la clairance de Lumivela Continu (inhibiteurs enzymatiques)*

La pertinence clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue. L'administration concomitante d'inhibiteurs forts du CYP3A4 (par ex. le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine) ou modérés (par ex. le fluconazole, le diltiazem, l'érythromycine) peut augmenter les concentrations sériques des œstrogènes et des progestagènes, y compris l'étonogestrel.

Il a été démontré que les doses d'étoricoxib de 60 à 120 mg/jour augmentaient les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol de 1,4 à 1,6 fois, respectivement, lorsqu'elles sont administrées avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.

#### **Effets de Lumivela Continu sur d'autres médicaments**

Les contraceptifs oraux peuvent influencer la métabolisation d'autres médicaments. En conséquence, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent augmenter (par exemple, cyclosporine) ou diminuer (par exemple, lamotrigine). Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2 entraînant une augmentation faible (par exemple, la théophylline) ou modérée (par exemple, la tizanidine) de leur concentration plasmatique.

#### **Analyses de laboratoire**

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, tels que les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénalienne ou rénale, les taux plasmatiques de protéines (de transport), par exemple la globuline liant les corticostéroïdes, et les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme glucidique et ceux de la coagulation et de la fibrinolyse. Les changements demeurent généralement dans les limites de la gamme des valeurs des analyses de laboratoire.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Lumivela Continu n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient pendant l'utilisation de Lumivela Continu, il convient d'arrêter sa prise immédiatement. Toutefois, les études épidémiologiques complètes n'ont pas révélé de risque accru d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé des COC avant la grossesse, ni d'effet tératogène en cas de prise accidentelle de COC en début de grossesse.

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

### Allaitement

Les COC peuvent avoir une influence sur l'allaitement car ils peuvent réduire la quantité et modifier la composition du lait maternel. L'utilisation de COC ne devra par conséquent pas être recommandée avant que la mère qui allaite ait complètement sevré son enfant. De petites quantités des stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait mais rien n'indique qu'elles n'aient un effet délétère sur la santé de l'enfant.

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

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

### 4.8 Effets indésirables

#### *Description de certains effets indésirables particuliers*

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

Comme avec tous les contraceptifs oraux combinés (COC), des modifications des schémas de saignements vaginaux peuvent apparaître, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. Ces modifications peuvent inclure une modification de la fréquence des saignements (saignements absents, moins fréquents, plus fréquents ou continus), de leur intensité (réduite ou accrue) ou de leur durée.

Les effets secondaires ayant un lien possible, et qui ont été rapportés chez les utilisatrices de Lumivela Continu ou des utilisatrices de CHC, sont repris dans le tableau<sup>1</sup> ci-après. Tous les effets indésirables sont répertoriés par classe de système d'organe et par fréquence ; fréquent ( $\geq 1/100$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $< 1/1000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			hypersensibilité	Exacerbation des symptômes de l'angioedème héréditaire et acquis
Troubles du métabolisme et de la nutrition		rétenition d'eau		
Affections psychiatriques	humeur dépressive changement d'humeur	diminution de la libido	augmentation de la libido	
Affections du système nerveux	maux de tête	migraine		
Affections oculaires			intolérance aux lentilles de contact	
Affections vasculaires			thrombo-embolie veineuse thrombo-embolie artérielle	
Affections gastro-intestinales	nausées, douleur abdominale	vomissement diarrhée		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		rash urticaire	érythème noueux érythème	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
			polymorphe	
Affections des organes de reproduction et du sein	douleur mammaire, sensibilité mammaire	Augmentation du volume des seins	Sécrétion vaginale Sécrétion mammaire	
Investigations	prise de poids		perte de poids	

<sup>1</sup> le terme MeDRA le plus approprié pour décrire un effet indésirable donné est mentionné. Les synonymes ou les affections apparentées ne sont pas indiquées, mais il conviendra également d'en tenir compte.

Un certain nombre des effets indésirables ayant été rapportés chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés sont détaillés dans la rubrique 4.4. y compris: hypertension artérielle, tumeurs hormono-dépendants (par ex hépatiques ou mammaires) et chloasma.

#### Interactions

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être dus à des interactions d'autres médicaments (inducteurs d'enzymes) avec le contraceptif oral (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 :

**Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, [www.afmps.be](http://www.afmps.be), Division Vigilance : Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be); e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

**Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé ; Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

#### 4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable grave et délétère n'a été observé après un surdosage. Les symptômes susceptibles d'apparaître alors sont les suivants: nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, un petit saignement vaginal. Il n'existe pas d'antidote et le traitement subséquent doit être symptomatique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et estrogènes en association fixe.  
Code ATC : G03A A09.

L'action contraceptive des CHC repose sur l'interaction de différents facteurs, dont les plus importants sont l'inhibition de l'ovulation et les modifications des sécrétions cervicales. Outre une protection contre la grossesse, les CHC possèdent plusieurs propriétés bénéfiques, qui, à côté des propriétés négatives (voir rubriques 4.4 et 4.8), peuvent être utiles pour décider de la méthode de contraception. Le cycle est plus régulier et les règles sont souvent moins douloureuses et les saignements moins abondants. Cette dernière observation peut entraîner une diminution de la fréquence des carences en fer. En outre, il a été démontré que les contraceptifs hormonaux combinés à forte dose (éthinyloestradiol 50 microgrammes) réduisent le risque de troubles mammaires bénins, de kystes ovariens, de maladie inflammatoire pelvienne, de grossesse extra-utérine et de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Que ce soit également le cas pour les contraceptifs hormonaux combinés à faible dose n'est pas encore confirmé.

#### Population pédiatrique

Aucune donnée clinique sur l'efficacité et la sécurité d'emploi n'est disponible chez l'adolescent de moins de 18 ans.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Désogestrel

#### *Absorption*

Le désogestrel est rapidement et complètement résorbé et transformé en étonogestrel après administration orale de Lumivela Continu. Les concentrations sériques atteignent un pic d'environ 2 ng/ml après environ 1,5 heures après ingestion s'une dose unique. La biodisponibilité absolue est d'environ 62-81%.

#### *Distribution*

L'étonogestrel se lie à l'albumine sérique et à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG). 2 à 4% seulement de la concentration sérique totale du médicament est présente sous forme de stéroïde libre, 40 à 70% est lié spécifiquement à la SHBG. L'augmentation de SHBG induite par l'éthinylestradiol influence la distribution aux protéines sériques, provoquant une augmentation de la fraction liée à la SHBG et une diminution de la fraction liée à l'albumine. Le volume de distribution apparent du désogestrel est de 1,5 l/kg.

#### *Biotransformation*

L'étonogestrel est complètement métabolisé par les voies connues pour la métabolisation des stéroïdes. La vitesse de clairance métabolique du sérum est de 2ml/min/kg. Aucune interaction n'a été observée avec l'éthinylestradiol administré simultanément.

#### *Elimination*

Les taux sériques de l'étonogestrel diminuent en deux phases. La phase terminale de disposition est caractérisée par une demi-vie d'environ 30 heures. Le désogestrel et ses métabolites sont excrétés dans un rapport urinaire/biliaire d'environ 6:4.

#### *Conditions à l'état d'équilibre*

La pharmacocinétique de l'étonogestrel est influencée par les taux de SHBG, qui sont environ triplés par l'éthinylestradiol. Suite à une ingestion quotidienne, les taux sériques d'étonogestrel sont environ doublés à triplés et atteignent un état d'équilibre au cours de la deuxième moitié du cycle de traitement.

### Ethinylestradiol

#### *Absorption*

L'éthinylestradiol est rapidement et complètement résorbé après administration orale. Les concentrations sériques atteignent un pic d'environ 80 pg/ml en 1 à 2 heures après la prise d'une seule dose. La biodisponibilité absolue résultant de la conjugaison présystémique et de la métabolisation du premier passage est approximativement de 60%.

#### *Distribution*

L'éthinylestradiol se lie fortement mais de façon non spécifique à l'albumine sérique (approximativement 98,5%) et induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG. On a déterminé un volume de distribution apparent d'environ 5 l/kg.

#### *Biotransformation*

L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique tant au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle que du foie. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais, il y a formation d'une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés; ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de glucuroconjugés et sulfoconjugés. La vitesse de clairance métabolique est

d'environ 5 ml/min/kg. In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible de CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur mécanoique de CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

#### *Elimination*

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases de disposition. La phase terminale de disposition est caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures. La substance non métabolisée n'est pas excrétée; les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés dans un rapport urinaire/biliaire de 4:6. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

#### *Conditions à l'état d'équilibre*

L'état d'équilibre est atteint après 3 à 4 jours quand les taux sériques de l'éthinylestradiol sont supérieurs de 30 à 40% par rapport aux taux d'une dose unique.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques sur l'éthinylestradiol et le désogestrel issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Cependant, il faut se rappeler que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et tumeurs.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### **Comprimés pelliculés actifs (blancs)**

- **Noyau du comprimé**
  - Lactose monohydraté
  - Amidon de maïs
  - Povidone K-30 (E1201)
  - RRR-Alpha-tocophérol (E307)
  - Huile de soja
  - Silice colloïdale hydratée (E551)
  - Silice colloïdale anhydre ((E551)
  - Acide stéarique (E570)
- **Pelliculage**
  - Hypromellose 2910 (E464)
  - Macrogol 400
  - Dioxyde de titane (E171)

#### **Comprimés pelliculés placebo (verts)**

- **Noyau du comprimé**
  - Lactose monohydraté
  - Amidon de maïs
  - Povidone K-30 (E1201)
  - Silice colloïdale anhydre ((E551)
  - Stéarate de magnésium (E572)
- **Pelliculage**
  - Hypromellose 2910 (E464)
  - Triacétine (E1518)
  - Polysorbate 80
  - Dioxyde de titane (E171)
  - Laque aluminique FD & C bleu 2 (E132)

Oxyde de fer jaune (E172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

24 mois.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes composées d'une feuille d'aluminium perforable et d'un film transparent à légèrement opaque en PVC/PVDC.

Présentations :

1 x 21+7 comprimés pelliculés (21 comprimés actifs et 7 comprimés placebo)

3 x 21+7 comprimés pelliculés (21 comprimés actifs et 7 comprimés placebo)

6 x 21+7 comprimés pelliculés (21 comprimés actifs et 7 comprimés placebo)

13 x 21+7 comprimés pelliculés (21 comprimés actifs et 7 comprimés placebo)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Exeltis Germany GmbH  
Adalperostraße 84  
85737 Ismaning  
Allemagne

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE532533

LU : 2018110348

0864371 : 1 x 28 comprimés pelliculés

0864385 : 3 x 28 comprimés pelliculés

0864399 : 6 x 28 comprimés pelliculés

0864404 : 13 x 28 comprimés pelliculés

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

Date de première autorisation : 24/07/2018

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

10/2024

Date d'approbation : 01/2025