

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bellina 0,03 mg/ 2 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rond, de couleur rose clair.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Contraception hormonale.

La décision de prescrire Bellina 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 Bellina 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 de Bellina, que les saignements aient cessé ou non.

#### Mode d'administration

Les comprimés pelliculés doivent être extraits de la plaquette 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<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> 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 Bellina.

#### *Passage d'un autre contraceptif hormonal à Bellina*

##### Après la prise d'un autre contraceptif hormonal combiné

La patiente commencera à prendre Bellina 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 de Bellina 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 de Bellina 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 de Bellina 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)*

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

#### *Après l'arrêt de Bellina*

Après l'arrêt de Bellina, 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<sup>re</sup> 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 de Bellina 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 de Bellina doit être poursuivie.

#### Comment retarder les saignements de privation

Pour retarder ses règles, la patiente doit entamer directement une autre plaquette de Bellina 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 de Bellina 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*

Bellina 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*

Bellina 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 de Bellina devra être 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]).
  - 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
    - dyslipoprotéïnémie sévère
- Hépatite, ictère, anomalies de la fonction hépatique, tant que les tests fonctionnels hépatiques ne se sont pas normalisés.
- Prurit généralisé, cholestase, en particulier lors d'une grossesse ou d'un traitement par œstrogènes antérieur.
- Maladie de Dubin-Johnson, maladie de Rotor, troubles de l'écoulement biliaire.
- Existence ou antécédents de méningiomes.
- Antécédents ou présence de tumeurs hépatiques.
- Douleur épigastrique sévère, hypertrophie du foie ou symptômes d'une hémorragie intra-abdominale (voir rubrique 4.8).
- Première apparition ou réapparition de porphyrie (les trois formes, plus particulièrement la porphyrie acquise).
- Présence ou antécédent de tumeurs malignes hormono-sensibles, p. ex. du sein ou de l'utérus.
- Troubles graves du métabolisme lipidique.
- Pancréatite ou antécédent de pancréatite, 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, notamment troubles de la vue ou de l'audition.
- Troubles moteurs (en particulier, parésie).
- Crises d'épilepsie répétées.
- Dépression sévère.
- Aggravation d'une otosclérose pendant les grossesses antérieures.
- Aménorrhées inexplicables.
- Hyperplasie endométriale.
- Saignements génitaux inexplicables.
- Hypersensibilité aux substances actives 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).

Bellina est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, et le dasabuvir, ou médicaments contenant glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (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 hormonaux combinés (CHC) 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 CHC 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 Bellina 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 Bellina 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 rétinienne.

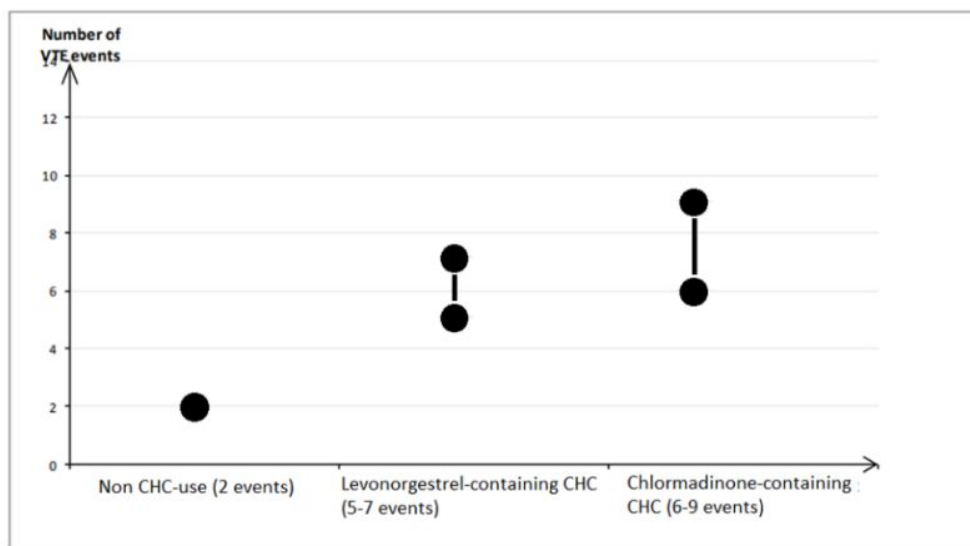
##### **Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)**

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/éthynylestradiol tels que Bellina 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 hormonaux combinés faiblement dosés (< 50 µg) d'éthynylestradiol 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 6<sup>1</sup> environ chez les utilisatrices de CHC contenant du lévonorgestrel.

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



Le nombre de TEV par année associé aux CHC faiblement dosés 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).

Bellina 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

<sup>1</sup> Mid-point of range of 5-7 per 10,000 WY, based on a relative risk for CHCs containing levonorgestrel versus non-use of approximately 2.3 to 3.6

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

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

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « 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 inexplicquée 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). Bellina 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**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Commentaire</b>
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 <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 (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 Bellina doit être interrompue si une thrombose est suspectée ou confirmée.

### Tumeurs

Certaines études épidémiologiques laissent penser que l'utilisation à long terme des contraceptifs hormonaux 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 CHC. 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 CHC 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 hormonaux. 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 de Bellina 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 hormonaux ont présenté une légère élévation de la tension artérielle; toutefois, les augmentations cliniquement significatives sont rares. Le lien entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux 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 de Bellina, le traitement sera interrompu et un traitement antihypertenseur sera mis en place. Le traitement par Bellina peut reprendre dès que les valeurs de la tension artérielle sous traitement antihypertenseur sont revenues à la normale.

Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes de l'angioedème héréditaire et acquis.

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

Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt des CHC 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 CHC.

Les CHC 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 hormonaux.

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 hormonaux.

#### Précautions

La prise d'œstrogène ou d'une association oestroprogestative 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
- 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 Bellina, 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 Bellina 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 hormonaux 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 de Bellina, 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 Bellina 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 de Bellina peut être poursuivie. Si Bellina 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 que Bellina (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 Bellina 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. Bellina peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

##### Interactions pharmacocinétiques

##### Effets d'autres médicaments sur Bellina

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 médicaux / 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 Bellina sur d'autres médicaments*

Les contraceptifs oraux peuvent avoir un effet sur le métabolisme de certaines autres substances actives. 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 Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament prescrit pour vérifier les interactions possibles avec Bellina.

#### 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

Bellina est contre-indiqué pendant la grossesse. Avant d'utiliser ce médicament, toute grossesse doit être exclue. Si une grossesse survient pendant le traitement par Bellina, celui-ci doit être interrompu immédiatement. Les données cliniques de vastes études épidémiologiques n'ont mis en évidence aucun effet tératogène ou foetotoxique en cas d'utilisation accidentelle, pendant la grossesse, d'oestrogènes en association avec d'autres progestatifs à des doses comparables à celles de Bellina. 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 Bellina (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Allaitement

L'allaitement peut être affecté par les oestrogènes, 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, Bellina 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 hormonaux 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 effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des études cliniques (> 20%) sont : saignements intermenstruels, spotting, céphalées et douleurs mammaires. Les saignements irréguliers diminuent habituellement avec la durée de la prise de Bellina.

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

Fréquence des effets secondaires / classe de système d'organes (MedDRA 17.1)	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000)	Très rare (< 1/10 000)	Non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles)
Infections et infestations			candidose vaginale	vulvo-vaginite		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			adéno-fibrome du sein			
Affections du système immunitaire			hypersensibilité médicamenteuse (y compris réactions allergiques)			exacerbation des symptômes de l'angioedème héréditaire

			cutanées)			et acquis.
Troubles du métabolisme et de la nutrition			dyslipidémie, incluant hypertriglycéridémie	augmentation de l'appétit		
Affections psychiatriques		état dépressif, nervosité, irritabilité	diminution de la libido			
Affections du système nerveux		vertige, migraine (avec ou sans aggravation)				
Affections oculaires		Troubles visuels		conjonctivite, intolérance aux lentilles de contact.		
Affections de l'oreille et du labyrinthe				perte soudaine de l'audition, acouphènes.		
Affections vasculaires				hypertension, hypotension, collapsus cardiovasculaire, varices, thromboses veineuses, thromboembolie veineuse (TEV) ou artérielle <sup>2</sup> (TEA)		
Affections gastro-intestinales	nausées	vomissements	douleur abdominale, ballonnements et diarrhées			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		acné	troubles de la pigmentation, chloasma, alopecie, sécheresse	urticaire, eczéma, érythème, prurit, aggravation de psoriasis, hypertrichose	érythème noueux	

<sup>2</sup> voir rubrique « Description de certains effets indésirables particuliers »

			cutanée, hyperhydro se			
Affections musculo-squelettiques et systémiques		sensation de lourdeur	douleur dorsale, troubles musculaires			
Affections des organes de reproduction et du sein	pertes vaginales, dysménorrhée, aménorrhée	douleurs abdominales basses	galactorrhée	hypertrophie mammaire, ménorragie, syndrome prémenstruel		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fatigue, œdème, prise de poids				
Investigations		augmentation de la pression artérielle				

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

#### Description de certains effets indésirables particuliers

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

- Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC. Ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4.
- Une augmentation du risque de troubles de la voie biliaire principale a été rapportée dans plusieurs études lors de l'utilisation de CHC au long cours.
- De rares cas de tumeurs hépatiques bénignes, et très rarement, malignes, ont été rapportés lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux et dans des cas isolés une hémorragie intra-abdominale menaçant le pronostic vital a été observée (voir rubrique 4.4).
- Aggravation de maladie inflammatoire chronique intestinale (maladie de Crohn, colite ulcéreuse) (voir rubrique 4.4).

Pour les autres effets indésirables graves tels que 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 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.notifierunefffetindesirable.be](http://www.notifierunefffetindesirable.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

Nous ne disposons pas de données sur d'éventuels effets toxiques graves en cas de surdosage. Les symptômes suivants susceptibles d'apparaître : nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, légers saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote ; le traitement doit être symptomatique. Une surveillance de l'équilibre hydro-électrolytique et de la fonction hépatique peut être nécessaire dans de rares cas.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'utilisation continue de Bellina 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 de Bellina 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.

Type d'utilisation	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

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

#### Distribution

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

#### Biotransformation

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

#### Élimination

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

### Ethinylestradiol (EE)

#### Absorption

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

#### Distribution

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

#### Biotransformation

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

#### Élimination

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

## 5.3. Données de sécurité préclinique

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

L'acétate de chlormadinone a présenté des effets embryoléthaux chez le Lapin, le Rat et la Souris. De plus, un effet tératogène a été observé à des doses embryotoxiques chez le Lapin et à la plus faible dose testée (1 mg/kg/jour) chez la Souris. L'extrapolation de ces données à l'espèce humaine reste incertaine. D'après les études conventionnelles, les données précliniques sur la toxicité chronique, la génotoxicité et la carcinogénèse n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'Homme à part ceux qui sont déjà décrits dans d'autres rubriques du RCP.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

*Noyau :*

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

*Pelliculage :*

hypromellose 6 mPas,  
lactose monohydraté,  
macrogol 6000,  
propylène glycol,  
talc,  
dioxyde de titane (E171),  
oxyde de fer rouge (E172).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

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

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

Plaquette en PVC/PVDC/Aluminium avec 1 x 21 comprimés pelliculés  
Plaquette en PVC/PVDC/Aluminium avec 3 x 21 comprimés pelliculés  
Plaquette en PVC/PVDC/Aluminium avec 6 x 21 comprimés pelliculés  
Plaquette en PVC/PVDC/Aluminium avec 13 x 21 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être, commercialisées.

**6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapest  
Hongrie

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

BE : BE352554

LU : 2009110001

- 0530542 : 1 x 21 comprimés pelliculés
- 0530556 : 3 x 21 comprimés pelliculés
- 0530573 : 6 x 21 comprimés pelliculés
- 0704476 : 13 x 21 comprimés pelliculés

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

Date de première autorisation : novembre 2009

Date de dernier renouvellement : janvier 2019

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

01/2025