

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BELANETTE 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ethinylestradiol 0,020 mg
sous forme d'éthinylestradiol betadex clathrate
Drospirénone 3 mg
Pour un comprimé pelliculé

Excipient : lactose 46 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rose pâle, rond, à faces convexes, avec les lettres « DS » gravées dans un hexagone régulier sur l'une des faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie d'administration : voie orale.

Mode d'emploi de BELANETTE 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé :

Les comprimés doivent être pris chaque jour, à peu près au même moment, éventuellement avec un peu de liquide, en respectant l'ordre indiqué sur la plaquette.

Prendre un comprimé chaque jour pendant 21 jours consécutifs.

Commencer la plaquette suivante après un arrêt de 7 jours pendant lequel se produit habituellement une hémorragie de privation. Celle-ci débute généralement 2 ou 3 jours après le dernier comprimé. Il est possible que cette hémorragie de privation ne soit pas terminée au moment d'entamer la plaquette suivante.

Modalités d'instauration du traitement par BELANETTE 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé :

- Absence de contraception hormonale antérieure le mois précédent :
La prise des comprimés doit commencer le 1^{er} jour du cycle, c'est-à-dire le premier jour des règles.
- Relais d'une méthode contraceptive estroprogestative (contraception orale combinée / COC, anneau vaginal ou patch transdermique) :
Commencer le traitement par BELANETTE 0,02mg/3mg, comprimé pelliculé de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif (dernier comprimé contenant les substances actives) de la précédente COC, ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés, ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo de la précédente COC. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, prendre le 1^{er} comprimé de BELANETTE 0,02mg/3mg, comprimé pelliculé de préférence le jour du retrait, ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.
- Relais d'une contraception progestative (pilule progestative seule, forme injectable, implant) ou par un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif :
Chez une femme, le relais peut se faire :
 - à tout moment du cycle s'il s'agit d'une pilule progestative seule,
 - le jour du retrait s'il s'agit d'un implant ou d'un SIU,

- ou le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une forme injectable.
Dans tous les cas, il sera recommandé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise de BELANETTE.
- Après une interruption de grossesse au cours du premier trimestre :
Il est possible de commencer une contraception immédiatement chez ces femmes. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception complémentaire.
- Après un accouchement ou une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre :
Il sera conseillé aux femmes de ne commencer une contraception qu'après 21 à 28 jours. Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il leur sera recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de la prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement, voir rubrique 4.6.

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

Un retard de **moins de 12 heures** dans la prise d'un comprimé ne modifie pas l'efficacité contraceptive. Il sera conseillé aux femmes de prendre le comprimé oublié immédiatement dès que cet oubli est constaté ; la prise des comprimés suivants s'effectuant à l'heure habituelle.

Si le retard est **supérieur à 12 heures**, la sécurité contraceptive peut être diminuée. En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes doivent être connues car nécessaires pour choisir la conduite à tenir :

1. L'intervalle entre 2 plaquettes ne doit jamais dépasser 7 jours ;
2. Sept jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

En conséquence, les conseils suivants pourront être donnés dans le cadre de la pratique quotidienne.

- **Semaine 1 :**
Il devra être demandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle.
Une contraception mécanique complémentaire (préservatifs par exemple) est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants.
Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant l'oubli, il existe un risque de grossesse. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.

- **Semaine 2 :**
Il devra être recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.
Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle.
Si les comprimés ont été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il devra être recommandé aux femmes de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours.

- **Semaine 3 :**
Le risque de diminution de l'activité contraceptive est maximal en raison de la proximité de l'arrêt de 7 jours.

Il est cependant possible d'empêcher la diminution de l'effet contraceptif en ajustant comme suit les modalités de prise des comprimés :

- Si la femme a pris correctement tous les comprimés pendant les 7 jours précédant l'oubli d'un comprimé, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Il est alors possible de suivre l'un des 2 schémas de prise décrits ci-dessous.
- Dans le cas contraire, il devra être recommandé aux femmes de suivre le premier schéma de prise et d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours suivants.

Schéma 1 :

Il sera recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si deux comprimés doivent être pris en même temps.

Les comprimés suivants seront ensuite pris à l'heure habituelle.

La plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la précédente, c'est-à-dire sans arrêt entre les deux plaquettes.

Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin de la seconde plaquette, mais des «spottings» (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies peuvent être observés pendant la durée de prise des comprimés.

Schéma 2 :

Un arrêt de la prise des comprimés de la plaquette en cours peut alternativement être conseillé aux femmes dans cette situation. Dans ce cas, un arrêt de 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, sera respecté avant de commencer la plaquette suivante.

Chez une femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation entre les deux plaquettes devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

- Si des vomissements se produisent dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, un nouveau comprimé doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir rubrique 4.2 « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés »).

Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette devront être pris.

Comment retarder les règles ?

La survenue des règles peut être retardée en commençant une nouvelle plaquette de BELANETTE 0,02mg/3mg, comprimé pelliculé sans respecter d'intervalle libre.

Les règles peuvent être retardées jusqu'à la fin de la seconde plaquette si nécessaire.

Pendant cette période, des métrorragies ou des « spottings » peuvent se produire.

BELANETTE 0,02mg/3mg, comprimé pelliculé peut ensuite être repris de manière habituelle après l'intervalle libre de 7 jours.

Il est possible de décaler la survenue des règles à un autre jour de la semaine en raccourcissant la durée de l'intervalle libre du nombre de jours nécessaires.

Comme pour un retard de règles, plus l'intervalle entre deux plaquettes est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue de métrorragies ou de « spottings » lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser une contraception orale combinée (COC) si une femme présente l'une des pathologies décrites ci-dessous.

En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'une contraception orale, interrompre immédiatement le traitement :

- thrombose veineuse ou antécédent de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- thrombose artérielle ou antécédent de thrombose artérielle (par exemple infarctus du myocarde), ou signes précurseurs de thrombose (par exemple : angor et accident ischémique transitoire) ;
- accident vasculaire cérébral (AVC) ou antécédent d'AVC ;
- présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose artérielle :
 - diabète avec complications vasculaires,

- hypertension artérielle sévère,
- dyslipoprotéinémie sévère ;
- prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle (résistance à la protéine C activée (APC), déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie et anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique)) ;
- pancréatite ou antécédent de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère ;
- affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;
- insuffisance rénale sévère ou aiguë ;
- tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ;
- tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (exemple: organes génitaux ou seins) ;
- saignements vaginaux d'origine inconnue ;
- antécédent de migraine avec signes neurologiques focalisés ;
- hypersensibilité à l'un des composants actifs ou à l'un des excipients de BELANETTE 0,02mg/3mg, comprimé pelliculé.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales :

Chez une femme donnée, la présence de l'un des symptômes ou facteurs de risque mentionnés ci-dessous doit faire discuter avec la patiente le rapport bénéfice/risque avant toute prescription d'une contraception orale.

En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de survenue pour la première fois de ces symptômes ou de ces facteurs de risque, il sera recommandé aux femmes de contacter leur médecin qui décidera si la contraception orale doit être interrompue.

• **Troubles circulatoires :**

L'utilisation de tout contraceptif oral combiné (COC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation. L'augmentation du risque thromboembolique veineux est plus élevée pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif oral estroprogestatif.

Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en estrogène (contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol), sans facteur de risque thromboembolique veineux connu, les études épidémiologiques ont montré que l'incidence d'un accident thromboembolique veineux était comprise entre environ 20 cas pour 100 000 années-femmes (pour les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel) et 40 cas pour 100 000 années-femmes (pour les utilisatrices de COC contenant du désogestrel ou du gestodène). Chez les non-utilisatrices, ce risque est de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes et de 60 cas pour 100 000 grossesses. Dans 1 à 2 % des cas, ces accidents ont une évolution fatale.

Des études épidémiologiques ont montré que le risque de thromboembolie veineuse associé aux COCs contenant de la drospirénone est plus élevé que celui associé aux COCs contenant du lévonorgestrel (dits COCs de deuxième génération) et pourrait être similaire à celui associé aux COCs contenant du désogestrel / gestodène (COCs dits de troisième génération).

Certaines études épidémiologiques ont également associé l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs à une augmentation du risque thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).

Chez les utilisatrices d'une contraception orale, de très rares cas de thrombose d'autres vaisseaux sanguins ont été observés, par exemple veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétinienne. Il n'existe pas de consensus sur la relation entre la survenue de ces accidents et l'utilisation de contraceptifs hormonaux.

Les symptômes d'événements thromboemboliques veineux ou artériels ou d'accident vasculaire cérébral peuvent être les suivants :

- douleur et/ou œdème inhabituel d'une jambe,
- douleur importante et brutale dans la poitrine, irradiant ou non dans le bras gauche,
- essoufflement soudain,
- toux de survenue brutale,

- céphalées inhabituelles, sévères, prolongées,
- cécité brutale, partielle ou totale,
- diplopie,
- troubles du langage ou aphasie,
- vertiges,
- collapsus avec ou sans convulsions focalisées,
- survenue brutale d'une parésie ou d'un engourdissement très important d'un hémicorps ou d'une partie du corps,
- troubles moteurs,
- douleur abdominale aiguë.

Chez les utilisatrices de contraception orale, le risque de complications thromboemboliques veineuses augmente :

- avec l'âge ;
- en cas d'antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques veineux (chez un frère, une sœur ou chez un parent relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, il convient de demander l'avis d'un spécialiste avant de prescrire une contraception orale.
- en cas d'immobilisation prolongée, d'intervention chirurgicale majeure, de chirurgie des membres inférieurs ou de traumatisme important. Dans ces cas, il est recommandé d'interrompre la contraception (au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale programmée) et de ne la reprendre que deux semaines au moins après reprise d'une mobilisation complète. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si la contraception orale n'a pas été interrompue à l'avance,
- avec l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²) ;
- la responsabilité des varices et des thrombophlébites superficielles dans la survenue ou l'aggravation d'une thrombose veineuse n'est pas établie.

Chez les utilisatrices d'une contraception orale, le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident vasculaire cérébral augmente :

- avec l'âge,
- avec le tabagisme (il sera vivement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles désirent suivre une contraception orale),
- avec les dyslipoprotéïnémies,
- avec l'hypertension artérielle,
- en cas de migraine,
- en cas d'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²),
- en cas d'antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques artériels (chez un frère, une sœur ou chez un parent relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, il convient de demander l'avis d'un spécialiste avant de prescrire une contraception orale.
- en présence de valvulopathies cardiaques,
- en cas de fibrillation auriculaire.

La présence d'un facteur de risque grave ou de plusieurs facteurs de risque de maladie veineuse ou artérielle peut également constituer une contre-indication. La possibilité d'un traitement anticoagulant pourra être envisagée.

En cas de survenue d'un symptôme évocateur de thrombose, il sera recommandé aux femmes utilisatrices d'une contraception orale de contacter leur médecin.

En cas de survenue ou de suspicion de thrombose, la contraception orale doit être interrompue. En raison du potentiel tératogène d'un traitement anti-coagulant par dérivés coumariniques, une autre méthode contraceptive appropriée doit être instaurée.

Il sera tenu compte de l'augmentation du risque thromboembolique survenant lors du post-partum (voir rubrique 4.6 « Grossesse et allaitement »).

Les autres affections médicales pouvant entraîner des accidents vasculaires sont : le diabète sucré, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytico-urémique, les entéropathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) et la drépanocytose.

L'augmentation de la fréquence ou de l'intensité de migraines lors d'une contraception orale (prodrome éventuel d'un accident vasculaire cérébral) peut justifier l'arrêt immédiat de celle-ci.

- **Cancers :**

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs oraux pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans) . Il n'est cependant pas établi si ces pathologies sont dues à d'autres facteurs comme le comportement sexuel et le *papillomavirus* virus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une contraception orale.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'une contraception orale reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de contraception orale, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé. Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de contraceptifs oraux.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous contraceptifs oraux, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de contraceptifs oraux plus fortement dosés (50 µg éthynylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les contraceptifs oraux plus faiblement dosés.

- **Autres pathologies :**

BELANETTE 0,02mg/3mg, comprimé pelliculé contient un progestatif qui est un antagoniste de l'aldostérone ayant des propriétés d'épargne potassique. Dans la plupart des cas, aucune augmentation de la kaliémie n'est attendue. Cependant, dans une étude clinique, une augmentation modérée non significative de la kaliémie a été observée chez des patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée lors de la prise concomitante de drospirénone et de médicaments épargneurs de potassium. De ce fait, il est recommandé de vérifier la kaliémie lors du premier cycle du traitement chez les patientes présentant une insuffisance rénale pour lesquelles la kaliémie est située dans la limite supérieure à la normale avant traitement, en particulier en cas de prise associée de médicaments épargneurs de potassium (voir également rubrique 4.5).

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'une contraception orale.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous contraception orale : rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate de la contraception orale n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant une contraception orale doit faire interrompre celle-ci. Cette contraception pourra éventuellement être reprise après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des contraceptifs oraux, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Chez les femmes présentant un angioedème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angioedème.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des contraceptifs oraux

jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

La récurrence d'un ictère cholestasique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les contraceptifs oraux.

Les contraceptifs oraux peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant une contraception orale faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une contraception orale.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous contraceptifs oraux.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous contraceptifs oraux doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violet.

Ce médicament contient 46 mg de lactose par comprimé. En tenir compte chez les patientes atteintes d'une pathologie héréditaire rare telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou en cas de régime dépourvu de lactose.

Examen clinique :

L'instauration ou la reprise d'un traitement par BELANETTE 0,02mg/3mg, comprimé pelliculé doit être précédée du recueil des antécédents médicaux complets (y compris les antécédents familiaux).

Une éventuelle grossesse devra être exclue.

Un examen clinique complet, incluant une mesure de la pression artérielle doit être effectué, en tenant compte des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde (voir rubrique 4.4).

Il sera conseillé aux femmes de lire attentivement la notice du produit et de respecter les recommandations qu'elle contient. La fréquence et la nature des examens pratiqués tiendront compte des recommandations médicales établies et seront adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées que les contraceptifs oraux ne protègent pas contre l'infection à VIH (SIDA) ou les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité d'une COC peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou de prise concomitante de certains traitements (voir rubrique 4.5).

Troubles du cycle :

Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

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

NB : l'information relative à la prescription des médicaments associés doit être consultée pour identifier toute interaction éventuelle.

- Influence d'autres médicaments sur BELANETTE 0,02mg/3mg, comprimé pelliculé :

Les interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments peuvent induire des métrorragies et/ou conduire à l'échec de la contraception.

Les interactions suivantes ont été retrouvées dans la littérature.

- Avec le métabolisme hépatique

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, ce qui peut conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles (*par exemple, la phénytoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine, le bosentan et les médicaments contre le VIH (par exemple ritonavir, névirapine) et aussi de façon possible avec l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine et les préparations contenant du millepertuis (hypericum perforatum, plante médicinale)*). En général, l'induction enzymatique maximale est observée au bout d'environ 10 jours de traitement ; cependant, elle peut se prolonger au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.

- Interférences avec la circulation entéro-hépatique

Des échecs de la contraception ont également été rapportés avec les antibiotiques de la classe des pénicillines et des tétracyclines. Le mécanisme de cet effet n'est pas connu.

- Conduite à tenir

Les femmes prenant pendant une courte durée un médicament appartenant à l'une des classes mentionnées ci-dessus ou d'autres substances actives (médicaments inducteurs enzymatiques) autre que la rifampicine, doivent utiliser temporairement, en plus de leur contraception orale, pendant toute la durée de ce traitement et pendant les 7 jours qui suivent l'arrêt du traitement, une méthode contraceptive mécanique complémentaire.

En cas de traitement par la rifampicine, les mêmes précautions s'appliquent mais la contraception mécanique doit être poursuivie 28 jours après l'arrêt de l'antibiotique.

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 femmes sous traitement par antibiotiques (autre que la rifampicine, voir ci-dessus) doivent utiliser une contraception mécanique jusqu'à 7 jours après l'arrêt.

Si l'administration du traitement concomitant va au-delà de la fin de la plaquette du contraceptif oral, la plaquette suivante doit être commencée sans respecter l'intervalle libre habituel.

Les principaux métabolites sanguins de la drospirénone n'impliquent en général pas le cytochrome P450. Les inhibiteurs de ce système enzymatique ne devraient donc pas avoir d'influence sur le métabolisme de la drospirénone.

- Influence de BELANETTE 0,02mg/3mg, comprimé pelliculé sur d'autres médicaments :

Les contraceptifs oraux peuvent modifier le métabolisme de certaines autres substances actives. Les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent donc être soit augmentées (ex : ciclosporine) ou diminuées (ex : lamotrigine).

Chez des femmes volontaires, des études d'inhibition *in vitro* et des études d'interaction *in vivo* réalisées avec l'oméprazole, la simvastatine et le midazolam comme marqueur, ont montré qu'une interaction de la drospirénone à des doses de 3 mg avec le métabolisme d'autres médicaments était peu probable.

- Autres interactions :

Chez les patientes ayant une fonction rénale normale, l'association de drospirénone avec un IEC ou un AINS n'a pas montré d'effet significatif sur la kaliémie. Néanmoins, l'utilisation de BELANETTE 0,02mg/3mg, comprimé pelliculé en association avec les antagonistes de l'aldostérone ou des diurétiques épargneurs de potassium n'a pas été étudiée. Dans ce cas, un dosage de la kaliémie pendant le premier cycle de traitement est recommandé (voir également la rubrique 4.4).

- Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteurs) comme la corticostéroïd-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale. En raison de sa légère activité anti-minéralocorticoïde, la

drospirénone accroît l'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie.

4.6. Grossesse et allaitement

BELANETTE 0,02 mg / 3 mg, comprimé pelliculé n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse sous BELANETTE, son utilisation devra être immédiatement interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si un contraceptif a été pris par erreur au cours de la grossesse.

Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (voir rubrique 5.3). D'après ces données, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des contraceptifs oraux pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé chez l'homme.

Les données disponibles concernant l'utilisation de BELANETTE au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure à d'éventuels effets néfastes de BELANETTE sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour de conclure.

Les contraceptifs hormonaux pouvant influencer sur la composition quantitative et qualitative du lait maternel, ceux-ci sont généralement déconseillés jusqu'à la fin du sevrage. L'utilisation de contraceptifs oraux peut s'accompagner d'une excrétion de faibles quantités de ces contraceptifs et/ou de leurs métabolites dans le lait pouvant avoir un effet chez l'enfant.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Il n'a pas été observé d'effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines chez les utilisatrices de contraceptifs oraux.

4.8. Effets indésirables

Consulter également la rubrique 4.4 concernant les effets indésirables graves chez les utilisatrices de contraceptifs oraux.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de BELANETTE 0,02mg/3mg, comprimé pelliculé :

Sur la base des essais cliniques, le tableau ci-dessous décrit par fréquence les effets indésirables selon la classification système-organe MedDRA.

Classification Système-Organe	Fréquence des effets indésirables		
	Fréquent ≥1/100 à <1/10	Peu fréquent ≥1/1,000 à <1/100	Rare ≥1/10,000 à <1/1,000
Infections et infestations		Candidose, Herpes simplex	
Affections du système immunitaire		Réaction allergique	Asthme
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit	

Classification Système-Organe	Fréquence des effets indésirables		
	Fréquent ≥1/100 à <1/10	Peu fréquent ≥1/1,000 à <1/100	Rare ≥1/10,000 à <1/1,000
Affections psychiatriques	Labilité émotionnelle	Dépression, Nervosité, Troubles du sommeil	
Affections du système nerveux	Céphalées	Paresthésie, Vertiges	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Hypoacousie
Affections oculaires		Vision anormale	
Affections cardiaques		Extrasystoles, Tachycardie	
Affections vasculaires		Embolie pulmonaire, Hypertension, Hypotension, Migraine, Varices	Thromboembolie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Pharyngite	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales	Nausées, Vomissements, Gastroentérite, Diarrhée, Constipation, Troubles gastro-intestinaux	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Angioœdème, Alopécie, Eczéma, Prurit, Rash, Peau sèche, Séborrhée, Troubles cutanés	Erythème noueux, Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur du cou, Douleur aux extrémités, Crampes musculaires	
Affections du rein et des voies urinaires		Cystite	
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs mammaires, Augmentation du volume mammaire, Sensibilité mammaire, Dysménorrhée, Métrorragie	Cancer du sein, Maladie fibrokystique, Galactorrhée, Kyste ovarien, Bouffées de chaleur, Troubles menstruels, Aménorrhée, Ménorragie, Candidose vaginale, Vaginite, Décharge vaginale, Troubles	

Classification Système-Organe	Fréquence des effets indésirables		
	Fréquent ≥1/100 à <1/10	Peu fréquent ≥1/1,000 à <1/100	Rare ≥1/10,000 à <1/1,000
		vulvovaginaux, Sécheresse vaginale, Douleurs pelviennes, Frottis cervical douteux (test de Papanicolaou), Diminution de la libido	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème, Asthénie, Douleur, Soif excessive, Hypersudation	
Investigations	Prise de poids	Perte de poids	

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé afin de décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liées.

Les effets indésirables graves suivants observés chez des femmes utilisatrices de contraceptifs oraux sont également décrits à la rubrique 4.4. :

- accidents thromboemboliques veineux ;
- accidents thromboemboliques artériels ;
- hypertension ;
- tumeurs hépatiques ;
- survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec les contraceptifs oraux n'est pas certaine : maladie de Crohn, colite hémorragique, épilepsie, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome urémique hémolytique, ictère cholestatique ;
- chloasma ;
- perturbations chroniques ou sévères de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt de la contraception orale jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique ;
- survenue ou aggravation des symptômes d'angioœdème par les estrogènes chez les femmes présentant un angioœdème héréditaire.

La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans cette augmentation est faible par rapport au risque général de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation d'un contraceptif oral reste inconnue. Pour plus d'information se reporter aux rubriques 4.3 et 4.4.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec BELANETTE.

L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans un tel cas sont les suivants : nausées, vomissements et chez les jeunes filles, petits saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique (ATC) : Progestatifs et Estrogènes. Associations Fixes
Code ATC : G03AA12.

Indice de Pearl pour échec de la méthode : 0,11 (limite supérieure de l'intervalle de confiance 95 % bilatéral : 0,60)

Indice de Pearl global (échec de la méthode + échec de la patiente) : 0,31 (limite supérieure de l'intervalle de confiance 95 % bilatéral : 0,91).

L'effet contraceptif de BELANETTE 0,02mg/3mg, comprimé pelliculé repose sur l'interaction de différents facteurs, les plus importants étant l'inhibition de l'ovulation et les modifications de l'endomètre.

BELANETTE 0,02mg/3mg, comprimé pelliculé est un contraceptif oral associant l'éthinylestradiol et un progestatif, la drospirénone. Aux doses thérapeutiques, cette dernière possède également des propriétés anti-androgéniques et une légère activité anti-minéralocorticoïde. Elle n'a aucune activité œstrogénique, glucocorticoïde ou anti-glucocorticoïde. La drospirénone est donc dotée d'un profil pharmacologique proche de celui de l'hormone naturelle, la progestérone.

Les études cliniques indiquent que la légère activité anti-minéralocorticoïde de BELANETTE 0,02mg/3mg, comprimé pelliculé entraîne un effet anti-minéralocorticoïde modéré.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

• Drospirénone :

Absorption :

Administrée par voie orale, l'absorption de la drospirénone est rapide et presque complète. Après administration unique, le pic de concentration sérique de la substance active, d'environ 38 ng/ml, est atteint en une à deux heures environ. La biodisponibilité est comprise entre 76 et 85 %. La prise concomitante d'aliments n'a pas d'influence sur la biodisponibilité de la drospirénone.

Distribution :

Après administration orale, les concentrations sériques de la drospirénone diminuent avec une demi-vie terminale de 31 heures. La drospirénone se lie à l'albumine sérique, mais pas à la SHBG (sex hormone binding globulin) ni à la CBG (corticoid binding globulin). Seulement 3 à 5 % des concentrations sériques totales de la substance active se retrouvent sous forme de stéroïde libre. L'augmentation de la SHBG induite par l'éthinylestradiol n'influence pas la liaison de la drospirénone aux protéines sériques. Le volume de distribution apparent moyen de la drospirénone est de $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Métabolisme :

Après administration orale, la drospirénone subit un métabolisme intense. Les principaux métabolites plasmatiques sont la drospirénone acide formée par ouverture du noyau lactone et le 3-sulfate de 4,5-dihydrodrospirénone tous deux formés sans implication du cytochrome P450. La drospirénone est peu métabolisée par le cytochrome P450 3A4 ; in vitro elle inhibe cette enzyme ainsi que le cytochrome P450 1A1, le cytochrome P450 2C9 et le cytochrome P450 2C19.

Élimination :

La clairance métabolique sérique de la drospirénone est de $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. La drospirénone n'est excrétée sous forme inchangée qu'à l'état de traces. Les métabolites de la drospirénone sont excrétés par voies fécale et urinaire selon un rapport de 1,2 à 1,4. La demi-vie de l'excrétion urinaire et fécale des métabolites est d'environ 40 h.

Conditions à l'état d'équilibre :

Au cours d'un cycle de traitement, à l'état d'équilibre, les concentrations sériques maximales de la drospirénone (environ 70 ng/ml) sont atteintes au bout de 8 jours de traitement. Les taux sériques de drospirénone s'accumulent selon un facteur d'environ 3 en fonction du rapport de la demi-vie terminale et de l'intervalle entre deux prises.

Populations particulières :

Effet sur l'insuffisance rénale :

A l'état d'équilibre, chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine Cl_{cr} : 50-80 ml/min), les concentrations sériques de drospirénone sont comparables à celles de femmes présentant une fonction rénale normale.

Chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-50 ml/min), les concentrations sériques de drospirénone sont en moyenne supérieures de 37 % à celles observées chez des femmes ayant une fonction rénale normale.

Le traitement par la drospirénone est également bien toléré par les femmes présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucun effet cliniquement significatif d'un traitement par drospirénone sur la kaliémie n'a été observé.

Effet sur l'insuffisance hépatique :

Dans une étude à dose unique, la clairance orale (Cl/F) était diminuée d'environ 50 % chez les volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée par rapport à ceux présentant une fonction hépatique normale.

Cette diminution ne s'est pas traduite par une différence apparente en terme de kaliémie. Aucune augmentation des concentrations sériques de potassium au-dessus de la limite supérieure de la normale n'a été observée en cas de diabète et de traitement associé par la spironolactone (deux facteurs de risque d'hyperkaliémie). Il peut être conclu que la drospirénone est bien tolérée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh B).

Groupes ethniques :

Aucune différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques de la drospirénone et de l'éthinylestradiol n'a été observée entre les femmes japonaises et caucasiennes.

- **Ethinylestradiol :**

Absorption :

Après administration orale, l'absorption de l'éthinylestradiol est rapide et complète. Après administration orale unique, le pic de concentration sérique de 33 pg/ml est atteint en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue résultant d'une conjugaison pré-systémique et d'un premier passage est d'environ 60 %. La prise concomitante de nourriture diminue la biodisponibilité de l'éthinylestradiol d'environ 25 % chez les sujets traités alors qu'aucun changement n'est observé chez les témoins.

Distribution :

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en 2 phases : la phase terminale est caractérisée par une demi-vie d'environ 24 heures. L'éthinylestradiol se lie fortement mais non spécifiquement à l'albumine sérique (environ 98,5 %) ; il induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG et de CBG (Corticoid binding Globulin). Le volume apparent de distribution est d'environ 5 l/kg.

Métabolisme :

L'éthinylestradiol est soumis à une conjugaison pré-systémique dans l'intestin grêle et dans le foie. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique et est transformé en de nombreux métabolites hydroxylés et méthylés. Ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de conjugués glucuronés et sulfonés. La clairance métabolique plasmatique de l'éthinylestradiol est d'environ 5 ml/min/kg.

Élimination :

L'éthinylestradiol n'est pas excrété de façon significative sous forme inchangée. Les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés avec un ratio d'excrétion rénale biliaire de 4/6. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

Conditions à l'état d'équilibre :

L'état d'équilibre est atteint au cours de la seconde partie d'un cycle de traitement et l'éthinylestradiol s'accumule dans le sérum selon un facteur d'environ 2,0 à 2,3.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, les effets de la drospirénone et de l'éthinylestradiol se limitent à ceux associés à l'action pharmacologique connue. En particulier, au cours des études de reproduction les effets embryo- et fœtotoxiques ont été considérés comme spécifiques à l'espèce animale. Avec une exposition à des doses supérieures à celles utilisées dans BELANETTE 0,02mg/3mg, comprimé pelliculé, un effet sur la différenciation sexuelle a été observé chez les fœtus du rat mais pas du singe.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium (E 470b).

Pelliculage : hypromellose (E 464), talc (E 553b), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 1 x 21 comprimés, de 3 x 21 comprimés, de 6 x 21 comprimés et de 13 x 21 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC transparent/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BAYER SANTE

220 AVENUE DE LA RECHERCHE

59120 LOOS

Standard : 03 28 16 34 00

Pharmacovigilance (numéro vert) : 0 800 87 54 54

www.bayerhealthcare.fr

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

- 376 418-1 ou 34009 376 418 1 4 : 21 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC transparent/Aluminium). Boîte de 1 plaquette.
- 376 419-8 ou 34009 376 419 8 2 : 21 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC transparent/Aluminium). Boîte de 3 plaquettes.

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

19 Septembre 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

23.12.2011

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription médicale.

Non remboursé Sec. Soc.

V01/12

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

En vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Bayer Santé, Parc Eurasanté, 220 Avenue de la recherche, 59373 LOOS Cedex.

Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer Santé : PR.France@bayer.com