

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Helen 0,03 mg/2 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 0,030 mg d'éthinylœstradiol et 2 mg d'acétate de chlormadinone.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 65,37 mg de lactose monohydraté.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rose et rond

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception hormonale.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il convient de prendre un comprimé pelliculé à la même heure chaque jour (de préférence le soir) pendant 21 jours consécutifs, suivis d'une période d'interruption de sept jours pendant lesquels il n'y a pas de prise de comprimés ; des saignements de privation comparables aux règles surviennent généralement deux à quatre jours après la prise du dernier comprimé pelliculé. Après la période d'interruption de sept jours, il convient de recommencer à prendre le médicament en passant à la plaquette suivante d'Helen, que les saignements aient cessé ou non.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés doivent être extraits de la plaquette thermoformée à l'endroit qui porte le nom du jour de la semaine correspondant et avalés entiers, si nécessaire avec un peu de liquide. Les comprimés pelliculés doivent être pris chaque jour en suivant le sens de la flèche.

Début de la prise des comprimés pelliculés

- En l'absence d'utilisation antérieure d'un contraceptif hormonal (pendant le dernier cycle menstruel)

Le premier comprimé pelliculé sera pris le premier jour du cycle naturel de la patiente, c.-à-d. le premier jour de l'apparition des règles. Si le premier comprimé pelliculé est pris le premier jour des règles, la contraception est assurée dès le premier jour d'utilisation et est maintenue durant la période d'interruption de sept jours.

Le premier comprimé pelliculé peut également être pris entre le 2^e et le 5^e jour des règles, que les saignements aient cessé ou non. Dans ce cas, des mesures mécaniques supplémentaires de contraception doivent être prises pendant les sept premiers jours d'utilisation.

Si les règles ont débuté plus de cinq jours plus tôt, la patiente doit recevoir pour instruction d'attendre les règles suivantes avant de commencer à prendre Helen.

- Passage d'un autre contraceptif hormonal à Helen

Après la prise d'un autre contraceptif hormonal combiné

La patiente commencera à prendre Helen le jour qui suit la période d'interruption habituelle sans comprimé ou de prise des comprimés placebo du contraceptif hormonal combiné précédent.

Après la prise d'une pilule progestative pure (« PPP »)

Le premier comprimé pelliculé d'Helen sera pris le jour qui suit l'arrêt de la pilule progestative pure. Pendant les sept premiers jours, il convient d'utiliser des mesures mécaniques supplémentaires de contraception.

Après l'utilisation de contraceptifs hormonaux injectables ou d'un implant

La prise d'Helen peut commencer le jour-même du retrait de l'implant ou le jour de la prochaine injection prévue. Pendant les sept premiers jours, il convient d'utiliser des mesures mécaniques supplémentaires de contraception.

- Après une fausse couche ou un avortement au cours du premier trimestre

Après une fausse couche ou un avortement au cours du premier trimestre de grossesse, la prise d'Helen peut commencer immédiatement. Dans ce cas, aucune autre mesure contraceptive n'est nécessaire.

- Après un accouchement, une fausse couche ou un avortement au cours du deuxième trimestre

Les femmes qui n'allaitent pas peuvent commencer à prendre le médicament 21 à 28 jours après l'accouchement ; dans ce cas, aucune mesure mécanique supplémentaire de contraception n'est nécessaire.

Si le traitement commence plus de 28 jours après l'accouchement, des mesures mécaniques supplémentaires de contraception sont nécessaires pendant les sept premiers jours.

Si la patiente a déjà eu des rapports sexuels, elle doit exclure la présence d'une grossesse, ou attendre les règles suivantes, avant de commencer le traitement.

- Allaitement (voir rubrique 4.6)

Helen ne doit pas être pris par les femmes qui allaitent.

- Après l'arrêt d'Helen

Après l'arrêt d'Helen, le cycle en cours peut être prolongé d'une semaine environ.

Prise irrégulière des comprimés

Si une utilisatrice a oublié de prendre un comprimé pelliculé, mais le prend **dans les 12 heures** qui suivent, aucune autre mesure contraceptive n'est nécessaire. Les utilisatrices doivent continuer à prendre leurs comprimés pelliculés comme d'habitude.

Si l'intervalle de temps habituel entre les prises est **dépassé de plus de 12 heures**, la protection contraceptive peut être réduite. La conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés doit être guidée par les deux règles de base suivantes :

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

Le dernier comprimé pelliculé oublié doit être pris immédiatement, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Les autres comprimés pelliculés doivent être pris comme d'habitude. En plus de cela, d'autres méthodes mécaniques de contraception, p. ex. les préservatifs, doivent être utilisés pendant les sept jours qui suivent. Si des comprimés ont été oubliés pendant la 1^{re} semaine du cycle et que la patiente a eu des rapports sexuels dans les sept jours précédant l'oubli (y compris pendant la période d'interruption), la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est important et plus ces oublis sont proches de la période d'interruption habituelle, plus le risque de grossesse est élevé.

Si la plaquette en cours contient moins de sept comprimés, la plaquette suivante d'Helen doit être entamée dès que la plaquette en cours est terminée, en d'autres termes il ne doit pas y avoir de période d'interruption entre les deux plaquettes. Il n'y aura probablement pas de saignements de privation normaux avant la fin de la deuxième plaquette ; toutefois, des saignements intermenstruels ou du spotting peuvent survenir fréquemment pendant la prise des comprimés. Si aucun saignement de privation ne survient après la fin de la deuxième plaquette, il faut réaliser un test de grossesse.

Instructions en cas de vomissements ou de diarrhée

Si des vomissements surviennent dans les 4 heures qui suivent la prise des comprimés, ou si une diarrhée sévère apparaît, l'absorption peut être incomplète et une contraception fiable n'est plus garantie. Dans ce cas, il convient de suivre les instructions de la section « Prise irrégulière des comprimés » (voir ci-dessus). La prise d'Helen doit être poursuivie.

Comment retarder les saignements de privation

Pour retarder ses règles, la patiente doit entamer directement une autre plaquette d'Helen sans période d'interruption. Cette prolongation de l'utilisation peut être poursuivie aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin de la deuxième plaquette. Pendant cette période de prolongation, la patiente peut présenter des saignements intermenstruels ou du spotting. La prise normale d'Helen reprend ensuite après la période d'interruption habituelle de 7 jours.

Pour déplacer le début des règles à un autre jour de la semaine que celui auquel la femme est habituée dans le schéma d'administration en cours, le médecin peut lui conseiller de réduire la prochaine période d'interruption d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus cette période est courte, plus le risque qu'elle ne présente pas de saignements de privation et qu'elle présente des saignements intermenstruels ou du spotting pendant la prise de la plaquette suivante est élevé (tout comme lors du report des règles).

Population pédiatrique

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

Personnes âgées

Helen n'est pas indiqué après la ménopause.

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. La prise d'Helen sera interrompue immédiatement si l'une des affections suivantes survient pendant son utilisation :

- Perte de maîtrise d'un diabète sucré
- Hypertension non maîtrisée ou élévation significative de la tension artérielle (valeurs constamment supérieures à 140/90 mm Hg)
- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

- Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
- Prédilection 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])
 - Prédilection connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
 - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux
 - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que:
 - diabète avec symptômes vasculaires
 - hypertension artérielle sévère
 - dyslipoprotéinémie sévère
- Hépatite, ictère, troubles de la fonction hépatique jusqu'à ce que les paramètres hépatiques soient revenus à la normale
- Prurit généralisé, cholestase, en particulier lors d'une grossesse ou d'un traitement œstrogénique antérieur
- Maladie de Dubin-Johnson, maladie de Rotor, troubles de l'écoulement biliaire
- Existence ou antécédents de méningiomes
- Antécédent ou présence de tumeurs hépatiques
- Douleur épigastrique sévère, hypertrophie du foie ou symptômes d'une hémorragie intra-abdominale (voir rubrique 4.8)
- Premier ou nouvel épisode d'une porphyrie (sous ses trois formes, plus particulièrement la porphyrie acquise)
- Présence ou antécédent de tumeurs malignes hormono-sensibles, p. ex. du sein ou de l'utérus.
- Troubles sévères du métabolisme lipidique
- Pancréatite ou antécédent d'une telle affection, si elle est associée à une hypertriglycéridémie sévère
- Première occurrence de symptômes d'une céphalée migraineuse ou fréquence accrue de céphalées inhabituellement sévères
- Troubles sensoriels aigus tels que troubles visuels ou auditifs
- Troubles moteurs (en particulier parésie)
- Multiplication des crises d'épilepsie
- Dépression sévère
- Aggravation d'une otosclérose pendant les grossesses antérieures
- Aménorrhée inexplicée
- Hyperplasie de l'endomètre
- Saignements génitaux inexplicés
- Hypersensibilité à l'acétate de chlormadinone, l'éthinylœstradiol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Un facteur de risque important ou des facteurs de risque multiples de thrombose artérielle ou veineuse peuvent constituer une contre-indication (voir rubrique 4.4).

Helen est contre-indiqué en administration concomitante avec les autres médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir, des médicaments contenant glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables sévères des contraceptifs oraux combinés (COC) sur le système cardiovasculaire. Ce risque augmente avec l'âge et la consommation de cigarettes ; il est très marqué chez les femmes de plus de 35 ans. Les fumeuses de plus de 35 ans doivent utiliser d'autres méthodes de contraception.

L'utilisation des COC est associée à un risque accru de diverses maladies graves telles que l'infarctus du myocarde, la thromboembolie, l'accident vasculaire cérébral ou les néoplasmes hépatiques. D'autres facteurs de risque tels que l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité et le diabète augmentent nettement le risque de morbidité et de mortalité.

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

Thromboembolie et autres maladies vasculaires

Les résultats des études épidémiologiques montrent un lien entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et un risque accru d'affections thromboemboliques veineuses ou artérielles telles que l'infarctus du myocarde, l'apoplexie, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire. Ces événements sont rares. De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétinienes.

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. D'autres CHCs à base de chlormadinone/éthinyloestradiol tels que Helen peuvent avoir un risque multiplié par 1,25 par rapport à celui associé aux CHCs contenant du lévonorgestrel. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé aux CHC, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

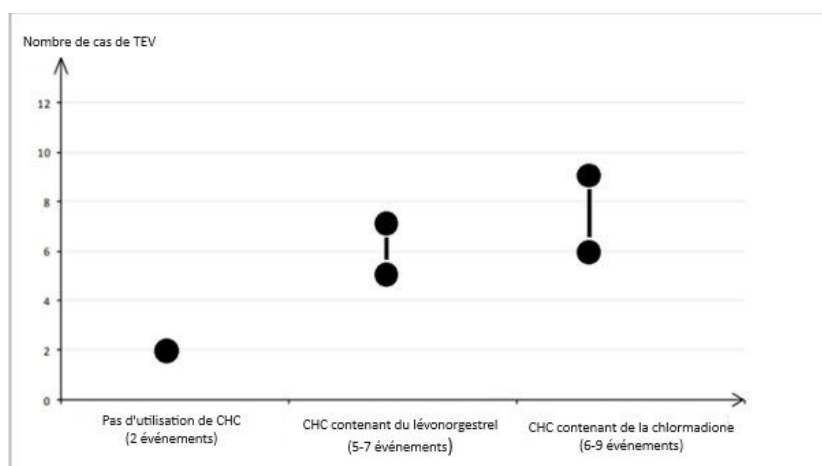
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

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

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

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

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



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

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

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).

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

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Helen n'a pas été interrompu à l'avance.
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	
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis

fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

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

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

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

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

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

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

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

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

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

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

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débiter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Helen est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le

risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA

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

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure:

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

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

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

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

Les utilisatrices de CHC doivent être informées qu'elles doivent consulter leur médecin en cas de survenue d'éventuels symptômes de thrombose. La prise de Helen doit être interrompue si une thrombose est suspectée ou confirmée.

Tumeurs

Certaines études épidémiologiques laissent penser que l'utilisation à long terme des contraceptifs oraux est un facteur de risque de développement d'un cancer du col de l'utérus chez les femmes infectées par le papillomavirus humain (HPV). Toutefois, la mesure dans laquelle ces résultats sont influencés par des facteurs de confusion (différence au niveau du nombre de partenaires sexuels ou de l'utilisation de mesures mécaniques de contraception) est toujours controversée (voir aussi « Examen médical »).

Une méta-analyse regroupant 54 études épidémiologiques a mis en évidence un risque relatif légèrement accru (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes qui utilisent actuellement un COC. Dans les 10 ans qui suivent l'arrêt de cette utilisation, ce risque accru revient progressivement au niveau de risque général lié à l'âge. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre excédentaire de diagnostics de cancer du sein chez les utilisatrices actuelles et récentes de COC est peu élevé par rapport au risque global de cancer du sein.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et encore plus rarement des tumeurs malignes, ont été signalées durant la prise de contraceptifs oraux. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné une hémorragie intra-abdominale potentiellement fatale. En cas de douleurs abdominales sévères qui ne cessent pas spontanément, d'hépatomégalie ou de signes d'une hémorragie intra-abdominale, la possibilité d'une tumeur hépatique doit être prise en compte et la prise d'Helen doit être interrompue.

Méningiome

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

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

Autres maladies

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.

De nombreuses femmes sous contraceptifs oraux ont présenté une légère élévation de la tension artérielle ; toutefois, les augmentations cliniquement significatives sont rares. Le lien entre l'utilisation de contraceptifs oraux et une hypertension manifeste sur le plan clinique n'a pas été confirmé jusqu'ici. En présence d'une élévation cliniquement significative de la tension artérielle pendant l'utilisation d'Helen, le traitement sera interrompu et un traitement antihypertenseur sera mis en place. Le traitement par Helen peut reprendre dès que les valeurs de la tension artérielle sous traitement antihypertenseur sont revenues à la normale.

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes de l'angioœdème héréditaire et acquis.

Chez les femmes qui présentent un antécédent d'*herpes gestationis*, une récurrence est possible pendant le traitement par COC.

Chez les femmes qui présentent un antécédent d'hypertriglycéridémie ou un antécédent familial de ce problème, le risque de pancréatite est accru pendant l'utilisation des COC. Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt des COC jusqu'à ce que les paramètres hépatiques retrouvent des valeurs normales. Toute récurrence d'un ictère cholestatique apparu pour la

première fois pendant une grossesse, ou lors de l'utilisation antérieure d'hormones sexuelles, exige l'arrêt des COC.

Les COC peuvent avoir un effet sur l'insulinorésistance périphérique ou la tolérance au glucose. Dès lors, les diabétiques doivent être suivies attentivement pendant le traitement par contraceptifs oraux.

Peu fréquemment, un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes qui présentent un antécédent de chloasma gravidique. Les femmes prédisposées doivent éviter de s'exposer au soleil et aux rayons ultraviolets pendant le traitement par contraceptifs oraux.

Précautions

La prise d'œstrogène ou d'une association œstroprogestative peut avoir une influence négative sur certaines maladies/affections. Une surveillance médicale spécifique s'impose dans les cas suivants:

- épilepsie
- sclérose en plaques
- tétanie
- migraine (voir aussi rubrique 4.3)
- asthme
- insuffisance cardiaque ou rénale
- chorée de Sydenham
- diabète sucré (voir aussi rubrique 4.3)
- affection hépatique (voir aussi rubrique 4.3)
- dyslipoprotéïnémie (voir aussi rubrique 4.3)
- maladies auto-immunes (y compris lupus érythémateux disséminé)
- obésité
- hypertension (voir aussi rubrique 4.3)
- endométriose
- varicose
- phlébite (voir aussi rubrique 4.3)
- troubles de la coagulation sanguine (voir aussi rubrique 4.3)
- mastopathie
- myome utérin
- *herpes gestationis*
- dépression (voir aussi rubrique 4.3)
- maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique ; voir aussi rubrique 4.8)

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Helen, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Helen 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.

Altération de l'efficacité

L'oubli d'un comprimé pelliculé (voir « Prise irrégulière des comprimés »), des vomissements ou des troubles intestinaux tels qu'une diarrhée, l'utilisation concomitante prolongée de certains médicaments (voir rubrique 4.5) ou, dans de très rares cas, certains troubles du métabolisme, peuvent nuire à l'efficacité contraceptive.

Impact sur le contrôle du cycle

Saignements intermenstruels et spotting

Tous les contraceptifs oraux peuvent provoquer des saignements vaginaux irréguliers (saignements intermenstruels/spotting), en particulier pendant les premiers cycles d'utilisation. Dès lors, des cycles irréguliers ne justifient une évaluation médicale qu'après une période d'adaptation d'environ trois cycles. Si, pendant l'utilisation d'Helen, des saignements intermenstruels persistent ou surviennent alors que les cycles précédents étaient réguliers, un examen sera réalisé pour exclure une grossesse ou un problème organique. Ceci fait, la patiente peut continuer à prendre Helen ou passer à une autre préparation.

Des saignements intracycliques peuvent être le signe d'une réduction de l'efficacité contraceptive (voir « Prise irrégulière des comprimés », « Instructions en cas de vomissements » et rubrique 4.5).

Absence de saignements de privation

Des saignements de privation surviennent habituellement après 21 jours d'utilisation. Occasionnellement, et plus particulièrement pendant les premiers mois d'utilisation, ces saignements peuvent être absents. Toutefois, leur absence n'est pas nécessairement le signe d'un effet contraceptif réduit. Si aucun saignement n'apparaît après un cycle d'utilisation sans oubli d'un comprimé pelliculé, sans prolongation de la période d'interruption de sept jours, sans prise concomitante d'autres médicaments et sans vomissement ni diarrhée, une conception est improbable et l'utilisation d'Helen peut être poursuivie. Si Helen n'a pas été pris conformément aux instructions avant la première absence de saignements de privation, ou si cette absence est constatée pendant deux cycles consécutifs, toute grossesse doit être exclue avant de poursuivre l'utilisation.

Les médicaments à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisés en même temps qu'Helen (voir rubrique 4.5).

Excipient

Ce médicament contient du lactose (sous forme de lactose monohydrate).

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

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

Remarque: les informations relatives à la prescription de médicaments concomitants doivent être consultées afin d'identifier toute interaction éventuelle.

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 Helen doivent changer de méthode de contraception (p. ex. à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débiter un traitement avec ces associations de médicaments. Helen peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur Helen

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments inducteurs des enzymes microsomiques, ce qui peut se traduire par une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et qui peuvent

entraîner des métrorragies et/ou conduire à un échec de la contraception.

Conduite à tenir

L'induction enzymatique peut être observée dès les premiers jours du traitement. En général, l'induction enzymatique maximale est observée au bout de quelques semaines, mais elle peut ensuite se prolonger pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Traitement à court terme

Les femmes prenant des médicaments inducteurs enzymatiques, doivent utiliser temporairement une méthode contraceptive de barrière ou une méthode contraceptive en plus de leur COC. La méthode contraceptive de barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours qui suivent l'arrêt de ce traitement. Si la prise du médicament concomitant va au-delà de la fin de la prise des comprimés de la plaquette de COC en cours, la plaquette suivante doit être directement entamée sans l'intervalle habituelle sans comprimés.

Traitement à long terme

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

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature :

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

Barbiturates, bosentan, carbamazépine, barbexalone, phénytoïne, primidone, rifampicine, modafinil, rifabutin et les médicaments contre l'infection par le VIH : ritonavir, névirapine et efavirenz ainsi qu'éventuellement le felbamate, la griseofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits contenant la plante médicinale millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Les produits médicinaux / substances actives suivants peuvent réduire les concentrations sériques de l'éthinylestradiol en augmentant la motilité gastro-intestinale ou en diminuant l'absorption :

Métoclopramide, le charbon actif.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des COC :

En co-administration avec des COC, plusieurs associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations avec des inhibiteurs du VHC peuvent augmenter ou diminuer la concentration plasmatique des oestrogènes ou des progestatifs. L'effet évident de ces changements peut être cliniquement pertinent dans certains cas.

C'est pourquoi, il convient d'examiner les informations concernant la prescription de médicaments concomitants pour le VIH / VHC afin de déterminer les interactions potentielles et les recommandations pertinentes. En cas de doute, les femmes sous traitement par un inhibiteur de la protéase ou un inhibiteur non nucléoside de la transcriptase inverse doivent utiliser une méthode contraceptive de barrière supplémentaire.

Les médicaments/substances actives ci-dessous peuvent augmenter les concentrations sériques d'éthinylestradiol :

- les substances actives qui inhibent la sulfatation de l'éthinylestradiol au niveau de la paroi intestinale, p. ex. l'acide ascorbique ou le paracétamol
- l'atorvastatine (qui augmente de 20 % l'AUC de l'éthinylestradiol)
- les substances actives qui inhibent les enzymes hépatiques microsomales, comme les antifongiques imidazolés (p. ex. le fluconazole), l'indinavir ou la troléandomycine.

Effect de Helen sur d'autres médicaments

Les contraceptifs oraux peuvent avoir un effet sur le métabolisme d'autres substances. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent soit augmenter, soit diminuer.

- En inhibant les enzymes hépatiques microsomales, ce qui entraîne une élévation des concentrations sériques de substances actives comme le diazépam (et d'autres benzodiazépines métabolisées par hydroxylation), la ciclosporine, la théophylline et la prednisolone
- En induisant une glucuroconjugaison hépatique, ce qui entraîne une réduction des concentrations sériques du lamotrigine, de clofibrate, de paracétamol, de morphine et de lorazépam, p. ex.

Les besoins en insuline ou en antidiabétiques oraux peuvent être modifiés suite aux effets sur la tolérance au glucose (voir rubrique 4.4).

Cela peut également être le cas pour les médicaments pris récemment.

Prière de se référer au RCP du médicament prescrit pour vérifier les interactions possibles avec Helen.

Analyses de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut avoir une influence sur les résultats de certaines analyses de laboratoire, dont les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénale et rénale; les taux plasmatiques de protéines (de transport), par ex. globuline fixant les corticostéroïdes et fractions de lipides/lipoprotéines; les paramètres du métabolisme glucidique et les paramètres de coagulation et de fibrinolyse. En général, les changements restent compris dans les limites normales des valeurs de référence.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Helen est contre-indiqué pendant la grossesse. Avant d'utiliser ce médicament, toute grossesse doit être exclue. Si une grossesse survient pendant le traitement par Helen, celui-ci doit être interrompu immédiatement. Les données cliniques de vastes études épidémiologiques n'ont mis en évidence aucun effet tératogène ou fœtotoxique en cas d'utilisation accidentelle, pendant la grossesse, d'œstrogènes en association avec d'autres progestatifs à des doses comparables à celles d'Helen. Bien que les expériences menées chez l'animal aient mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3), chez l'être humain, les données cliniques issues de plus de 330 grossesses humaines exposées n'ont révélé aucun effet embryotoxique de l'acétate de chlormadinone.

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

Allaitement

L'allaitement peut être affecté par les œstrogènes, car ils peuvent influencer sur la quantité et la composition du lait maternel. Des stéroïdes contraceptifs et/ou leurs métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel en petites quantités et affecter l'enfant. Dès lors, Helen ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

Les contraceptifs oraux combinés ne sont pas connus pour influencer négativement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a) Les études cliniques sur Helen ont montré que les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient les saignements intermenstruels, le spotting, les céphalées et une tension dans les seins. Les saignements irréguliers diminuent habituellement au fil du traitement par Helen.

b) Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'utilisation d'Helen dans le cadre d'une étude clinique incluant 1629 femmes.

Fréquence des effets indésirables / classe de systèmes d'organes (MedDRA 17.1)	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (<1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			candidose vaginale	vulvovaginite		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			adénofibrome du sein			
Affections du système immunitaire			hypersensibilité au médicament, y compris réactions allergiques cutanées			exacerbation des symptômes de l'angioœdème héréditaire et acquis.
Troubles du métabolisme et de la nutrition			dyslipidémie, incluant hypertriglycémie	augmentation de l'appétit		
Affections psychiatriques		humeur dépressive, nervosité, irritabilité				
Affections du système nerveux		étourdissement, migraine (et/ou aggravation de celle-ci)				
Affections oculaires		trouble visuel		conjonctivite, intolérance aux lentilles de contact		
Affections de l'oreille et du labyrinthe				perte d'audition soudaine, acouphène		
Affections vasculaires				hypertension, hypotension, collapsus cardiovasculaire, varices, thromboembolie veineuse (TEV) ou artérielle (TEA) ^{2*}		
Affections gastro-intestinales	nausées	vomissements	douleur abdominale, météorisme abdominal, diarrhée			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		acné	trouble de la pigmentation, chloasma, alopecie, peau sèche, hyperhydrose	urticairé, eczéma, érythème, prurit, aggravation d'un psoriasis, hypertrichose	érythème noueux	

Affections musculo-squelettiques et systémiques		sensation de lourdeur	mal de dos, troubles musculaires			
Affections des organes de reproduction et du sein	pertes vaginales, dysménorrhée, aménorrhée	douleurs abdominales basses	galactorrhée	augmentation du volume des seins, ménorragie, syndrome prémenstruel		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fatigue, œdème, prise de poids				
Investigations		élévation de la tension artérielle				

* voir rubrique « Description de certains effets indésirables particuliers »

Des effets indésirables suivants ont aussi été rapportés associé aux substances actives éthynylestradiol et acétate de chlormadinone dans l'utilisation post marketing: asthénie et des réactions allergiques, y compris oedème de Quincke.

Description de certains effets indésirables particuliers

Les effets indésirables suivants ont également été signalés lors de l'utilisation de contraceptifs oraux combinés contenant 0,030 mg d'éthinylestradiol et 2 mg d'acétate de chlormadinone:

- Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC. Ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4.
- Un risque accru d'affections des voies biliaires a été signalé dans certaines études sur l'utilisation à long terme des COC.
- Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et encore plus rarement des tumeurs malignes, ont été observées après la prise de contraceptifs oraux et, dans certains cas isolés, ces tumeurs ont entraîné une hémorragie intra-abdominale potentiellement fatale (voir rubrique 4.4).
- Aggravation d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique; voir aussi rubrique 4.4)

En ce qui concerne d'autres effets indésirables graves comme le cancer du col de l'utérus ou du sein, voir rubrique 4.4.

Interactions

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via

En Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet: www.notifierunefectindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be

En Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Nous ne disposons pas de données sur d'éventuels effets toxiques graves en cas de surdosage. Les symptômes suivants peuvent apparaître: nausées, vomissements et, en particulier chez les jeunes filles, légers saignements vaginaux. Il n'y a pas d'antidote; le traitement sera symptomatique. Une surveillance de l'équilibre hydroélectrolytique et de la fonction hépatique peut s'avérer nécessaire dans certains cas rares.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et œstrogènes, associations fixes
Code ATC : G03AA.

Mécanisme d'action

L'utilisation continue d'Helen pendant 21 jours inhibe la sécrétion pituitaire des hormones FSH et LH, et donc l'ovulation. Il y a prolifération et transformation sécrétoire de l'endomètre. La consistance de la glaire cervicale se modifie, empêchant ainsi la migration du sperme à travers la cavité du col de l'utérus et altérant sa motilité.

La plus faible dose quotidienne d'acétate de chlormadinone nécessaire pour obtenir une inhibition totale de l'ovulation est de 1,7 mg. La dose qui permet d'obtenir une transformation totale de l'endomètre est de 25 mg par cycle.

L'acétate de chlormadinone est un progestatif anti-androgène. Ses effets reposent sur sa capacité à déplacer les androgènes au niveau de leurs récepteurs.

Efficacité clinique

Le nombre de grossesses observées dans le cadre d'études cliniques évaluant l'utilisation d'Helen chez 1 655 femmes pendant une période allant jusqu'à 2 ans et plus de 22 000 cycles menstruels s'est élevé à 12. Chez 7 des patientes concernées, une utilisation non conforme, une maladie concomitante à l'origine de nausées ou de vomissements ou la prise concomitante de médicaments connus pour réduire l'effet contraceptif des contraceptifs hormonaux ont été établies à la période de la conception.

Indice de Pearl	Nombre de grossesses	Indice de Pearl	Intervalle de confiance à 95 %
utilisation typique	12	0,698	[0,389 ; 1,183]
utilisation parfaite	5	0,291	[0,115 ; 0,650]

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Acétate de chlormadinone (ACM)

Absorption

Lorsqu'il est utilisé par voie orale, l'absorption de l'ACM est rapide et quasi-complète. La biodisponibilité systémique de l'ACM est élevée, car il n'est pas sujet au métabolisme de premier passage hépatique. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 1 à 2 heures.

Distribution

Chez l'homme, l'ACM se lie aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, à plus de 95 %. L'ACM a peu d'affinité pour la SHBG ni à la transcortine. L'ACM est principalement stocké dans le tissu adipeux.

Biotransformation

Divers processus d'oxydoréduction, de glucuroconjugaison et de sulfoconjugaison entraînent la formation de divers métabolites. Chez l'homme, les principaux métabolites présents dans le plasma sont le 3 α - et le 3 β -hydroxy-ACM dont les demi-vies biologiques ne diffèrent pas substantiellement de

l'ACM non métabolisé. Les métabolites 3-hydroxy présentent une activité anti-androgène comparable à celle de l'ACM lui-même. Dans l'urine, les métabolites se retrouvent principalement sous forme conjuguée. Après clivage enzymatique, outre les métabolites 3-hydroxy et dihydroxy, le principal métabolite est le 2 α -hydroxy-ACM.

Elimination

L'ACM a une demi-vie moyenne d'élimination plasmatique de 34 heures environ (après une administration unique) et de 36 à 39 heures environ (après une administration répétée). Après une administration orale, l'ACM et ses métabolites sont excrétés à la fois par voie rénale et dans les selles, en proportions plus ou moins équivalentes.

Ethinylœstradiol (EE)

Absorption

Lorsqu'il est administré par voie orale, l'absorption de l'EE est rapide et quasi-complète ; les concentrations plasmatiques maximales moyennes sont atteintes après 1,5 heure. Du fait d'une conjugaison présystémique et d'un métabolisme de premier passage hépatique, la biodisponibilité absolue ne s'élève qu'à 40 % environ et est soumise à une très grande variation interindividuelle (20-65 %).

Distribution

Les concentrations plasmatiques d'EE rapportées dans la littérature varient considérablement. L'EE se lie approximativement à 98 % aux protéines plasmatiques, à savoir quasi-exclusivement à l'albumine.

Biotransformation

Comme les œstrogènes naturels, l'EE subit une biotransformation par hydroxylation du noyau aromatique (par l'intermédiaire du cytochrome P-450). Le principal métabolite est le 2-hydroxy-EE, lui-même métabolisé en d'autres métabolites et conjugués. L'EE subit une conjugaison présystémique au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle mais aussi du foie. Dans l'urine, on retrouve principalement des métabolites glucuroconjugués et, dans la bile et le plasma, principalement des métabolites sulfatés.

Elimination

La demi-vie plasmatique moyenne de l'EE est de l'ordre de 12 à 14 heures. L'EE est excrété via les reins et les selles selon un rapport de 2:3. Après hydrolyse par les bactéries intestinales, l'EE excrété dans la bile sous forme de sulfate repart dans la circulation entérohépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité aiguë des œstrogènes est faible. Du fait de différences marquées entre les différentes espèces utilisées pour l'expérimentation animale et entre ces espèces et l'homme, les résultats des études sur les œstrogènes effectuées chez l'animal n'ont qu'une valeur prédictive limitée chez l'homme. L'éthinylœstradiol, un œstrogène de synthèse fréquemment utilisé dans les contraceptifs oraux, a un effet embryolétal chez les animaux de laboratoire, même à des doses relativement faibles ; des anomalies de l'appareil génito-urinaire et une féminisation des fœtus de sexe masculin ont été observées. Ces effets sont considérés comme spécifiques d'espèce.

L'acétate de chlormadinone a présenté une embryolétalité chez le lapin, le rat et la souris. De plus, une tératogénicité a été observée chez le lapin à des doses embryotoxiques, et dès la plus faible dose testée (1 mg/kg/jour) chez la souris. La signification de ces observations dans le cadre d'une utilisation chez l'homme est mal établie.

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicité chronique, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme en dehors de ceux décrits dans d'autres rubriques du RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Povidone K 30

Stéarate de magnésium (Ph. Eur.) [origine végétale]

Pelliculage du comprimé

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Talc (E553b)

Huile de coton (hydrogénée)

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages de plaquettes en PVC/aluminium contenant 1x 21, 3x 21, 6x 21 ou 13x 21 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Ceres Pharma NV

Kortrijksesteenweg 1091 bus B

B-9051 Sint-Denijs-Westrem

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE400547

LU2012010023 - 0638269 (1x21) / 0638272 (3x21) / 0638286 (6x21) / 0638305 (13x21)

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

Date de première autorisation: 30/09/2011

Date du dernier renouvellement: 11/04/2016 – 22/11/2025.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

09/2025 – 11/2025